

Ішемічна хвороба серця при гранулематозі з поліангіїтом



Г. В. Мостбауер, М. Б. Джус, Д. Ш. Січінава

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Гранулематоз із поліангіїтом (ГПА) — некротичне гранулематозне запалення верхніх і нижніх дихальних шляхів та некротичний васкуліт судин дрібного й середнього діаметра (капіляри, венули, артеріоли, артерії та вени), що часто поєднується з некротичним гломерулонефритом. Однак у патологічний процес можуть залучатися й інші органи та системи. Залучення серцево-судинної системи у патологічний процес при ГПА трапляється у 6–44 % випадків і впливає на прогноз хворих. Частіше виникає перикардит, коронарит, рідше — міокардит, ендокардит з розвитком вад серця, гострий інфаркт міокарда, порушення серцевого ритму і провідності. Особливістю ураження серця при ГПА є безсимптомний або субклінічний перебіг. Дані літератури щодо прискороного розвитку атеросклерозу на тлі цього захворювання обмежені й дещо суперечливі.

Ключові слова: гранулематоз із поліангіїтом, серцево-судинна система, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда.

Серцево-судинні захворювання залишаються однією з провідних причин захворюваності та смертності [47], а основний внесок в структуру смертності належить ішемічній хворобі серця (ІХС). Так, у США від ІХС щорічно помирає понад 400 тис. осіб [51]. Однією з причин розвитку ІХС, хоч і рідкісною, є системні васкуліти, зокрема і гранулематоз із поліангіїтом (ГПА). Ураження серця при ГПА зазвичай безсимптомне або субклінічне [36, 53], але його наявність є сильним предиктором серцево-судинної смертності [20].

ГПА — некротичне гранулематозне запалення верхніх і нижніх відділів респіраторного тракту й некротичний васкуліт судин дрібного й середнього діаметра (капіляри, венули, артеріоли, артерії та вени), що часто поєднується з некротичним гломерулонефритом (визначення консенсусу Chapel Hill, 2012) і асоційоване з наявністю антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА), тобто належить до АНЦА-асоційованих васкулітів [23].

Стаття надійшла до редакції 25 жовтня 2016 р.

Мостбауер Галина Володимирівна, к. мед. н., доцент,
зав. кафедри внутрішньої медицини № 2
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© Г. В. Мостбауер, М. Б. Джус, Д. Ш. Січінава, 2016

Епідеміологія

Щорічна захворюваність на ГПА становить 5–10 випадків на 1 млн населення з однаковою частотою у чоловіків і жінок [55]. Поширеність ГПА коливається у межах від 24 до 157 випадків на 1 млн населення з більшою поширеністю серед населення Європи, особливо Північної Європи, порівняно з Азією, Африкою, країнами Карибського басейну та афроамериканцями [10, 30, 55].

Етіологія та патогенез

Етіологія та патогенез ГПА до кінця не з'ясовані. Можливими етіологічними чинниками можуть бути інфекція, фактори навколишнього середовища, хімічні, токсичні або фармакологічні тригери в осіб з генетичною схильністю [55]. Патогенез ГПА комплексний, імовірно, у ньому беруть участь і аутоімунні реакції. Важливу роль у патогенезі ГПА відіграють АНЦА до протеїнази-3 (ПР-3) (виявляють у 80 % хворих) та до мієлопероксидази (визначають у 10 % випадків) [10].

Гістопатологічні зміни

Для ГПА характерне системне ураження за відсутності імунних депозитів. Відзначають некротичний васкуліт, гранулеми, некрози, мікроабсцеси [64].

Від часу перших описів цього захворювання [26, 61] численні дослідження показали, що при ГПА у патологічний процес може залучатися будь-який орган або система (табл. 1), але типове залучення у патологічний процес верхніх і нижніх дихальних шляхів та нирок [13, 23, 53]. Так, верхні дихальні шляхи уражаються майже у всіх пацієнтів, легені – у 90 % випадків, нирки – у 80 % хворих [37].

Залучення у патологічний процес серця, на відміну від ураження респіраторного тракту та нирок, рідкісніше і трапляється у 6–44 % випадків ГПА [21, 28, 29, 36, 40]. Найчастіше його ураження виявляють при автопсіях [36]. Патологія серця може виникнути на будь-яких етапах розвитку ГПА, рідше – на початковому [36]. За даними дослідження R. Surriah та співавт., серцево-судинні події (гострий інфаркт міокарда (ГІМ), смерть від серцево-судинних захворювань, інсульт, аортокоронарне шунтування, перкутанне коронарне втручання) виявлені у 14 % хворих упродовж перших 5 років після встановлення діагнозу ГПА та мікроскопічного поліангіїту (11,7 і 16,1 % пацієнтів відповідно) [59]. Незалежними детермінантами збільшення ризику серцево-судинних ускладнень були старший вік і діастолічна артеріальна гіпертензія, а зменшення ризику – наявність антитіл до ПР-3 АНЦА. Однак відомо, що АНЦА беруть участь

у патогенезі ГПА, зокрема призводять до активації нейтрофілів з вивільненням активних форм кисню, протеолітичних ферментів і пошкодження ендотелію [10]. Клінічні та експериментальні (*in vitro*, *in vivo*) дослідження довели патогенетичну роль антитіл до мієлопероксидази при ГПА, тоді як роль ПР-3-АНЦА з'ясована менше [24].

У патологічний процес при ГПА можуть залучатися коронарні артерії, перикард, епікард, міокард, ендокард, клапани серця, провідна система серця і судини великого діаметра [28, 59]. Перикардит і коронарит – частіші вияви ГПА, але також описані міокардит, ендокардит з формуванням вад серця, ГІМ, порушення ритму та провідності серця [7, 15, 28, 40, 41, 57, 58].

Дані літератури щодо прискореного розвитку атеросклерозу при ГПА суперечливі й дещо обмежені. За даними досліджень, при ГПА не виявляли атеросклеротичного ураження коронарних артерій, як при системному червоному вовчаку та ревматоїдному артриті [27, 39, 45, 56].

На противагу цьому в невеликому дослідженні «випадок – контроль» у пацієнтів з ГПА виявлено потовщення комплексу інтима – медія сонних артерій, що інтерпретували як ознаку прискореного розвитку атеросклерозу [14]. Окрім того, були підвищені рівні С-реактивного білка – маркера

Т а б л и ц я 1

Клінічні вияви ГПА [19]

Орган/система	Клінічні вияви
Конституціональні симптоми	Загальне нездужання, анорексія, втрата маси тіла, підвищення температури тіла
Шкіра	Лейкоцитокластичний васкуліт, дигітальні інфаркти, пурпура, виразки, гангрена
Ротова порожнина	Виразки, гранулематозне ураження слизової оболонки, гіперплазія ясен із формуванням міжзубних сосочків, що подібні до полуниці, порушення ковтання
Орган зору	Епісклерит, склерит, кон'юнктивіт, кератит, увеїт, васкуліт сітківки, артеріальні або венозні тромбози сітківки, ексудати та геморагії сітківки, нечіткість зору, сліпота, екзофтальм, орбітальні гранулематозні маси, епіфора (ретенційна сльозотеча)
Ніс і навколоносові пазухи	Постійні/рецидивні виділення з носа, часто носові кровотечі, кірки, виразково-некротичне ураження та гранулематозне ураження слизової оболонки носа, регіональне потоншення кісткових структур, сидлоподібна деформація носа, синусити
Орган слуху	Нейросенсорна та кондуктивна втрата слуху
Верхні дихальні шляхи	Субглотковий стеноз гортані, стеноз трахеї
Нижні дихальні шляхи	Кашель, задишка, хрипи, обструкція дистальних бронхів, легеневі гранулеми, порожнини в легенях, плеврит, плевральний випіт, легеневі інфільтрати, легеневі кровотечі, капілярит альвеолярних перегородок, дихальна недостатність
Серцево-судинна система	Васкуліт судин малого діаметра, оклюзія судин, перикардит, кардіоміопатія, клапанні вади серця, ІХС, серцева недостатність
Шлунково-кишковий тракт	Васкуліт мезентеріальних судин з розвитком ішемії кишечника та вторинного перитоніту з клінічною картиною гострого живота
Нирки	Дифузний некротичний гломерулонефрит з «напівмісяцями», гематурія, протеїнурія, циліндурія, гостре або хронічне пошкодження нирок
Центральна і периферична нервова система	Головний біль, менінгіт, судоми, порушення мозкового кровообігу, пошкодження спинного мозку, паралічі черепно-мозкових нервів, сенсорні або моторні периферичні нейропатії, множинний мононеврит, нейросенсорна туговухість, ураження речовини мозку
Кістково-м'язовий апарат	Артрит, артралгії, міалгії

системного запалення і матриксних металопротеїназ (ММР, ММР-3, ММР-9) та ендogenous тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ (ТІМР-1) — маркерів ремоделювання судин. Результати цього дослідження дали авторам підстави припустити, що запалення й ремоделювання судин при ГПА — фактори прискореного розвитку атеросклерозу [14]. Це припущення вимагає підтвердження у тривалих дослідженнях вірогідних маркерів атеросклерозу, наприклад, шляхом візуалізації атеросклеротичних бляшок у сонних і коронарних артеріях, оскільки потовщення комплексу інтима — медія при хронічному запаленні не є специфічним для атеросклерозу [18]. Слід зазначити, що у своєму дослідженні С. В. Моисеев та співавт. відзначали клінічні ознаки можливого атеросклерозу (стенокардія, ГІМ, інсульт, ендovasкулярні втручання) у 14,5% пацієнтів, у яких він асоціювався з віком, чоловічою статтю і тривалим лікуванням глюкокортикоїдами (ГК) [1].

Експериментальні дослідження підтвердили, що для ГПА, як і для системного червоного вовчак та ревматоїдного артрит, характерне посилення атерогенезу. При ГПА спостерігається ендотеліальна дисфункція внаслідок васкуліту судин дрібного діаметра. Порушення ендотеліальної вазодилатації артерій, збільшення жорсткості артерій та товщини комплексу інтима — медія сонних артерій, а також висока частота виявлення атеросклеротичних бляшок продемонстровані у пацієнтів з ГПА та іншими системними васкулітами, що може свідчити про прискорений розвиток атеросклерозу [9, 11, 14, 42, 49].

За даними мультиспіральної комп'ютерної томографії коронарних артерій, кальцієвий індекс, що відповідав помірному і високому ризику ІХС, спостерігали у 66,6% хворих на ГПА, у 50% випадків при вузликівому поліартеріїті та у 62,5% спостережень при еозинофільному гранулематозі з поліангітом. Ці дані можуть вказувати на більш ранній розвиток атеросклерозу коронарних артерій при цих системних васкулітах, що підтверджували дані автопсії [3].

Коронарит за даними автопсії описаний приблизно у 50% випадків [36, 40, 53], що узгоджується з даними досліджень [39]. У результаті ретроспективного аналізу даних 293 пацієнтів з ГПА, проведеного М. Faurschou та співавт., виявлено статистично значуще збільшення ризику розвитку ГІМ (ВІШ 2,5; 95% ДІ 1,6—3,7), але не стенокардії, особливо у пацієнтів віком понад 50 років, чоловічої статі, які отримували високі кумулятивні дози циклофосфаміду [17]. Ризик розвитку ГІМ збільшувався у перші 5 років і підвищувався у 2,2 разу через 10 років після встановлення діагнозу ГПА. Усі пацієнти, однак, отримували високі дози ГК для індукції ремісії, які, як відомо, асоційовані з підвищенням ризиком розвитку серцево-судинних подій, зокрема й ГІМ [62].

У дослідженні Л. А. Стрижакова у 11,6% хворих на ГПА відзначали атеросклеротичне ураження коронарних артерій, а поширеність стенокардії становила 9,4% при частоті ГІМ 2,2% [2]. Однак це суперечить даним інших досліджень, автори яких стверджують, що клінічні вияви ІХС, такі як стенокардія та ГІМ, при ГПА не часті [13, 44].

Механізмами розвитку ішемії міокарда є некротичний васкуліт, тромбоз та оклюзія коронарних артерій дрібного й середнього діаметра [28, 32, 37, 53, 60]. Запальні інфільтрати пошкоджують інтиму судин і можуть призводити до тромбозу коронарних артерій [39]. Р. Morbini та співавт. описали коронарит (з/без атеросклерозу) з множинними пристінковими та оклюзійними тромбами [39]. За результатами автопсії було виявлено васкуліт із фібриноїдним некрозом, що характерний для ГПА.

Асоціацію ГПА з ГІМ описано в декількох дослідженнях [6, 13, 16, 31, 44, 45, 53]. Необхідно відзначити, що у пацієнтів з типовими виявами ГПА, які померли від ГІМ, не було болю у грудній клітці [13, 25, 31, 45, 53]. Асимптомний перебіг ГІМ, який часто виявляють за ознаками рубцевих змін при автопсії або під час рутинного обстеження хворих на ГПА, підтверджують і дані інших досліджень [16, 44].

Однак є декілька повідомлень про наявність болювого синдрому при ГІМ у пацієнтів з ГПА [8, 54]. У цих випадках ГІМ розвивався після початку імуносупресивної терапії у хворого з ГІМ з елевацією сегмента ST, у якого під час коронарентрографії (КВГ) були виявлені розширення в проксимальній частині лівої передньої низхідної артерії та оклюзія її середнього сегмента, а у хворого з ГІМ без елевації сегмента ST — коронарит із декількома стенозами лівої передньої низхідної артерії [8, 54]. Пацієнту проведено стентування з продовженням імуносупресивної терапії. Через 4 місяці під час контрольної КВГ коронарит не відзначали [54].

М. N. Lazarus та співавт. описали симптомний ГІМ з елевацією сегмента ST як перший вияв ГПА [32]. Під час КВГ виявили оклюзію дистального сегмента лівої передньої низхідної коронарної артерії і множинні оклюзії дрібних судин з імплантацією стента. Крім того, була виявлена гемодинамічно незначуща атеросклеротична бляшка.

D. Salazar-Echaiz та співавт. описали випадок розвитку коронариту з оклюзійним тромбозом і ГІМ [53]. На автопсії були виявлені ураження нирок, легень, селезінки, шкіри, серця, коронарних артерій, аорти та її основних гілок. З боку серця відзначили такі зміни: фібринозний перикардит, множинні вогнища запалення з фібриноїдним некрозом та гранулематозне запалення ендокарду передсердь. Аналогічні зміни виявлені в епікарді, мітральному клапані, проксимальній частині міжшлуночкової перегородки з наявністю гігантських багатоядерних клітин. У коронарних артеріях виявили оклюзивний коронарит із тромбозом лівої коронарної артерії, а під час

гістологічного дослідження — дифузний коронарит із запальними та некротичними гранулемами. Необхідно відзначити, що коронарит з розвитком ГІМ і летальним кінцем розвинувся після тритижневого курсу імуносупресивної терапії [53].

R. Dewan та співавт. описали клінічне спостереження з розвитком некротичного гранулематозного перикардиту, коронариту із залученням у патологічний процес периваскулярних тканин навколо артерій та шунтів як перших виявів ГПА [15]. Також описаний ГІМ з розвитком кардіогенного шоку [31].

У клінічних випадках, наведених у табл. 2, простежуються такі ознаки ГІМ у хворих на ГПА [53]:

- генералізована форма ГПА;
- ГІМ — перший вияв ураження серця;
- відсутність болю у грудній клітці (за наявності класичних виявів ураження нирок);
- ГІМ розвинувся після клінічного поліпшення;
- розвиток ГІМ не пов'язаний з факторами ризику розвитку атеросклерозу коронарних артерій;
- фатальний перебіг ГІМ у більшості випадків;
- за результатами автопсій ураження коронарних артерій характеризувалося запаленням, фібриноїдним некрозом стінок судин та оклюзією з тромбозом коронарних артерій за відсутності атеросклерозу.

У літературі є повідомлення про розвиток стабільної стенокардії та нестабільної стенокардії у хворих на ГПА [12, 36]. Так, описано випадок стенокардії II функціонального класу (ФК) і серцевої недостатності III ФК за NYHA при малосимптомному дебюті ГПА (лімітованій формі) за відсутності класичних факторів серцево-судинного ризику. У зв'язку з тим, що на ЕКГ відзначали депресію сегмента ST в першому відведенні та у відведеннях aVL і V3—V6, за даними КВГ не виявлено атеросклеротичного ураження або тромбозу коронарних артерій, а під час проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) після інфузії аденозину діагностовані дефекти перфузії у субендокардіальних ділянках міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) (транзиторна субендокардіальна ішемія), як причину ішемії можна роз-

глядати патологію дрібних коронарних судин [12]. Діагноз ГПА був підтверджений позитивним АНЦА-тестом і даними біопсії шкіри з регресом ішемічних змін під час лікування імуносупресивними препаратами, що можна розглядати як ще один факт на користь васкуліту з дисфункцією мікросудин. Цей випадок підтверджує, що ішемія міокарда може виникати внаслідок коронариту [32]. Описано випадок нестабільної стенокардії у 43-річного хворого з раніше не діагностованим перенесеним ГІМ як перший вияв ГПА за відсутності атеросклеротичних змін коронарних артерій за даними КВГ [36]. ГІМ за відсутності значущих стенозувальних змін коронарних артерій при КВГ можна пояснити залученням у патологічний процес судин дрібного діаметра, зокрема прекапілярних артеріол [13, 36].

Слід зазначити, що, за даними дослідження Л. А. Стрижакова та співавт., у хворих на ГПА виявляли ознаки гіперкоагуляції та активацію системи фібринолізу (підвищення рівня розчинних комплексів фібрин-мономерів, D-димера, антифосфоліпідних антитіл та агрегації тромбоцитів) [4]. Встановлено взаємозв'язок між підвищенням цих показників і активністю ГПА.

Діагностика уражень серцево-судинної системи у хворих на гранулематоз із поліангітом

За допомогою ЕКГ діагностують порушення серцевого ритму та провідності, ішемію або некроз міокарда [12, 28, 32, 36, 40, 54]. Під час проведення ЕхоКГ у пацієнтів без клінічних симптомів ураження серцево-судинної системи часто виявляли сегментарні/регіонарні порушення скоротливої функції ЛШ [8, 43], які, ймовірно, розвивалися внаслідок безбольової ішемії міокарда або кардіосклерозу [43]. Слід зазначити, що, за даними S. Morelli та співавт., у всіх дев'яти пацієнтів з ГПА без клінічних ознак ураження серцево-судинної системи під час проведення ЕхоКГ виявляли зміни (перикардит, ураження клапанів серця, систолічну дисфункцію ЛШ) [40]. Під час проведення КВГ, як

Т а б л и ц я 2

Випадки ГПА з некротичним гломерулонефритом і безсимптомним перебігом ІХС [53]

Дослідження	Стать, вік	Ураження нирок	Дані автопсій	Результат
T. Papp та співавт. [44]	Чоловік, 42 Жінка, 41	Так Так	Ні Ні	Одужання Одужання
T. M. Lawson та співавт. [31]	Чоловік, 23	Так	Ні	Смерть
S. D. Parry та співавт. [45]	Чоловік, 26	Так	Оклюзивний коронарит, тромбоз	Смерть
E. J. De la Prada та співавт. [13]	Чоловік, 34	Так	Трансмуральний ГІМ задньої стінки ЛШ без ознак коронариту	Смерть
D. Salazar-Exaire та співавт. [53]	Чоловік, 22	Так	Передньо-перегородковий ГІМ з ознаками оклюзивного коронариту, тромбозу лівої коронарної артерії	Смерть

описано вище, виявляли коронарит, тромбоз і оклюзію дрібних і середніх коронарних артерій, ектазію сегментів артерій [8, 53, 54]. З огляду на високу поширеність уражень судин малого діаметра значне місце у виявленні можливих змін коронарних артерій належить перфузійній сцинтиграфії міокарда та МРТ серця, які дають змогу діагностувати ішемію міокарда та оцінювати функцію ЛШ [36, 38]. У випадках, коли зміни при КВГ не виявляються, МРТ з аденозиновим тестом є альтернативою для виявлення ішемії міокарда [12].

Діагноз ГПА базується на клінічних виявах системного ураження, що підтверджують діагноз васкуліту; позитивних серологічних тестах (АНЦА) і гістологічних даних у біоптатах уражених органів (особливо легень, шкіри та нирок) — ознак некротичного васкуліту, некротичного гломерулонефриту або гранулематозного запалення [22, 35]. У 1990 р. Американський ревматологічний коледж (ACR) прийняв класифікаційні критерії ГПА [33].

Принципи лікування

Для індукційної терапії рекомендують застосування ГК (метилпреднізолон), імуносупресивних препаратів (циклофосфамід, метотрексат, мікофенолату мофетил) або ритуксимабу; для підтримувальної — азатиоприну, метотрексату, ритуксимабу, мікофенолату мофетилу; для ад'ювантної — триметоприму/сульфаметоксазолу, плазмаферезу [35, 63]. Дані літератури щодо ефективності імуносупресивної терапії, у яку входив циклофосфамід, обмежені й неоднозначні. Так, описані випадки ГПА з ураженням серця та позитивним ефектом імуносупресивної терапії з повним регресом симптомів і клінічних ознак патології серця, зокрема ішемії міокарда [12, 46, 59]. Однак водночас описані випадки фатального ГІМ у молодих пацієнтів з ГПА, які отримували імуносупресивну терапію з позитивним клінічним ефектом, на тлі чого розвинувся коронарит [13, 31]. До того ж дані дослідження М. Faurschou та співавт. показали, що високі дози циклофосфаміду підвищують серцево-судинний ризик, але це навряд чи може бути безпосередньо пов'язано з впливом циклофосфаміду [17]. Найімовірніше, це підвищення серцево-судинного ризику відображає асоціацію проатерогенних ефектів хронічного запалення і терапії ГК [9, 48, 49, 62]. Тому необхідні подальші дослідження для з'ясування, якою мірою системне запалення на тлі лікування ГК сприяє розвитку ІХС [17].

За наявності артеріальної гіпертензії, дисліпидемії та порушення функції нирок слід призначати відповідну терапію (антигіпертензивні, ліпідознижувальні й ренопротективні препарати), а виявлення симп-

томів, що вказують на ішемію міокарда, вимагає додаткового обстеження таких пацієнтів [17].

Прогноз

За відсутності лікування ГПА є фатальним захворюванням. Лікування зумовлює покращення виживання [19]. Однак, незважаючи на сучасну терапію, смертність залишається високою упродовж першого року після встановлення діагнозу ГПА [34]. Так, у пацієнтів з ГПА спостерігали 9-кратне збільшення ризику смерті протягом першого року з наступним зниженням та з подальшим підвищенням через 10–15 років. Крива виживання (побудована за методом Каплана—Мейєра) показала зростання смертності після 8 років від встановлення діагнозу ГПА [34].

Смертність хворих на ГПА з ураженням серця становить 15–45% [52]. За даними К. Aasarød та співавт., ураження серцево-судинної системи — найчастіша причина смерті таких хворих [5]. Згідно з результатами дослідження G. Oliveira та співавт., у пацієнтів з ГПА, у яких виявили зміни при ЕхоКГ, спостерігали значне зростання смертності [43].

У настанові EULAR/ERA-EDTA 2016 р. з ведення хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами (положення 13) рекомендовано систематично оцінювати в них серцево-судинний ризик (клас рекомендацій ІІb, рівень доказів В) [63], оскільки при тривалому спостереженні у більшості хворих спостерігали такі ускладнення, пов'язані з лікуванням, як артеріальна гіпертензія та цукровий діабет, які є визнаними чинниками серцево-судинного ризику. Однак реальний ризик серцево-судинних подій вищий і не може бути пояснений лише традиційними факторами [50]. Так, з 535 пацієнтів під час 5-річного спостереження (Європейське товариство з вивчення васкулітів, EUVAS) у 14% хворих з ГПА або мікроскопічним поліангіїтом виявили серцево-судинні події [59]. Тому оцінку ризику за Фремінгемськими критеріями слід проводити щорічно в кожного пацієнта з ГПА незалежно від клінічних виявів [59].

Отже, при ГПА спостерігається ураження серцево-судинної системи, проте не таке часте, як ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів і нирок. Коронарит із тромбозом коронарних артерій малого й середнього діаметра за відсутності оклюзивного атеросклерозу за даними КВГ може призводити до розвитку ГІМ, рідше — стенокардії, зокрема нестабільної, які частіше мають безсимптомний перебіг. Тому важливе здійснення скринінгу для виявлення ураження серцево-судинної системи у хворих на ГПА, що дасть змогу провести своєчасне лікування й запобігти зростанню смертності таких пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — Г. М., М. Д.; опрацювання джерел — Г. М., Д. С.; написання тексту — Г. М.

Література

- Моисеев С. В., Стрижаков Л. А., Диттерле В. Е. и др. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с системными васкулитами // Клиническая фармакология и терапия. — 2011. — Т. 20, № 3. — С. 30–34.
- Стрижаков Л. А. Поражение сердца при системных васкулитах: клинические варианты, значение факторов риска атеросклероза в развитии сердечно-сосудистых осложнений и возможности неинвазивных методов диагностики: Автореф. дисс. ...д. мед. н. — 2013. — 25 с.
- Стрижаков Л. А., Моисеев С. В., Семенкова Е. Н. и др. Клинико-морфологические варианты поражения сердца у больных системными васкулитами и возможности методов неинвазивной диагностики // Фарматека. — 2013. — № 9. — С. 65–71.
- Стрижаков Л. А., Чегаева Е. П., Кривошеев О. Г. и др. Признаки гиперкоагуляции и активации фибринолиза у больных гранулематозом Вегенера и пурпурой Шенлейна-Геноха // Клин. мед. — 2012. — № 5. — С. 43–45.
- Aasrød K., Iversen B. M., Hamnerstrøm J. et al. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — Vol. 15 (5). — P. 611–618.
- Allison S. J. Vasculitis: renal involvement in granulomatosis with polyangiitis — role of ANCA isotype and Fc receptor genotype // Nat. Rev. Nephrol. — 2012. — Vol. 8. — P. 63.
- Attaran S., Desmond M., Ratnasingham J. et al. Mitral valve involvement in Wegener's granulomatosis // Ann. Thorac Surg. — 2010. — Vol. 90. — P. 996–997.
- Beneitez J. F., Garcha-Iglesia F., Garcha de Vinuesa P. G. et al. Infarto agudo de miocardio secundario a granulomatosis de Wegener // Rev. Esp. Cardiol. — 1998. — Vol. 51. — P. 336–339.
- Booth A. D., Wallace S., McEnery C. M. et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50. — P. 581–588.
- Cartin-Ceba R., Peikert T., Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis // Curr. Rheumatol. Rep. — 2012. — Vol. 14 (6). — P. 481–493.
- Chironi G., Pagnoux C., Simon A. et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis // Heart. — 2007. — Vol. 93. — P. 96–99.
- Cocco G., Gasparyan A. Y. Myocardial ischemia in Wegener's granulomatosis: coronary atherosclerosis versus vasculitis // Open. Cardiovasc. Med. J. — 2010. — Vol. 23. — P. 57–62.
- De la Prada F. J., Prados A., Ramos R. et al. Silent ischemic heart disease in patient with Wegener's necrotizing glomerulonephritis (in Spanish) // Nefrologia. — 2003. — Vol. 23. — P. 545–549.
- De Leeuw K., Sanders J. S., Stegeman C. et al. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 753–759.
- Dewan R., Trejo Bittar H. E., Lacomis J. et al. Granulomatosis with polyangiitis presenting with coronary artery and pericardial involvement // Case Rep. Radiol. — Vol. 2015. — Art. ID 516437. — 5 p.
- Farzaneh-Far R., Watkins J., Tahir H. et al. Small vessel vasculitis with pulmonary aneurysms and silent myocardial infarction // Rheumatol. — 2003. — Vol. 42. — P. 1022–1024.
- Faurschou M., Mellemkjaer L., Sorensen I. et al. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 60 (4). — P. 1187–1192.
- Gasparyan A. Y. The use of carotid artery ultrasonography in different clinical conditions // Open Cardiovasc. Med. J. — 2009. — Vol. 3. — P. 78–80.
- Greco A., Marinelli C., Fusconi M. et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2016. — Vol. 29 (2). — P. 151–159.
- Hazebroek M. R., Kenna M. J., Schalla S. et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis // Int. J. Cardiol. — Vol. 199. — P. 170–179.
- Horne A. E., Henriksen P. A., Amft E. N. Granulomatosis with polyangiitis and constrictive pericarditis — a case report // J. R. Coll. Physicians Edinb. — 2014. — Vol. 44 (4). — P. 283–285.
- Jennette J. C. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) // Clin. Exp. Immunol. — 2011. — Vol. 164 (suppl. 1). — P. 7–10.
- Jennette J. C., Falk R. J., Bacon P. A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // Arthritis Rheum. — 2013. — Vol. 65. — P. 1–11.
- Kallenberg C. G., Heeringa P., Stegeman C. A. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. — 2006. — Vol. 2. — P. 661–670.
- Kelley J. M., Monach P. A., Ji C. et al. IgA and IgG antineutrophil cytoplasmic antibody engagement of Fc receptor genetic variants influences granulomatosis with polyangiitis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — Vol. 108. — P. 20736–20741.
- Klinger H. Grenzformen der Periarteritis nodosa // Frankfurt Z. Path. — 1931. — Vol. 42. — P. 455–480.
- Knockaert D. C. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 1797–1804.
- Korantzopoulos P., Papaioannides D., Siogas K. The heart in Wegener's granulomatosis // Cardiology. — 2004. — Vol. 102. — P. 7–10.
- Koyalakonda S. P., Krishnan U., Hobbs W. J. A rare instance of multiple valvular lesions in a patient with Wegener's granulomatosis // Cardiology. — 2010. — Vol. 117 (1). — P. 28–30.
- Lane S. E., Watts R., Scott D. G. Epidemiology of systemic vasculitis // Curr. Rheumatol. Rep. — 2005. — Vol. 7 (4). — P. 270–275.
- Lawson T. M., Williams B. D. Silent myocardial infarction in Wegener's granulomatosis // Br. J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 35. — P. 188–191.
- Lazarus M. N., Khurana R., Sethi A. S. et al. Wegener's granulomatosis presenting with an acute ST-elevation myocardial infarct (STEMI) // Rheumatology (Oxford). — 2006. — Vol. 45. — P. 916–918.
- Leavitt R. Y., Fauci A. S., Bloch D. A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // Arthritis Rheum. — 1990. — Vol. 33 (8). — P. 1101–1107.
- Luqmani R., Suppiah R., Edwards Ch. J. et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern // Rheumatology. — 2011. — Vol. 50. — P. 697–702.
- Lutalo P. M., D'Cruz D. P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis) // J. Autoimmun. — 2014. — Vol. 48–49. — P. 94–98.
- Marques N., Mimoso J., Bohorquez R. et al. Angina Instável como Primeira Manifestação da Granulomatose de Wegener — A propósito de um caso clínico // Rev. Port. Cardiol. — 2008. — Vol. 27 (11). — P. 1469–1477.
- Martinez F., Chung J. H., Digumarthy S. R. et al. Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest ct: radiologic-pathologic correlation // Radiographics. — 2012. — Vol. 32 (1). — P. 51–69.
- Miszalski-Jamka T., Szczeklik W., Sokolowska B. et al. Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis resistant to induction therapy // Eur. Radiol. — 2011. — Vol. 21. — P. 2297–2304.
- Morbini P., Dal Bello B., Arbustini E. Coronary artery inflammation and thrombosis in Wegener's granulomatosis-polyarteritis nodosa overlap syndrome // G. Ital. Cardiol. — 1998. — Vol. 28. — P. 377–382.
- Morelli S., Gurgo di Castelmenardo A. M., Conti F. et al. Cardiac involvement in patients with Wegener's granulomatosis // Rheumatol. Int. — 2000. — Vol. 19 (6). — P. 209–212.
- Neumann T., Manger B., Schmid M. et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis // Medicine (Baltimore). — 2009. — Vol. 88. — P. 236–243.
- Nienhuis H. L., de Leeuw K., Smit A. J. et al. Enhanced endothelium-dependent microvascular responses in patients with Wegener's granulomatosis // J. Rheumatol. — 2007. — Vol. 34. — P. 1875–1881.
- Oliveira G. H. M., Seward J. B., Tsang T. S. M. et al. Echocardiographic findings in patients with Wegener granulomatosis // Mayo Clin. Proc. — 2005. — Vol. 80 (11). — P. 1435–1440.
- Papo T., Piette J. C., Laraki R. et al. Silent myocardial infarction in Wegener's granulomatosis // Ann. Rheum. Dis. — 1995. — Vol. 54. — P. 233–234.
- Parry S. D., Clark D. M., Campbell J. Coronary arteritis in Wegener's granulomatosis causing fatal myocardial infarction // Hosp. Med. — 2000. — Vol. 61. — P. 284–285.
- Phillip R., Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: A systematic review // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2008. — Vol. 26 (suppl. 5). — P. S94–S104.
- Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106> 2315–2381 First published online: 23 May 2016.
- Raza K., Carruthers D. M., Stevens R. et al. Infliximab leads to a rapid but transient improvement in endothelial function in patients with primary systemic vasculitis // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — Vol. 65. — P. 946–948.

49. Raza K., Thambyrajah J., Townend J.N. et al. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P. 1470–1472.
50. Robson J., Doll H., Suppiah R. et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials // *Ann. Rheum. Dis.* — 2015 — Vol. 74. — P. 177–184.
51. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics — 2012 Update. A Report From the American Heart Association // *Circulation*. — 2012. — Vol. 125. — P. e2–e220.
52. Safak O., Gursul E., Polat M. et al. Wegener's granulomatosis with cardiac involvement // *Int. J. Cardiovasc. Acad.* — 2016. — Vol. 2. — P. 93–95.
53. Salazar-Exaire D., Ramos-Gordillo M., Vela-Ojeda J. et al. Silent Ischemic Heart Disease in a Patient with Necrotizing Glomerulonephritis due to Wegener's Granulomatosis // *Cardiorenal. Med.* — 2012. — Vol. 2. — P. 218–224.
54. Schmidt G., Gareis R., Stork T. Direct percutaneous coronary intervention for NSTEMI in a patient with seropositive Wegener's granulomatosis // *Z. Kardiol.* — 2005. — Vol. 94. — P. 583–587.
55. Scott D.G., Watts R.A. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59(3). — P. 161–163.
56. Seo P. Wegener's granulomatosis: managing more than inflammation // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 20. — P. 10–16.
57. Somaily M., Arfaj A.S.A. Wegener's granulomatosis with very unusual presentation // *IJCRI*. — 2012. — Vol. 3(12). — P. 47–51.
58. Suleymenlar G., Sarikaya M., Sari R. et al. Complete heart block in a patient with Wegener's granulomatosis in remission—a case report // *Angiology*. — 2002. — Vol. 53. — P. 337–340.
59. Suppiah R., Judge A., Batra R. et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis // *Arthritis Care Res.* — 2011. — Vol. 63(4). — P. 588–596.
60. Watts R.A., Scott D.G.I. Classification and epidemiology of the vasculitides // *Baillieres Clin. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 11. — P. 191–217.
61. Wegener F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen // *Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft.* — 1936. — Vol. 29. — P. 202–210.
62. Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease // *Ann. Int. Med.* — 2004. — Vol. 141. — P. 764–770.
63. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* — doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133.
64. Yi E.S., Colby T.V. Wegener's granulomatosis // *Semin. Diagn. Pathol.* — 2001. — Vol. 18. — P. 34–46.

Ишемическая болезнь сердца при гранулематозе с полиангиитом

Г. В. Мостбауер, М. Б. Джус, Д. Ш. Сичинава

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — некротизирующее гранулематозное воспаление верхних, нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит сосудов малого и среднего диаметра (капилляры, венулы, артериолы, артерии и вены), которое часто сочетается с некротизирующим гломерулонефритом. Однако в патологический процесс могут вовлекаться другие органы и системы. Вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс при ГПА наблюдается у 6–44% случаев и влияет на прогноз больных. Чаше развивается перикардит, коронарит, реже — миокардит, эндокардит с развитием пороков сердца, острый инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма и проводимости. Особенностью поражения сердца при ГПА является бессимптомное или субклиническое течение. Данные литературы по ускоренному развитию атеросклероза при этом заболевании ограничены и несколько противоречивы.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, сердечно-сосудистая система, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда.

Ischemic heart disease in patients with granulomatosis and polyangiitis

H. V. Mostbauer, M. B. Dzhus, D. Sh. Sichinava

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is necrotizing granulomatous inflammation of the upper or lower respiratory tract and necrotizing vasculitis of blood vessels of small and medium diameter (capillaries, venules, arterioles, arteries and veins) that is often associated with necrotizing glomerulonephritis. However, other organs and systems may be involved in the pathological process. The involvement of the cardiovascular system in GPA occurs in 6–44% of cases and influences the disease prognosis. In most cases, pericarditis or coronaritis develop, rarely myocarditis, endocarditis occur with the development of heart valve disease, acute myocardial infarction, heart rhythm disturbances and conduction. Subclinical or asymptomatic forms are typical for heart involvement in GPA. The literature data on the accelerated development of atherosclerosis in this disease are limited and contradictory.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, cardiovascular system, atherosclerosis, ischemic heart disease, acute myocardial infarction.