

in particular. The authors developed a conceptual model of the integrated system of medical aid aimed at the provision of the population with medical aid of high quality in case of vascular diseases of the brain according to the up-to-date technologies. The model consisted of the following suggested ways of fulfilling objectives: primary and secondary prophylaxis of vascular pathology of the brain, timely diagnostics of the diseases, effective primary and emergency medical aid, timely and effective complex in-patient treatment, timely and effective medical rehabilitation. The main function of the model included the implementation of the system of quality control ISO 1900-2008. The model makes provision for financial, material and technical, manpower resources and scientific development concerning the organization of medical aid in case of vascular diseases of the brain and their prophylaxis.

Conclusions. There was substantiated and developed qualitative new system of complex medical aid in case of cerebrovascular diseases that includes the following innovations: structural change of the system with functional optimization of primary medical in-patient aid, emergency medical aid, system of medical personnel training and implementation of qualitative new elements: neurovascular centres, specialized medical rehabilitation units, volunteers, integrated medical and social teams, patients register, implementation of the system of quality control ISO 1900-2008, development of local clinical protocols, optimization of personnel policy.

Key words: cerebrovascular pathology, integrated system, medical aid, vascular centres, multidisciplinary teams, patients register, local protocols.

Відомості про авторів:

Зозуля Іван Савович – д.мед.н., професор, зав. кафедри медицини невідкладних станів НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 456-80-50.

Зозуля Андрій Іванович – д.мед.н., доцент кафедри медицини невідкладних станів НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 456-80-50.

УДК 616.9

© А.П.КУЗЬМІНА, Т.В.ХАКІМОВА, 2014

А.П.Кузьміна, Т.В.Хакімова

РОЛЬ ІНФЕКЦІЙНИХ АГЕНТІВ В РОЗВИТКУ ВАСКУЛІТУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія»

Резюме. В огляді представлені сучасні відомості про васкуліти, з поданням класифікаційних критеріїв, охарактеризовано особливості судинної дисфункції при інфекційній патології, описані основні патогенетичні механізми їх розвитку.

Ключові слова: васкуліти, класифікаційні критерії, інфекційна патологія, патогенетичні механізми, розвиток.

На сьогодні дискутується питання про роль ендотеліальної дисфункції у розвитку васкулітів [1,3]. У відповідь на певні стимули клітини ендотелію реагують посиленням синтезу речовин здатних пригнічувати проліферативну відповідь гладком'язових клітин судинної стінки і надавати цілу низку системних ефектів в просвіті судини - блокувати агрегацію тромбоцитів, ліпопротеїнів низької щільності, експресію молекул адгезії, «прилипання» моноцитів і тромбоцитів до стінки судини, продукцію ендотеліну. Такі якості перш за все притаманні потужному вазодилатору оксиду азота (NO). Переваги синтезу активних форм кисню (АФК) формують схильність до

тромбогенезу, атерогенезу та артеріальної гіпертензії. Тоді як при пере-вазі продукції NO над синтезом АФК, поліпшується кровотік за рахунок вазодилатації і антикоагулянтної активності NO. При цьому цитотоксичними властивостями володіють як АФК, так і NO [1]. Тропізмом до структур судин з отриманням цитопатичного ефекту володіють окремі групи вірусів. Особливу групу становлять герпесвірусні інфекції, викликані вірусом простого герпесу 1, 2 типів, Епштейна - Барр, цитомегаловірусом, вірусом Варіцелла-зостер і герпесу 6 типу. Основу патологічного процесу, на думку багатьох авторів [1,4], становить взаємодія між вірусними антигенами і антитілами імунної системи організму. У відповідь на проникнення вірусу моноцити, лімфоцити, ендотеліальні клітини, астроцити продукують цитокини, зокрема, фактор некрозу пухлини (ФНП-а) і інтерлейкіни. Відбувається активація не тільки системи мононуклеарних фагоцитів, а й згортання крові та фібринолізу, дизрегуляція судинного тонуусу. Потужний викид ФНП-а, перевершує за вираженістю дію самого інфекта, тягне за собою деструкцію клітин стінки (мікросудин мозку), які є найбільш ранньою мішенню патологічного впливу нейровіруса. Зміна структурної цілісності ендотеліального шару призводить до порушення кровообігу, що є причиною патологічних змін трофіки, розвитку гіпоксії аж до інфарктів мозку [1,4]. З накопиченням в кровноосному руслі антигену виникає гостра взаємодія організму і інфекта за типом реакції антиген - антитіло. Ця реакція розвивається на ендотеліі внутрішніх стінок артерій, капілярів, венул, в результаті чого виникає порушення його функцій. Пошкоджені ендотеліальні клітини потрапляють в русло кровотоку, починають посилювати процес тромбоутворення внаслідок того, що виснажується їх антитромботичний потенціал, і в багатьох випадках починається продукція тромбопластину тканини, що стимулює агрегацію тромбоцитів, утворення тромбіну і посилює згортання крові. Тромбін є потужним стимулятором формування фактора, що активує тромбоцити (PAF). Вплив на нейтрофіли за участю селектину робить їх чутливішими до PAF, що призводить до вивільнення ними протеаз і оксидантів, підсилюючи активацію і пошкодження ендотелію [4]. При пошкодженні судинного ендотелію відбувається підвищення в плазмі крові рівня та активності фактора фон Віллебранда (von Willebrand Factor - vWF), який є найбільш вивченим маркером ендотеліальної дисфункції, в тому числі і при інфекційній патології [1,4]. Підвищення рівня та активності vWF спостерігається при критичних станах, у клінічних ситуаціях, що супроводжуються хронічним дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові. Нами було доведено (2001 р.), що зростання рівня vWF (за рістоцитіном) притаманне запальним процесам в судинах, а саме системним хворобам сполучної тканини.

В останні роки багатьма дослідниками [1] особлива увага приділяється зміні вмісту гомоцистеїну (Homocysteine-Hcy) в крові. Гіпергомоцистеїнемія викликає пошкодження ендотеліоцитів, тому в процесі онтогенезу виникають захисні механізми його виведення. При надлишку Hcy в організмі концентрація його в крові має тенденцію до зростання, що надає шкоди клітинам ендотелію та приводить до порушення їх численних функцій, обтяжуючи патологію судин. Встановлено, що його надлишок підсилює синтез ІЛ-6, з одночасним зниженням продукції простагліцинів.

Крім того, загально визнано [15], що високоспецифічним і чутливим маркером тромбоутворення є D-дімер. Його рівень підвищується при різних

патологічних станах, що супроводжуються посиленням фібринолізу (геморагічні ускладнення, інфекції, загоєння ран, присутність в крові ревматоїдного фактора і т.п.). Оскільки тромбози є частим ускладненням багатьох інфекційних захворювань (як бактеріальної, так і вірусної етіології), визначення D - дімеру є необхідною ланкою в контролі за процесом тромбоутворення. Наслідком зазначених впливів є стимуляція росту ендотеліальних клітин і проліферація гладком'язових утворень судинної стінки з подальшим розвитком тромбоваскулярної патології, яка, як правило, ускладнює перебіг інфекційного процесу [1, 12].

Загально визнано, що герпесвірусна інфекція супроводжується пошкодженням судин. Описані випадки розвитку васкуліту з подальшим розвитком крововиливів і тромбозів і при варіцелла - зостерній інфекції. При патоморфологічному дослідженні, за даними ряду авторів, при мікроскопії визначаються явища васкуліту, в основному, дрібних судин (артерій, венул) з переважним ураженням моста і довгастого мозку. Невеликі вогнища васкуліту виявляються в оболонках півкуль мозку і мозочка, а також в білій речовині великих півкуль. Інфільтрати представлені, в основному: лімфоцитами і моноцитами і розташовуються навколо судин з утворенням муфт. За даними Є.П. Деконенко (2005) [1], при гістологічному дослідженні мозкової тканини виявляється гранулематозний менінгоенцефаліт, що супроводжується порушенням проникності стінок судин, наявністю периваскулярних крововиливів і плазморагій. Про гранулематозний характер уражень судин при варіцелла - зостерному енцефаліті наголошують ряд авторів, що вивчали це захворювання [1,5]. При дослідженні внутрішніх органів виявляються виражені порушення судин в міокарді, легенях, нирках та інших органах у вигляді повнокров'я і геморагій. За особливостями вірусного ураження судин варіцелла - зостерний енцефаліт в даний час деякі автори [14] визначають, як ангіопатії з ураженням судин великого і малого калібру. В. Клейшмідт - DeMasters інш. класифікують варіцелла - зостерний енцефаліт як: 1) васкулопатії великих і середніх судин з ішемічними або геморагічними інфарктами; 2) васкулопатії дрібних судин зі змішаними ішемічними і демієлінізуючими вогнищами; 3) вентрікуліти, перівентрікуліти.

Крім герпесвірусної інфекції, найбільш доведеним є ураження судин при грипі, яке виникає внаслідок токсичної дії вірусу і проявляється підвищенням проникності судин, ламкістю їх стінок, порушенням мікроциркуляції [1,13]. Такі зміни зумовлюють появу у хворих носових кровотеч, геморагічної висипки на шкірі і слизових оболонках, крововиливів у внутрішні органи. Різка падіння тону судин призводить до виникнення венозної гіперемії шкіри і слизових оболонок, застійного повнокров'я внутрішніх органів, порушення мікроциркуляції і діapedезних крововиливів, а в більш пізні терміни - до тромбозу вен, капілярів і великих судин. Падіння тону дрібних судин і підвищення їх проникності призводить до розвитку ранніх змін в легенях: набряку легеневої тканини і множинним крововиливам в альвеоли і інтерстицій легені. Судинні зміни відіграють провідну роль і в розвитку неврологічних синдромів. Так, порушення проникності судин і токсичний вплив вірусу на рецептори судинного сплетення мозку викликають гіперсекрецію спинномозкової рідини з розвитком циркуляторних розладів, призводять до внутрішньочерепної гіпертензії та набряку мозку. В основі складного комплексу функціональних розладів нервової системи полягає також ураження вегетативної нервової

системи і зон проміжного мозку (гіпоталамус, гіпофіз), як області найбільш високої васкуляризації. Морфологічні зміни в клітинах головного мозку свідчать про їх токсико-алергічний характер [1,12].

Особливе місце серед інфекційних захворювань, що супроводжуються ураженням судин, надається хворобі Лайма, спричиненої *B. burgdorferi*. У літературі є окремі описи [1,5] церебрального артеріїту великих і дрібних судин, а також мієліту на тлі інфекції, обумовленого *B. burgdorferi*. Клінічні симптоми, що з'являються на різних стадіях захворювання, обумовлені сукупністю імунopatологічних реакцій і присутністю в тканинах збудника і його антигенів. Згідно з даними низки авторів, боррелії, проникаючи в організм людини, в місці втручання формують первинний афект - папули, кільцеподібну еритеми, потім гематогенним шляхом потрапляють в різні органи і тканини, де адсорбуються на клітинах, взаємодіючи найбільш активно з галактоцереброзидами мембран нейроглії. Крім того, боррелії мають здатність прикріплюватися до клітин ендотелію (особливо пошкодженого). В результаті виникають периваскулярні інфільтрати (лімфоцити, макрофаги, плазмоцити), розвиваються васкуліти з вираженими лімфоцитарно – гістіоцитарними змінами в серці, печінці, суглобах, оболонках мозку і нервових корінцях [3]. При борреліозі саме з розвитком системного васкуліту пов'язують поліорганні ураження.

На ураження судин при туберкульозі звернуто увагу давно і, підтверджуючи значимість цього процесу, виділяють цереброваскулярні форми цієї інфекції [6,10]. При туберкульозі нервової системи виникає специфічний процес, який має фази ексудації та проліферації. Фаза ексудації характеризується набуханням м'якої мозкової оболонки, просяканням її желатиноподібним ексудатом, що містить фібрин і некротичні маси; фаза проліферації – утворенням туберкульозних гранульом, в першу чергу - в периваскулярні оболонки тканин і мозочка, з казеозним некротизуванням і формуванням грануляційної тканини. Початкові зміни в оболонках мозку відбуваються за типом васкуліту з фібриноїдними нашаруваннями, як при зостерній інфекції [9]. При патоморфологічному дослідженні, за даними ряду авторів, при мікроскопії визначаються явища васкуліту, в основному, дрібних судин (артерій, венул) з переважним ураженням моста і довгастого мозку [10]. Невеликі вогнища васкуліту виявляються в оболонках півкуль мозку і мозочка, а також в білій речовині великих півкуль. Інфільтрати представлені, в основному, лімфоцитами і моноцитами і розташовуються навколо судин з утворенням муфт. За даними Є.П. Деконенко (2005) [1], при гістологічному дослідженні мозкової тканини виявляється гранулематозний менингоцефаліт, що супроводжується порушенням проникності стінок судин, наявністю периваскулярних крововиливів і плазморрагій. На гранулематозний характер уражень судин при варіцелла - зостерному енцефаліті вказують ряд авторів, що вивчали це захворювання [10]. При дослідженні внутрішніх органів виявляються виражені порушення судин в міокарді, легенях, нирках та інших органах у вигляді повнокров'я і геморагій. За особливостями вірусного ураження судин варіцелла - зостерний енцефаліт в даний час деякі автори [10] визначають, як ангіопатію з ураженням судин великого і малого калібру. В. Клейшмідт DeMasters інш. [15] класифікують варіцелла - зостерні енцефаліти як: 1) васкулопатії великих і середніх судин з ішемічними або геморагічними

інфарктами; 2) васкулопатії дрібних судин зі змішаними ішемічними і демієлінізуючими вогнищами; 3) венікуліти, перівенікуліти.

Крім герпесвірусної інфекції, найбільш доведеним є ураження судин при грипі, яке виникає внаслідок токсичної дії вірусу і проявляється підвищенням проникності судин, ламкістю їх стінок, порушенням мікроциркуляції [15]. Такі зміни зумовлюють появу у хворих носових кровотеч, геморагічної висипки на шкірі і слизових оболонках, крововиливів у внутрішні органи. Різке падіння тону судин призводить до виникнення венозної гіперемії шкіри і слизових оболонок, застійного повнокров'я внутрішніх органів, порушення мікроциркуляції і діapedезних крововиливів, а в більш пізні терміни - дотромбозу вен, капілярів і великих судин. Падіння тону дрібних судин і підвищення їх проникності призводить до розвитку ранніх змін в легенях: набряку легеневої тканини і множинним крововиливам в альвеоли і інтерстицій легені. Судинні зміни відіграють провідну роль і в розвитку неврологічних синдромів. Так, порушення проникливості судин і токсичний вплив вірусу на рецептори судинного сплетення мозку викликають гіперсекрецію спинномозкової рідини з розвитком циркуляторних розладів, призводять до внутрішньочерепної гіпертензії та набряку мозку. В основі складного комплексу функціональних розладів нервової системи лежить також ураження вегетативної нервової системи і зони проміжного мозку (гіпоталамус, гіпофіз) як області найбільш високої васкуляризації, забезпечує нейровегетативну, нейроендокринну і нейрогуморальну регуляцію. Морфологічні зміни в клітинах головного мозку свідчать про їх токсико-алергічний характер [15,16].

Відразу після ідентифікації в 1989р. вірусного гепатиту С (ВГС) було відзначено зв'язок змішаної кріоглобулінемії (КГ) з HCV- інфекцією, що послужило приводом для нової хвилі інтересу до проблеми КГ і спричинило за собою кардинальні зміни у її вивченні. В даний час КГ типу II розглядають як специфічний маркер хронічної HCV - інфекції. При використанні тестів першого покоління антитіла до HCV виявляли у 54% хворих зі змішаною КГ, надалі при застосуванні більш досконалих методів - в 70-96% [6, 12]. Проведені популяційні дослідження показали, що частота виявлення маркерів гепатиту у хворих зі змішаною КГ значно вище (91%), ніж у хворих з ревматичними захворюваннями (6,4-31,3%) і у здорових людей в контрольній групі (1,2%) [8,12,13]. У більшості хворих зі змішаною КГ виявляється маркер реплікації ВГС - РНК цього вірусу в сироватці крові (71-86% випадків) і в кріопреципітат (93-99%), причому у хворих з КГ типу II концентрація РНК ВГС в кріопреципітаті в десятки тисяч разів перевершує таку в сироватці [9,13]. Не виключено, що персистенція HCV – головна умова прояву його лімфотропного впливу. Слід зауважити, що розвиток змішаної КГ здійснюється в середньому через 14 років перебігу HCV-інфекції [9]. Згідно з однією з концепцій, антигени вірусу E2, соге в комплексі з сироватковими ліпопротеїнами (або в поєднанні з іншими факторами, наприклад, з вірусом Епштейна - Барр) викликають стимуляцію особливої субпопуляції В-лімфоцитів з утворенням ними поліклонального IgM-РЧ або моноклонального IgMκ - РЧ, які за певних умов з'єднуються в циркуляції або in situ з IgG (анти - HCV), формуючи змішані типи КГ. Клональна гетерогенність IgM визначає приналежність КГ до II або III типу, причому вважають, що трансформація типу III з поліклональною продукцією IgM в тип II з моноклональною продукцією IgM, який містить тільки

один тип легких ланцюгів к (IgMk), відбувається в декілька етапів. Синтез IgM-РЧ - основна ланка в процесі формування змішаної КГ при HCV-інфекції. Преципітація криокомплекса можлива за наявності всіх трьох компонентів - HCV, IgM-РЧ і IgG (anti-HCV), тільки наявність anti-HCV IgG, який виступає як аутоантиген до IgM-РЧ, і їх взаємодія може привести до структурних змін комплексу, що сприяє криопреципітації.

Визнають важливу патогенетичну роль фракції C1q комплементу в здійсненні зв'язку криоімунного комплексу, що містить HCV, з ендотеліальними клітинами судин через C1q-рецептори, які всіяко експресують на поверхні цих клітин [7,8,12]. У результаті цієї взаємодії розвивається криоглобулінемічний васкуліт лейкоцитокластичного типу з залученням переважно судин дрібного та середнього калібру, що є патофізіологічною основою клінічних проявів - криоглобулінемічного синдрому.

ВИСНОВОК

Таким чином, не виключено, що васкуліт інфекційного походження є ускладненням бактеріальної або вірусної інфекції, як одного з ключових факторів у розвитку ендотеліальної дисфункції судин.

Література

1. Коваленко В.Н. АНЦА-ассоциированные и криоглобулинемические системные васкулиты: монография / Коваленко В.Н., Кузьмина А.П., Проценко Г.А. - Октан-Принт, 2010. - 101 с.
2. Venous thrombosis in immunocompetent patients with acute cytomegalovirus infection: a complication that may be underestimated / Abgueguen P., Delbos V., Ducancelle A. [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2010. – Vol. 16. – P. 851–854.
3. Brucellosis with p-ANCA-associated renal failure, leukocytoclastic vasculitis and endocarditis / Murat Turgay, Esin Ertuğrul, Orhan Kūçūkşahin, Ali Şahin // Journal of Microbiology and Infectious Diseases. - Ankara, Turkey. – 2011. - N 1 (1). – P. 31-34.
4. Marzano A.V. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis / Marzano A.V., Vezzoli P., Berti E. // Autoimmun Rev. – 2013. –Vol. 12(4). – P.467–476.
5. Cytomegalovirus-induced effector T cells cause endothelial cell damage / Van de Berg P.J., Yong S.L., Remmerswaal E.B. [et al.] // Clin. Vaccine. Immunol. – 2012. – Vol. 19. – P. 772–779.
6. Diagnostic clinical and laboratory findings in response to predetermining bacterial pathogen: data from the Meningitis Registry / Karanika M., Vasilopoulou V.A., Katsioulis A.T. [et al.] // PLoS One. – 2009. - N4.- P. e6426.
7. Long-term effects of rituximab added to cyclophosphamide in refractory patients with vasculitis / Roccatello D., Sciascia S., Rossi D. [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2011. – Vol. 34. – P.175–180.
8. Iannuzzella F. Management of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia / Iannuzzella F., Vaglio A., Garini G. // Am. J. Med. – 2010. – Vol. 123. – P. 400–408.
9. The place of immunotherapy in the management of HCV-induced vasculitis: an update / Chiche L., Bataille S., Kaplanski G., Jourde N. // Clin. Dev. Immunol. -2012. - Vol. 315. – P. 167.
10. Generalized Wegener's granulomatosis in an immunocompetent adult after cytomegalovirus mononucleosis and bacterial urinary tract infection / Varani

S., Mastroianni A., Frascaroli G. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60. – P. 1558–1562.

11. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature / Ferri C., Cacoub P., Mazzaro C. [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2011. – Vol. 11. – P. 48–55.

12. Sneller M.C. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis / Sneller M.C., Hu Z., Langford C.A // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64. – P. 835–842.

13. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis / De Vita S., Quartuccio L., Isola M. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64. – P. 843–853.

14. Treatment of Brucella Endocarditis: 15 Years of clinical and surgical experience / Sasmazel A., Baysal A., Fedakar A. [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 89. – P. 1432–1436.

15. Delayed cerebral thrombosis after initial good recovery from pneumococcal meningitis / Schut E.S., Brouwer M.C., de Gans J. [et al.] // *Neurology.* – 2009. – Vol. 73. – P. 1988–1995.

16. Renal involvement in Brucella infection / Ceylan K., Karahocagil M.K., Soyoral Y. [et al.] // *Urology.* – 2009. – Vol. 73. – P. 1179–1183.

А.П.Кузьмина, Т.В.Хакимова

Роль инфекционных агентов в развитии васкулита

ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Резюме. В обзоре представлены современные сведения о васкулитах, даны классификационные критерии, охарактеризованы особенности сосудистой дисфункции при инфекционной патологии, описаны основные патогенетические механизмы их развития.

Ключевые слова: васкулиты, классификационные критерии, инфекционная патология, патогенетические механизмы, развитие.

A. Kuzmina, T.Khakhimova

Infectious vasculitis. the role in the organ pathology

Dnipropetrovsk State Medical Academy

Summary. In the review there has been given modern data on vasculitis. The classification criteria and features of vascular dysfunction at an infectious pathology have been analyzed. The basic pathogenetic mechanisms of the disease development have been described.

Key words: vasculitis, infectious pathology, pathogenetic mechanisms, development.

Відомості про авторів:

Кузьміна Ганна Петрівна – д. мед. н., професор кафедри терапії, кардіології і сімейної медицини. Адреса: Кривий Ріг, пл. 30-річчя Перемоги, 2.

Хакимова Тетяна Василівна – заст. головного лікаря КЗ-5 м. Кривого Рогу.