

ИНФЕКЦИОННЫЕ ВАСКУЛИТЫ: ИХ РОЛЬ В ОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Н.В. Скрипченко¹, Т.Н. Трофимова², Е.С. Егорова¹

¹Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Infectious vasculitis. The role in the organ pathology

N.V. Skripchenko¹, T.N. Trofimova², E.S. Egorova¹

Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg

Saint-Petersburg State Medical Academy by I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре представлены современные сведения о васкулитах, даны классификации поражения сосудов, охарактеризованы особенности сосудистой дисфункции при инфекционной патологии, описаны основные патогенетические механизмы их развития, обосновано дифференцированное назначение сосудистых препаратов в комплексной патогенетической терапии инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: инфекции, васкулит, сосуды, эндотелиальная дисфункция.

Abstract. In the review are presented a modern data about vasculitis, are given a classifications of defeat of vessels, are characterised a features of vascular dysfunction at an infectious pathology, are described the basic pathogenetic mechanisms of their development, is proved the differentiated appointment of vascular preparations in complex pathogenetic therapy of infectious diseases.

Key words: infections, vasculitis, vessels, endothelial dysfunction.

В настоящее время в патогенезе многих заболеваний доказано значение сосудистой дисфункции, играющей ключевую роль в формировании характера течения и исходов патологического процесса. Так, Е.И. Гусев и В.И. Скворцова (2001) развитие инсульта сегодня связывают с гетерогенностью церебральной ишемии, которой предшествует патология церебральных артерий [1]. По данным П.П. Голикова и соавт. (2006), нарушение эндогенных факторов сосудистой регуляции и окислительный стресс определяют тяжесть сочетанной травмы [2], а характер изменений микроциркуляторного русла у больных с острым панкреатитом имеет прогностическое значение [3]. Эндотелиальная дисфункция является ведущим и обязательным компонентом развития системной склеродермии и других ревматологических заболеваний [4]. Общеизвестно, что атеросклероз сосудов связан с поражением сосудистой стенки в виде воспаления, тромбоза и последующих склеротических изменений [5], а дисциркуляторная энцефалопатия и метаболический синдром являются следствием цереброваскулярных нарушений [6, 7, 8]. Подтверждением значимой роли гетерогенной сосудистой патологии в развитии многих заболеваний служит тот факт, что характер поражения сосудов, по данным А.Н. Бойко и Е.И. Гусева (2005), является осно-

вой дифференциальной диагностики рассеянного склероза и некоторых системных заболеваний соединительной ткани [9], а по данным Л.М. Михайловой с соавт (2005) — возможностью дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований яичников [10].

Поражение сосудов при инфекционной патологии не является новой проблемой, поскольку отличительной особенностью генерализованных инфекций является нарушение системы гемостаза [11]. Однако уточнение характера сосудистых нарушений и определение их роли в органной патологии при различных инфекционных заболеваниях является малоизученной, но очень актуальной задачей [12]. Известно, что возбудитель, попадая в организм, преодолевая биологические барьеры слизистых оболочек, распространяется преимущественно гематогенным путем, вызывая бактериемию или вирусемию. Вследствие этого происходит активация иммунных реакций, которые направлены как на элиминацию микроорганизма, так и на деструкцию клеток организма хозяина. По данным R. Askalan и T.M. White (2001) [13, 14], инфекции являются мощным триггером воспалительного ответа. Помимо иммунологических изменений, в сосудистом русле патоген контактирует с эндотелиальным слоем стенки кровеносных сосу-

дов, что приводит к многочисленным нарушениям функций эндотелия, а также к васкулиту. Под васкулитом понимают патологический процесс, характеризующийся воспалением и некрозом сосудистой стенки, периваскулярной зоны, что приводит к ишемическим изменениям органов и тканей [15]. Д.Д. Зербино и Е.Л. Насонов [15, 16] выделяют следующие виды васкулитов: артерииты (воспаление артерии) и флебиты (воспаление вен). Для обозначения сочетанного поражения артерий и вен используется термин «ангиит». В патологический процесс одновременно или последовательно вовлекаются сосуды нескольких видов и разного калибра. В соответствии с преимущественной локализацией воспаления во внутреннем, среднем или наружном слое сосудистой стенки различают эндо-, мезо- и периваскулиты (если поражаются только артерии — эндо-, мезо- и периартерииты соответственно). Поражение всех слоев сосудистой стенки обозначают как панваскулит [16]. По происхождению большинство авторов [5, 15, 16] подразделяют васкулиты на первичные и вторичные. Однако традиционно только в ревматологии васкулиты выделяют как самостоятельные заболевания — первичные васкулиты. К числу первичных системных васкулитов относятся: неспецифический аортоартериит; гигантоклеточный артериит; узелковый полиартериит; болезнь Кавасаки; гранулематоз Вегенера; микроскопический полиангиит; эозинофильный ангиит и гранулематоз; криоглобулинемический васкулит; пурпура Шенлейна — Геноха. Вторичный васкулит развивается как осложнение заболевания или может рассматриваться как факультативное, необязательное его проявление, либо как осложнение. Примером могут служить многие инфекционные болезни: скарлатина, сыпной тиф, менингит, сепсис, а также кожные заболевания, такие как псориаз. Выделяют инфекционные васкулиты, однако на сегодняшний день остается дискуссионным вопрос, являются ли они осложнением или основным звеном в патогенезе инфекционных поражений. В этом вопросе нет ясности, что подтверждает МКБ 10-го пересмотра (1995), в которой данная патология рассматривается и как проявление основного заболевания (периартериит и сосудистые мозговые синдромы при цереброваскулярных патологиях), и как самостоятельная нозологическая единица (артерииты при инфекционных и паразитарных болезнях). По данным НИИДИ [18], инфекционный васкулит является осложнением бактериальной, вирусной или грибковой инфекции, что является одним из ключевых факторов, обуславливающих развитие гипоксии тканей, вплоть до инфарктов. В свою очередь, по данным литературы [19], васкулиты при инфекционных заболеваниях подразделяют на: 1) бактериальные (бактериальный эндо-

кардит, септицемия, туберкулезное диссеминированное поражение); 2) грибковые; 3) вирусные (герпесвирусные поражения); 4) риккетсиозные (эрлихиоз); 5) паразитарные (дирифиляриаз, бабезиоз, лейшманиоз, трипаносомоз); 6) вызванные спирохетами (сифилис, болезнь Лайма); 7) микобактериальные; 8) амебные [20]. Данная классификация предполагает учет этиологического фактора. Патология сосудов, при которой отсутствуют четкие морфологические признаки воспалительной инфильтрации сосудистой стенки, называется васкулопатией. Многие клинические проявления васкулопатий, а также изменения, выявляемые с помощью инструментальных и даже морфологических методов исследования, напоминают таковые при васкулитах [21]. Патогенетические механизмы развития васкулитов гетерогенны и зависят как от тяжести основного заболевания, особенностей иммунного реагирования, так и от генетически обусловленных факторов [22]. Повреждение сосудистого русла при инфекционных заболеваниях является обязательным компонентом патогенеза в связи с преимущественно гематогенным путем распространения возбудителей [23]. С накоплением в кровеносном русле антигена возникает острое взаимодействие организма и инфекта по типу реакции антиген — антитело. Эта реакция развивается на эндотелии внутренних стенок артериол, капилляров, венул, в результате чего возникает нарушение его функций и развивается острый васкулит. Поврежденные эндотелиальные клетки попадают в кровеносное русло, начинают усиливать процесс тромбообразования вследствие того, что истощается их антитромботический потенциал и во многих случаях начинается продукция тканевого тромбопластина, дающего стимул к агрегации тромбоцитов, выработке тромбина и свертыванию крови. По мнению D.E. Lorant et al. [24], тромбин является мощным стимулятором формирования фактора, активирующего тромбоциты (PAF). Воздействие на нейтрофилы посредством селектинов делает их более чувствительными к PAF, что приводит к высвобождению ими протеаз и оксидантов, усиливающих активацию и повреждение эндотелия. При повреждении сосудистого эндотелия происходит повышение в плазме крови уровня и активности фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor — vWF), который, по мнению D.D. Wagner и З.А. Лупинской [25, 26], является наиболее изученным маркером эндотелиальной дисфункции, в том числе и при инфекционной патологии. Повышение уровня и активности vWF наблюдается при критических состояниях, в клинических ситуациях, сопровождающихся хроническим диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (тромбинемия), повреждением эндотелия сосудистой

стенки и активацией тромбоцитов. D.D. Wagner et al. [25] установили, что высвобождение vWF пропорционально интенсивности повреждающего воздействия на сосудистый эндотелий. Многочисленными исследованиями установлено закономерное нарастание уровня vWF в плазме крови при значительных сосудистых поражениях [26].

В последние годы многими исследователями [27, 28] особое внимание уделяется изменению содержания гомоцистеина (Homocysteine — Hcy) в крови. Гипергомоцистеинемия вызывает повреждение эндотелиоцитов, поэтому в процессе онтогенеза вырабатываются защитные механизмы его выведения. При избытке Hcy в организме концентрация его в крови имеет тенденцию к нарастанию, что оказывает повреждающее действие на клетки эндотелия, приводящее к нарушению их многочисленных функций, что, в свою очередь, отягощает сосудистую патологию. Установлено, что его избыток усиливает синтез ИЛ-6, одновременно снижая образование простагландинов. Следствием указанных влияний является стимуляция роста эндотелиальных клеток и пролиферация гладкомышечных образований сосудистой стенки с последующим развитием тромбоваскулярной патологии, которая, как правило, осложняет течение инфекционного процесса [29]. Кроме того, общепризнано [30], что высокоспецифичным и чувствительным маркером тромбообразования является D-димер. Его уровень повышается при различных патологических состояниях, сопровождающихся усиленным фибринолизом: геморрагические осложнения, инфекции, заживление ран, присутствие в крови ревматоидного фактора и т.п. Его физиологический уровень позволяет с точностью до 98% исключить состояния, сопровождающиеся повышенным тромбообразованием. Поскольку тромбозы являются частым осложнением многих инфекционных заболеваний (как бактериальной, так и вирусной этиологии), определение D-димера является необходимым звеном в контроле за процессом тромбообразования.

Не исключена и роль иммунопатогенетических механизмов в развитии васкулитов. В настоящее время большинство исследователей полагает, что в развитии повреждения сосудов одновременно участвуют несколько иммунных механизмов [31]. Концепция о иммуннокомплексной природе васкулитов базируется на классических исследованиях С. Cochrane и F. Dixon [32]. При иммунизации чужеродным антигеном воспалительные изменения в сосудах наблюдаются одновременно со снижением его концентрации в кровяном русле, увеличением титров специфических антител, образованием циркулирующих иммунных комплексов и гипокомплементемией. В условиях избытка антигена образуются иммунные комплексы, и они

откладываются в стенках сосудов, проницаемость которых повышена. Повышение проницаемости сосудов обуславливают гистамин, брадикинин и лейкотриены, высвобождаемые тромбоцитами и тучными клеткам под действием IgE. Отложение иммунных комплексов приводит к активации комплемента, в частности — к образованию фрагмента C5a, привлекающего нейтрофилы, которые инфильтрируют сосудистую стенку, фагоцитируют иммунные комплексы и высвобождают повреждающие сосудистую стенку ферменты. В дальнейшем в сосудистой стенке появляются лимфоциты и макрофаги. В конечном итоге просвет сосуда уменьшается и возникает ишемия тканей, с чем и связаны проявления болезни.

Выделяют следующие механизмы повреждения сосудистой стенки при васкулитах (по Тинсли Р. Харрисону) (2005):

- Иммунологические:
- отложение в сосудистой стенке иммунных комплексов;
 - антитела к цитоплазме нейтрофилов;
 - антитела к эндотелию и другим структурным элементам сосудистой стенки;
 - цитотоксические аллергические реакции;
 - действие цитотоксических Т-лимфоцитов;
 - аллергические реакции замедленного типа — образование гранул в сосудистой стенке и прилежащих тканях;
 - действие цитокинов (ИЛ-1, ФНО α и др.) — синтез эндотелиальными клетками молекул адгезии, обеспечивающих прикрепление лейкоцитов; усиление секреции цитокинов эндотелиальными клетками; повышение свертываемости крови; активация нейтрофилов и их дальнейшая дегрануляция под действием антител к цитоплазме нейтрофилов;

- Неиммунологические:
- проникновение микроорганизмов в сосудистую стенку и окружающие ткани;
 - проникновение опухолевых клеток в сосудистую стенку;
 - прочие.

На отложение в стенках сосудов иммунных комплексов влияют способность ретикулоэндотелиальной системы к выведению их из крови, размер и физико-химические свойства комплексов, степень турбулентности кровотока, гидростатическое давление в сосудах и наличие повреждений эндотелия. В какой-то степени это позволяет объяснить, почему васкулит вызывают лишь определенные типы иммунных комплексов и почему у данного больного поражены лишь определенные сосуды.

Помимо отложения иммунных комплексов, в патогенезе васкулитов могут участвовать и другие иммунологические механизмы. Наиболее важный

из них — аллергические реакции замедленного типа, опосредующие гранулематозное воспаление. Однако и сами иммунные комплексы могут спровоцировать образование гранул. Под действием цитокинов, например, интерферона γ , эндотелиальные клетки получают возможность взаимодействовать с лимфоцитами CD4 в качестве антигенпредставляющих клеток. Эндотелиальные клетки секретируют ИЛ-1, который активирует Т-лимфоциты, запуская или усиливая воспаление в сосудистой стенке. ИЛ-1 и ФНО α являются мощными стимуляторами синтеза молекул адгезии, которые обеспечивают прикрепление лейкоцитов к эндотелию. Причинами васкулита, вызванного иммунными комплексами, может быть вирусная инфекция (например, вирус Эпштейна — Барр), вирусный гепатит и другие инфекции, вызванные гонококками, менингококками [33].

По мнению Тинсли Р. Харрисона [34], в ряде случаев в повреждении сосудов при васкулитах могут также участвовать цитотоксические Т-лимфоциты, антитела к эндотелию или другим структурным элементам сосудистой стенки, а также цитотоксические аллергические реакции.

В настоящее время дискутируется вопрос о роли эндотелиальной дисфункции в развитии васкулитов [28, 35]. Дисфункция эндотелия, по современным представлениям, определяется как дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны (NO, простагландин, тканевой активатор плазминогена), и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных факторов (эндотелин-1, фактор Виллебранда, ангиотензин-IV, тромбоксан A2) — с другой стороны. Изучение дисфункции эндотелия при инфекционных заболеваниях представляет большой интерес и является актуальным, так как целостность эндотелия сосудов, сохранение избирательной проницаемости в отношении фагоцитов, тромбоцитов и факторов свертывания имеют принципиальную значимость для полноценной микроциркуляции, оптимального поддержания гомеостаза, которые играют ведущую роль в исходе патологического процесса, вызываемого инфекционным агентом. В норме в ответ на стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток и, в первую очередь, монооксида азота, которому придается наибольшее значение. NO имеет критическое значение в поддержании должного сосудистого тонуса и, соответственно, необходимой величины локального кровотока через сосуд. Хотя NO и является наиболее мощным вазодилататором, его влияние не ограничивается дилатацией локального участка: NO способен подавлять пролиферативный ответ гладко-мышечных клеток сосудистой

стенки и оказывать целый ряд системных эффектов в просвете сосуда — блокировать агрегацию тромбоцитов, липопротеинов низкой плотности, экспрессию молекул адгезии, «прилипание» моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукцию эндотелина. Эндотелиоциты кровеносных сосудов относятся к клеткам, синтезирующим активные формы кислорода (АФК) и монооксида азота (NO). Если преобладает синтез АФК, то формируется предрасположенность к тромбогенезу, атерогенезу и артериальной гипертензии. Если продукция NO преобладает над синтезом АФК, то улучшается кровоток за счет вазодилатации и антикоагулянтной активности NO. При этом цитотоксическими свойствами обладают как АФК, так и NO [36]. Кроме того, обсуждается роль эксайтотоксичности в повреждении сосудов при васкулитах, что уже доказано при инсультах, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваниях [37].

В настоящее время доказана роль многих инфекционных возбудителей в повреждении сосудистого русла. Особую группу составляют герпес-вирусные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1, 2 типов, вирусом Эпштейна — Барр, цитомегаловирусом, вирусом варицеллы-зостер и герпеса 6 типа. При герпесвирусной инфекции имеет значение как способность вируса к цитопатическому эффекту, тропизм к кровеносным сосудам, так и продукты деструкции тканей. В основе патологического процесса, по мнению многих авторов [38, 39], лежит преимущественное взаимодействие между вирусными антигенами и антителами иммунной системы организма. Этот комплекс реакций также имеет значение и в поражении вещества головного мозга. В ответ на внедрение вируса моноциты, лимфоциты, эндотелиальные клетки, астроциты продуцируют цитокины, в частности, фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкины. Происходит активация не только системы мононуклеарных фагоцитов, но и свертывающей системы крови и фибринолиза, дисрегуляция сосудистого тонуса. Мощный выброс ФНО-альфа, превосходящий по выраженности действие самого инфекта, влечет за собой деструкцию клеток стенки микрососудов мозга, которые являются наиболее ранней мишенью патологического воздействия нейровируса. Изменение структурной целостности эндотелиального слоя приводит к нарушению кровообращения, что является причиной патологии трофики, развития гипоксии вплоть до инфарктов мозга. Р.А. Насыров (1997) доказал сосудистый генез массивных некрозов при вирусных энцефалитах [12].

Общепризнано, что герпесвирусная инфекция сопровождается повреждением сосудов. Описаны случаи развития васкулита с последующим развитием кровоизлияний и тромбозов и при варицелла-

зостерной инфекции [40]. При патоморфологическом исследовании, по данным ряда авторов, при микроскопии определяются явления васкулита, в основном, мелких сосудов (артерий, венул) с преимущественным поражением моста и продолговатого мозга [41]. Небольшие очаги васкулита выявляются в оболочках полушарий мозга и мозжечка, а также в белом веществе больших полушарий. Инфильтраты представлены, в основном, лимфоцитами и моноцитами и располагаются вокруг сосудов с образованием муфт. По данным Е.П. Деконенко (2005) [21], при гистологическом исследовании мозговой ткани выявляется гранулематозный менингоэнцефалит, сопровождающийся нарушением проницаемости стенок сосудов, наличием периваскулярных кровоизлияний и плазморрагий. На гранулематозный характер поражений сосудов при варицелла-зостерном энцефалите указывают ряд авторов, изучавших это заболевание [42, 43]. При исследовании внутренних органов обнаруживаются выраженные нарушения сосудов в миокарде, легких, почках и других органах в виде полнокровия и геморрагий. По особенностям вирусного поражения сосудов варицелла-зостерный энцефалит в настоящее время некоторые авторы [21, 44] определяют как ангиопатию с поражением сосудов большого и малого калибра. В. Kleinschmidt-DeMasters et al. [45] классифицируют варицелла-зостерные энцефалиты как: 1) васкулопатии крупных и средних сосудов с ишемическими или геморрагическими инфарктами; 2) васкулопатии мелких сосудов со смешанными ишемическими и демиелинизирующими очагами; 3) венитрикулиты, перивентрикулиты.

Помимо герпесвирусной инфекции, наиболее доказанным является поражение сосудов при гриппе, которое возникает вследствие токсического действия вируса и проявляется повышением проницаемости сосудов, ломкостью их стенок, нарушением микроциркуляции [46]. Эти изменения обуславливают появление у больных носовых кровотечений, геморрагической сыпи на коже и слизистых оболочках, кровоизлияний во внутренние органы. Резкое падение тонуса сосудов приводит к возникновению венозной гиперемии кожи и слизистых оболочек, застойному полнокровию внутренних органов, нарушению микроциркуляции и диapedезным кровоизлияниям, а в более поздние сроки — к тромбозу вен, капилляров и крупных сосудов. Падение тонуса мелких сосудов и повышение их проницаемости приводит к развитию ранних изменений в легких: отеку легочной ткани и множественным кровоизлияниям в альвеолы и интерстиций легкого. Сосудистые изменения играют ведущую роль и в развитии неврологических синдромов. Так, нарушение проницаемости сосудов и токсическое влияние вируса на рецепто-

ры сосудистого сплетения мозга вызывают гиперсекрецию спинномозговой жидкости с развитием циркуляторных расстройств, приводят к внутричерепной гипертензии и отеку мозга. В основе сложного комплекса функциональных расстройств нервной системы лежит также поражение вегетативной нервной системы и зоны межоточного мозга (гипоталамус, гипофиз) как области наиболее высокой васкуляризации, обеспечивающей нейровегетативную, нейроэндокринную и нейрогуморальную регуляцию. Морфологические изменения в клетках головного мозга свидетельствуют об их токсико-аллергическом характере [47].

Особое место среди инфекционных заболеваний, сопровождающихся поражением сосудов, придается болезни Лайма, вызываемой *B. burgdorferi*. В литературе имеются отдельные описания [48, 49] церебрального артериита крупных и мелких сосудов, а также миелита на фоне инфекции, обусловленной *B. burgdorferi*. Клинические симптомы, появляющиеся на разных стадиях заболевания, обусловлены совокупностью иммуннопатологических реакций и присутствием в тканях возбудителя и его антигенов. Согласно данным ряда авторов, боррелии, проникая в организм человека, в месте внедрения вызывают формирование первичного аффекта — папулы, кольцевидной эритемы, затем гематогенным путем попадают в различные органы и ткани, где адсорбируются на клетках, взаимодействуя наиболее активно с галактоцереброзидами мембран нейроглии. Кроме того, боррелии обладают способностью прикрепляться к клеткам эндотелия, особенно поврежденного. В результате возникают периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов, развиваются васкулиты с выраженными лимфоцитарно-гистиоцитарными изменениями в сердце, печени, суставах, оболочках мозга и нервных корешках [50]. При боррелиозе именно с развитием системных васкулитов связывают полиорганность поражения.

На поражение сосудов при туберкулезе обращено внимание давно и, подтверждая значимость этого процесса, выделяют цереброваскулярные формы этой инфекции [51, 83]. При туберкулезе нервной системы возникает специфический процесс, который имеет фазы экссудации и пролиферации. Фаза экссудации характеризуется набуханием мягкой мозговой оболочки, пропитыванием ее желатиноподобным экссудатом, содержащим фибрин и некротические массы; фаза пролиферации — образованием туберкулезных гранул, в первую очередь — в периваскулярной ткани оболочек и мозжечка, с казеозным некротизированием и формированием грануляционной ткани. Первоначальные изменения в оболочках мозга происходят по типу васкулита с фибриноидным

набуханием стенок, приводящем к нарушению гематоэнцефалического барьера [52], воспаление адвентициальной оболочки малых и средних артерий «запускает» разрастание субэндотелиальных клеток, что, в свою очередь, приводит к стенозу сосудов.

Цереброваскулярные поражения при сифилисе в настоящее время встречаются часто. В I классе «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» в разделе «Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем» (A50-A62) выделяют отдельную рубрику «Сифилис сердечно-сосудистой системы» (A52.0), в которой имеет место кардиоваскулярный сифилис, сифилитический церебральный артериит, аортит, т.е. впервые в МКБ-10 (1995) васкулитам при сифилисе определяется самостоятельное место, что повышает их значимость в структуре инфекционных поражений. Поражение сердечно-сосудистой системы чаще происходит во 2-м периоде сифилиса и выражается в виде специфического миокардита с признаками, свойственными миокардиту другого происхождения. Редко в этом периоде отмечается расширение восходящей части аорты. Некоторыми авторами отмечено увеличение проницаемости капилляров. Поражение сосудов в виде эндо- и периваскулитов у больных вторичным сифилисом описаны многими авторами. П.С. Григорьев еще в 1934 г. [53] указал на наличие сифилитических флебитов в виде плотных, цилиндрической формы шнуров, подвижных и не спаянных с окружающей клетчаткой, по ходу уплотненной вены прощупываются узловатые утолщения. Из поражений в третичном периоде сифилиса встречается сифилитический аортит. При этом патологические изменения возникают, главным образом, в средней оболочке аорты (мезаортит). Отмечается также сужение устьев коронарных сосудов. Гистологически при аортите обнаруживается разрастание мелких сосудов в наружной оболочке. По ходу этих сосудов имеются воспалительные (лимфоидные) инфильтраты и разрастания грануляционной ткани. Указанные изменения мелких сосудов есть в средней оболочке аорты, где развиваются некротические очаги вследствие облитерации местами *vasa vasorum*.

Васкулиты у пациентов с ВИЧ-инфекцией различны и могут проявляться гранулематозными ангиитами, эозинофильными или некротическими васкулитами [54], а также сосудистым воспалением с трансмуральной инфильтрацией [55].

Многолетний опыт НИИ детских инфекций свидетельствует о том, что при гнойных менингитах у детей также имеет место васкулит, в том числе и церебральный [56]. Морфологические изменения при менингококкемии соответствуют септическому шоку с выраженным тромбгеморрагическим синдромом.

В микроциркуляторном русле наблюдаются плазморрагия, гиперемия, стаз, обнаруживаются фибриновые тромбы и фибриноидный некроз стенок сосудов. Для менингококкемии особенно характерны множественные кровоизлияния в кожу, сопровождающиеся двусторонними массивными кровоизлияниями в надпочечники. В почках отмечают дистрофические и некротические изменения эпителия канальцев, нередко — тромбоз клубочковых кровеносных капилляров. В оболочках мозга менингококки вызывают вначале серозно-гнойное, реже серозное, воспаление, однако через несколько часов или к концу суток экссудат становится гнойным. Воспалительный процесс из оболочек мозга периваскулярно распространяется на вещество мозга, образуются периваскулярные инфильтраты. Гнойный экссудат располагается преимущественно на базальной поверхности головного мозга. Помимо воспалительных изменений, в оболочках и веществе мозга наблюдаются выраженные сосудистые расстройства, полнокровие, стазы, тромбозы, кровоизлияния. При пневмококковых менингоэнцефалитах отмечается очаговое скопление фагоцитированных и мало измененных нейтрофильных лейкоцитов. Начиная со 2-х суток, отмечается более интенсивная инфильтрация мозговых оболочек, которая становится лейкоцитарно-макрофагальной. Выявляются фибриновые тромбы в сосудах, а в дальнейшем — гнойные васкулиты во всех отделах головного мозга. Периваскулярно при гипертоническом течении болезни нередко обнаруживаются и кровоизлияния. При гемофильной инфекции характер микроскопических изменений, по литературным данным, сходен с выявляемыми при менингококковом менингите. Диагностированы отдельные случаи с более выраженным тромбгеморрагическим синдромом [57].

Остается открытым вопрос о диагностике васкулитов при инфекционных заболеваниях, поскольку нет четких диагностических критериев этого патологического процесса. Авторам представляется, что важной клинической задачей является определение диагностической тактики васкулитов, где может быть несколько подходов. Во-первых, поскольку в патогенезе инфекционного васкулита одну из важнейших составляющих играет эндотелиальная дисфункция, важным является использование лабораторных методов, позволяющих прямо или косвенно оценить эндотелиальные расстройства. Некоторые авторы предлагают использовать определение уровня NO в сыворотке крови, а также фактора фон Виллебранда, гомоцистеина, D-димера и циркулирующих эндотелиоцитов и указывают на их диагностическую значимость в определении степени эндотелиальной дисфункции [35, 58]. Мы имеем

собственный опыт по данному вопросу. Нами разработан и эффективно применяется на практике способ комплексной диагностики васкулитов при нейроинфекциях у детей, основанный на оценке клиничко-неврологических нарушений, изменений показателей Д-димера, циркулирующих эндотелиоцитов и количества тромбоцитов в сыворотке крови, с последующим расчетом линейно-дискриминантных функций по формуле:

$$\text{ЛДФ1} = -15,510 + 0,021 \cdot X1 + 0,003 \cdot X2 + 3,975 \cdot X3 + 1,033 \cdot X4 - 2,851 \cdot X5$$

$$\text{ЛДФ2} = -46,301 + 0,055 \cdot X1 + 0,012 \cdot X2 + 4,914 \cdot X3 - 1,307 \cdot X4 + 3,610 \cdot X5, \text{ где}$$

X1 — количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$);

X2 — количественный показатель Д-димера в крови (мкг/л);

X3 — количество циркулирующих эндотелиоцитов (клеток);

X4 — уровень сознания (1 — 4 баллов);

X5 — наличие парезов — (0 — 1 баллов)

При значениях $\text{ЛДФ1} > \text{ЛДФ2}$ диагностируется отсутствие церебрального васкулита, при значениях $\text{ЛДФ2} > \text{ЛДФ1}$ диагностируется наличие церебрального васкулита.

Применение данного подхода к диагностике васкулита при нейроинфекциях позволяет своевременно диагностировать церебральный васкулит, провести соответствующую коррекцию лечения и тем самым улучшить исходы заболевания. Эффективность метода составляет 96,4% со статистической достоверностью выше 99% ($p < 0,0000$).

Помимо диагностики маркеров эндотелиальной дисфункции, в выявлении васкулитов особое место занимает прижизненная биопсия различных тканей, в том числе и вещества головного мозга. Общеизвестно, что рутинным методом диагностики васкулитов центральной нервной системы является биопсия коры головного мозга, мягкой и паутинной оболочек [59]. В то же время данный подход не имеет широкого применения ввиду частоты осложнений, невозможности исследования крупных артерий головного мозга и частого получения ложноотрицательного результата. По мнению A. Alrawi (1999), G.F. Duna (1995), несмотря на то, что подтверждение васкулита при помощи биопсии до сих пор считается «золотым стандартом», зачастую оно безрезультатно или неубедительно [60, 61]. По данным T.C. Chu, A. Alrawi et al. [60, 62], из 100 человек, которым была проведена биопсия головного мозга с подозрением на первичный васкулит ЦНС, у 33 — 36% пациентов этот диагноз подтвердился, 39 — 50% был поставлен другой патолого-анатомический диагноз, отличный от васкулита, а биопсии 25 — 30% пациентов были неинформативны. Диагностическая эффективность биопсии головного мозга при диагностике васкулита ЦНС составляет лишь 70 — 75%. Следует отме-

тить, что данный метод неприемлем в педиатрии ввиду своей инвазивности и частоты осложнений.

В диагностике васкулитов широко используются инструментальные методы, такие как ультразвуковое исследование сосудов, магнитно-резонансная томография (МРТ) и ангиография (МРА). Особое место эти методы занимают в диагностике церебральных васкулитов. В настоящее время определяется их диагностическая эффективность. Известно, что МРТ является чувствительным методом, но с низкой специфичностью [63]. Мнения специалистов относительно характеристики МР-томограммы головного мозга разнятся. Некоторые авторы говорят об очень высокой чувствительности МР-томографии, другие утверждают, что нормальная МР-томограмма головного мозга не исключает факт обнаружения нарушений согласно результатам ангиографического исследования [64, 65]. По мнению T.L. Vollmer et al., R.I. Aviv, в гистологически подтвержденных случаях чувствительность МРТ исследований составляет 100% [66, 67]. Часто этому методу не хватает специфичности в распознавании васкулярного воспаления. Однако последние исследования показывают, что у пациентов с васкулитом МРТ может напрямую показать воспаление стенки сосуда, при этом, вероятно, диагностическая точность будет высокой.

По данным R.I. Aviv [67], можно распределить МРТ-признаки церебрального васкулита, следующим образом:

Непрямые признаки:

- церебральная перфузионная недостаточность;
- ишемическое повреждение мозга;
- внутримозговое или субарахноидальное кровоизлияние;
- стеноз сосудов;

Прямые признаки церебрального васкулита:

- уплотнение стенки сосуда, что видно после введения контрастного вещества.

Вовлечение средних и крупных сосудов в патологический процесс наилучшим образом отображается на ангиографии (МРА). Ангиография, по мнению многих авторов, остается «золотым» стандартом для обнаружения пораженных церебральных сосудов [68, 69]. МРА обычно показывает люминальное раскрытое состояние сосуда, но не обеспечивает информацией о клеточном состоянии сосудистой стенки. Наиболее типичным признаком васкулита является неравномерность окраски (чередование участков сужений и расширений с/без аневризм сосудов) в сосудистом ложе. Однако разрешение МРА ограничено и может отображать только крупные и средние сосуды, расположенные ближе к центру и исходящие из Виллизиева круга [70].

Ультразвуковое исследование магистральных сосудов позволяет оценить размеры сосудов [71],

выявить расширение или сужение их просвета, аневризматические выпячивания, атеросклеротические бляшки, тромбы, а также количественно оценить скорость и характер кровотока (ламинарный или турбулентный). С этой целью используют двухмерную эхокардиографию (В-режим), доплеровское исследование и цветное доплеровское картирование потоков. Большой информативностью обладают так называемые дуплексные системы, сочетающие двухмерное сканирование сосуда в В-режиме и спектральный анализ доплеровского сигнала.

На основании собственного опыта авторами определена роль васкулитов при инфекционных поражениях нервной системы [72, 73]. Выявлено достоверное увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера в крови в остром периоде заболеваний, сохраняющееся в течение 3 недель [74]. При проведении МРТ головного мозга больным с ВЭ выявлены очаги ишемии различных размеров — от 2 до 30 мм, локализующиеся как в мозжечке, так и субкортикально и перивентрикулярно. Все очаги накапливали контрастное вещество, кроме того, при внутривенном введении контрастного препарата при БГМ отмечалось избирательное повышение интенсивности сигнала оболочек мозга на постконтрастных изображениях, а также множественные ишемические очаги в веществе головного мозга, что свидетельствует об увеличении проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также о тяжелом воспалительном процессе в церебральных сосудах, кровоснабжающих мозговые оболочки.

При проведении доплерографии сосудов головного мозга у детей с БГМ, по нашим данным, выявлено снижение линейной скорости кровотока в бассейне задней и среднемозговых артерий, в том числе с изменением толщины комплекса интима-медиа, а при ВЭ — стеноз, сопровождавшийся субокклюзией или полной окклюзией сосудов, что напрямую зависит от тяжести заболевания, длительности и характера воспалительных изменений в ЦНС [72]. Таким образом, авторами выявлено, что при нейроинфекциях имеет место системное поражение сосудов, в том числе и церебральных, связанное с различными патогенетическими механизмами повреждения эндотелия, нервной регуляции тонуса сосудов и нарушения коагуляционного звена с избыточным тромбообразованием. Полученные данные являются научным обоснованием дифференцированного подхода к применению различных сосудистых препаратов, направленных как на структурное восстановление эндотелия, его функциональной активности, так и на коррекцию сосудистого тонуса. Учитывая различную степень этих изменений, авторы утверждают,

что при нейроинфекционных заболеваниях ангиопротективная терапия должна быть дифференцированной. Так, при преобладании активации агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение пентоксифиллина (трентала). Впервые трентал был применен в Германии в 1972 г. для лечения больных с перемежающейся хромотой, поскольку препарат преимущественно влияет на реологические свойства крови за счет уменьшения агрегационной активности, повышения деформируемости эритроцитов, в результате чего улучшается их проникновение в уменьшенный просвет сосуда, оксигенация тканей, уменьшается вязкость крови. Трентал снижает уровень фибриногена в крови, стимулируя фибринолиз. По данным А.Б. Грищенко и соавт. (2007) [76], в низких дозах трентал действует и на циклооксигеназный путь, способствуя стимуляции синтеза и высвобождению простаглицина, уменьшает продукцию тромбоксана. Этим механизмом обусловлено его антитромботическое действие. В последнее время выявлены новые свойства, присущие препарату. По данным Т.С. Мищенко [77] и М.М. Танамян и соавт. [78], в терапевтических дозировках трентал ингибирует активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также снижает синтез провоспалительных цитокинов. С другой стороны, при преобладании повреждения эндотелия целесообразно использование препаратов, обладающих эндотелийпротективным действием. Наиболее выраженным ангио- и эндотелийпротективным действием обладает препарат сулодексид (весел ду Ф), оказывающий влияние на восстановление структурной и функциональной целостности эндотелиоцитов [79]. Сулодексид повышает отрицательный заряд эндотелиальных клеток и повышает их резистентность к повреждающему действию экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов, цитокинов. Способен уплотнять базальную мембрану капилляров, снижать ее проницаемость. Уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках кровеносных сосудов. Препарат способствует восстановлению структурной и функциональной целостности эндотелия, нормализует плотность отрицательного заряда клеточной мембраны сосудов и уменьшает количество десквамированных эндотелиоцитов. При преобладании нарушения сосудистой регуляции, проявляющейся в спазме сосудов, целесообразным является назначение препаратов с преимущественным воздействием на среднюю (мышечную) оболочку сосуда, в частности, нимодипина, кавинтона. Нимодипин предотвращает и устраняет спазмы сосудов [80], вызываемые различными сосудосуживающими биологически активными веществами (серотонином, проста-

гландинами, гистамином). Под влиянием препарата происходит более выраженное увеличение перфузии в ранее пораженных участках головного мозга с недостаточным кровоснабжением, чем в здоровых. Вазодилатирующее действие кавинтона связано с прямым релаксирующим влиянием на гладкую мускулатуру сосудов преимущественно головного мозга. Оба препарата улучшают микроциркуляцию в головном мозге за счет уменьшения агрегации тромбоцитов, снижения вязкости крови, увеличения деформируемости эритроцитов. Также одним из препаратов, действующих на сосудистую стенку опосредованно и уменьшающих тромбообразование, является цитофлавин — комбинированный препарат, в состав которого входят известные фармакологические средства, широко применяемые при различных заболеваниях в изолированном виде, такие как: рибоксин, янтарная кислота, рибофлавин и никотинамид. Цитофлавин обладает антиоксидантным и антигипоксическим действием [81, 82], оказывая положительный эффект на энергообразование в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Кроме того, он активирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, ресинтез макроэргов, способствует утилизации глюкозы и жирных кислот. Препарат обладает антиишемическим действием, улучшает коронарный и мозговой кровоток, ограничивает зону некроза и улучшает метаболические процессы, в том числе в ЦНС. Дифференцированное использование при лечении детей с гнойными менингитами и энцефалитами сосудистых препаратов, направленных как на структурное восстановление эндотелия, улучшение его функциональной активности, так и на коррекцию сосудистого тонуса, по собственному опыту, имеет не только клиническую, но и значимую экономическую эффективность [84].

Таким образом, повреждение сосудов с развитием васкулитов имеет место при любой инфекционной патологии. Разнообразие клинической симптоматики васкулитов и гетерогенность морфологической картины обуславливают сложности их диагностики. Патологический процесс развивается в различных органах и тканях и имеет системный характер. Современной тенденцией в тактике ведения пациентов должно быть уточнение приоритетного патогенетического механизма повреждения сосудов, что возможно благодаря внедрению новых высокоинформативных методов диагностики. Это является одним из важных стратегических направлений снижения летальности и улучшения исходов при инфекционных заболеваниях.

Литература

1. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в России / Е.И. Гусев // Журн. неврол. и психиатр. (приложение «Инсульт»). — 2003. - № 9. — С. 3 — 5.
2. Голиков, П.П. Нарушения эндогенных факторов сосудистой регуляции и окислительный стресс в зависимости от тяжести сочетанной травмы / П.П. Голиков, В.И. Картавенко, Е.В. Клычникова, А.К. Шабанов // Вестник Российской АМН. — 2006. — № 7. — С. 11 — 15.
3. Петров, С.В. Прогностическое значение изменений микроциркуляторного русла у больных острым панкреатитом. / С.В. Петров, А.Л. Ефимов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — № 4(8). — С. 60 — 64.
4. Кароли, Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией. / Н.А. Кароли, Е.Е. Орлова, А.П. Ребров // Клиническая медицина. — 2006. — № 7. — С. 28 — 31.
5. Шилкина, Н.П. Системные васкулиты и атеросклероз. / Н.П. Шилкина, И.В. Дряженкова // Терапевтический архив. — 2007. — № 3. — С. 84 — 92.
6. Дамулин, И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение. Методические рекомендации / И.В. Дамулин. — М.: МГМА им.И.М. Сеченова, 2005. — 48 с.
7. Медведев, И.Н. Коррекция тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза при метаболическом синдроме / И.Н. Медведев [и др.] // Клиническая медицина. — 2006. — № 1. — С. 46 — 49.
8. Герасимова, М.М. Цереброваскулярные нарушения при ревматоидном артрите / М.М. Герасимова, Ю.М. Скугарь // Клиническая медицина. — 2006. — № 1. — С. 42 — 45.
9. Бойко, А.Н. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и некоторых системных заболеваний соединительной ткани с васкулитами / А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журн. неврол. и психиатр. — 2005. — № 5. — С. 67 — 71.
10. Михалева, Л.М. Морфофункциональная характеристика кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в серозных опухолях яичников / Л.М. Михалева [и др.] // Архив патологии. — 2005. — № 6. — С. 28 — 31.
11. Малеев, В.В. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии. / В.В. Малеев [и др.] // Инфекционные болезни. — 2009. — № 7. — С. 11 — 15.
12. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. — 416 с.
13. Askalan, R. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation / R. Askalan [et al.] // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 1257 — 1262.
14. White, T.M. An animal model of varicella virus infection / T.M. White, D.H. Gilden, R. Mahalingam // Brain Pathol. — 2001. — Vol. 11. — P. 475 — 479.
15. Зербино, Д.Д. Васкулиты и ангиопатии / Д.Д. Зербино. — Киев: Здоров'я, 1977. — 101 с.
16. Насонов, Е.Л. Васкулиты и васкулопатии. / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов Н.П. Шилкина. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — С. 15 — 26.
17. Джемс, Ф.Т. Сосудистые заболевания головного мозга. Шестое издание. Перевод с английского под редакцией акад. РАМН Е.И. Гусева, проф. А.Б. Гехт / Ф.Т. Джемс. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 441 с.
18. Скрипченко, Н.В. Особенности клинических проявлений нейроинфекций, протекающих с церебральным васкулитом / Н.В. Скрипченко [и др.] // Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: НИИДИ, 2008. — С. 73

19. Vanhoutte, P.M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / P.M. Vanhoutte, J.V. Mombouli // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1996. — 39. — P. 229–238.
20. Джемс, Ф.Т. Сосудистые заболевания головного мозга. Шестое издание. Перевод с английского под редакцией акад. РАМН Е.И. Гусева, проф. А.Б. Гехт / Ф.Т. Джеймс. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 441 с.
21. Деконенко, Е.П. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием / Е.П. Деконенко, Л.В. Шишкина // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 2008. — № 2. — С. 58.
22. Торшин, И.Ю. Гены и цереброваскулярная патология. / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, А.А. Никонов // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2009. — № 3. — С. 56–59.
23. Буткевич, О.М. Инфекционный эндокардит / О.М. Буткевич, Т.А. Виноградова. — М., 1998. — С. 36.
24. Lorient, D.E // *J. Cell. Biol.* — 1991. — Vol. 115. — P. 223–234.
25. Wagner, D.D. Platelets in inflammation and thrombosis / D.D. Wagner, P.C. Burger // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 2131–2140.
26. Лупинская, З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока. / З.А. Лупинская // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.* 2003. — № 7.
27. Насонов, Е.Л. Патогенетическое обоснование лечения системных васкулитов / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов // *Клинич. медицина.* — 1999. — № 7. — С. 15–18.
28. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // *Международный медицинский журнал.* — 2003. — 6(1). — С. 5–9.
29. Титов, В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелия, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2009. — № 2. — С. 3–16.
30. Папаян, Л.П. Д-димер в клинической практике: пособие для врачей / Л.П. Папаян, Е.С. Князева // под редакцией Н.Н. Петрищева. — М.: ООО «Инсайт-полиграфик», 2002. — С. 20.
31. Bacon, P.A. Vital assessment of vasculitis / P.A. Bacon [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 275–278.
32. Cochrane, C.G. Immune complexes disease in experimental animals and man / C.G. Cochrane, D. Koffler // *Adv. Immunol.* — 1973. — Vol. 16. — P. 185–264.
33. Fieschi, C. Vasculitis of central nervous system / C. Fieschi, M. Rasura, A. Anzini, M. Beccia. — P. 376
34. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону в 7 книгах. Книга 4. Болезни сердца и сосудов. Болезни органов дыхания. Болезни почек и мочевых путей / пер. с англ. под общей ред. к.м.н. Н.Н. Алипова, к.б.н. Е.Р. Тимофеевой. — М.: «Практика», 2005. — С. 394.
35. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. — С. 165–166, 296.
36. Малеев, В.В. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев [и др.] // *Инфекционные болезни.* — 2009. — № 7. — С. 11–15.
37. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — С. 328–330.
38. Aosasa, S. Activation of monocytes and endothelial cells depends on the severity of surgical stress / S. Aosasa [et al.] // *World. J. Surg.* — 2000. — Vol. 24, № 1. — P. 10–16.
39. Finney, S.J. Induction of apoptosis in sepsis: cell suicide may be beneficial / S.J. Finney, T.W. Evans // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 30. — P. 261–262.
40. Gilden, D. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus / D. Gilden [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 635–645.
41. Скрипченко, Н.В. Случай летального исхода при ветряночном менингоэнцефалите у ребенка 8 лет / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.В. Власюк, Е.С. Егорова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2009. — № 5. — С. 82–85.
42. Berger, T.M. Fatal varicella-zoster virus antigen-positive giant cell arteriitis of the central nervous system / T.M. Berger, J.H. Caduff, J.O. Gebbers // *Pediat. Infect. Dis. J.* — 2000. — Vol. 19. — № 7. — P. 653–656.
43. Ruppenthal, M. Zur Neuropathologie des Herpes zoster / M. Ruppenthal. — Frankfurt a.-M., 1979. — P. 125–156.
44. Kleinschmidt-DeMasters, B.K. The Expanding Spectrum of Herpesvirus Infections of the Nervous System / B.K. Kleinschmidt-DeMasters, D.H. Gilden // *Brain Pathol.* — 2001. — Vol. 11. — P. 440–451.
45. Kleinschmidt-DeMasters, B.K. The patterns of varicella zoster virus encephalitis. / B.K. Kleinschmidt-DeMasters, C. Amlie-Lefond, D.H. Gilden // *Hum. Pathol.* — 1996. — Vol. 27. — № 9. — P. 927–938.
46. Трошин, В.Д. Сосудистые заболевания нервной системы: руководство / В.Д. Трошин, А.В. Густов, А.А. Смирнов. — Н. Новгород: Издательство НГМА, 2006. — С. 208.
47. Рудометов, Ю.П. Энцефалиты, связанные с гриппозной инфекцией у взрослых / Ю.П. Рудометов, К.Г. Уманский // *Журн. невропатологии и психиатрии.* — 1983. — № 3. — С. 49–59.
48. Keil, R. Vasculitis course of neuroborreliosis with thalamic infarct / R. Keil [et al.] // *Nervenarzt.* — 1997. — Vol. 68. — P. 339–341.
49. Klingebiel, R. Large cerebral vessel occlusive disease in Lyme neuroborreliosis / R. Klingebiel [et al.] // *Neuropediatrics.* — 2002. — Vol. 33, № 1. — P. 37–40.
50. Скрипченко, Н.В. Клещевые инфекции у детей: руководство для врачей / Н.В. Скрипченко Г.П. Иванова. — М.: ОАО «Издательство Медицина», 2008. — С. 61–62.
51. Левашев, Ю.Н. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Ю.Н. Левашев, Ю.М. Репин. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. — С. 5–34.
52. Лихачёв, С.А. Туберкулезные поражения нервной системы и неврологические осложнения туберкулеза органов дыхания: классификация, клиника и диагностика / С.А. Лихачёв, А.В. Ивашинко // *Журнал «Медицинские новости».* — 2008. — № 9. — С. 12–15.
53. Григорьев, П.С. Учебник венерических болезней / П.С. Григорьев. — М.—Л., 1934. — С. 3–17.
54. Garcia-Garcia, J.A. Necrotizing granulomatous vasculitis in advanced HIV infection / J.A. Garcia-Garcia [et al.] // *J. Infect.* — 2003. — Vol. 47. — P. 333–335.
55. Siva, A. Vasculitis of the nervous system / A. Siva // *J. Neurol.* — 2001. Jun. — Vol. 248, № 6. — P. 451–468.
56. Насыров, Р.А. Патоморфогенез бактериальных гнойных менингитов у детей / Р.А. Насыров, М.В. Маньков // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2005. — № 3. — С. 59–61.
57. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики : руководство для врачей многопрофильных стационаров / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — С. 138–168, 243.
58. Першуков, И.В. Состояние эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функций неизмененных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке / И.В. Першуков [и др.] // *Кардиология.* — 2000. — № 1. — С. 13–20.

59. Volcy, M. Primary angitis of the central nervous system: report of five biopsy-confirmed cases from Colombia / M. Volcy, M.E. Toro, C.S. Uribe, G. Toro // *J. Neurol. Science.* — 2004. — Vol. 227. — P. 85–89.
60. Alrawi, A. Brain biopsy in primary angitis of the central nervous system / A. Alrawi, J.D. Trobe, M. Blaivas, D.C. Musch // *Neurology.* — 1999. -Vol. 53. — P. 858–860.
61. Duna, G.F. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angitis of the central nervous system / G.F. Duna, L.H. Calabrese // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 662–667.
62. Chu, T.C. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multidisciplinary approach / T.C. Chu, L. Gray, B. Goldstein, C.M. Hulette // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1998. — Vol. 57. — P. 30–38.
63. Harris, K.G. Diagnosing intracranial vasculitis / K.G. Harris, D.D. Tran // *Am. J. Neuroradiol.* — 1994. — Vol. 15. — P. 317–330.
64. Pomper, M.G. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography / M.G. Pomper [et al.] // *Am. J. Neurorad.* — 1999. — Vol. 20. — P. 75–85.
65. Wasserman, B.A. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system / B.A. Wasserman, J.H. Stone, D.B. Hellmann, M.G. Pomper // *Am. J. Roentgenol.* — 2001. — Vol. 177. — P. 455–459.
66. Vollmer, T.L. Idiopathic granulomatous angitis of the central nervous system: diagnostic challenges / T.L. Vollmer [et al.] // *Arch. Neurol.* — 1993. -Vol. 50. — P. 925–930.
67. Aviv, R.I. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus / R.I. Aviv // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 635–645.
68. Benseler, S.M. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease / S.M. Benseler [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 2159–2167.
69. Aviv, R.I. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood / R.I. Aviv [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2006. — Vol. 27. — P. 192–199.
70. Demaerel, P. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis / P. Demaerel [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2004. — Vol. 14. — P. 1005–1012.
71. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни (сердечно-сосудистая система): практическое руководство / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. — М.: Медицина, 2007. — Гл. 4, ч. 4.3, п. 4.4.3. — С. 345–352.
72. Скрипченко, Н.В. Клинико-лучевая диагностика васкулитов при нейроинфекциях у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 31–36.
73. Егорова, Е.С. Характеристика сосудистых нарушений при нейроинфекциях у детей / Е.С. Егорова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова // Нейроиммунология: тезисы докл. науч. конф. — СПб, 2009. — Т. VII, № 1. — С. 33–34.
74. Скрипченко, Н.В. Характеристика эндотелиальной дисфункции при нейроинфекциях у детей / Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова, Е.С. Егорова, Н.В. Моргацкий // Второй Балтийский конгресс по детской неврологии: тезисы докл. науч. конф. — СПб, 2009. — С. 94–95.
75. Приоритетная заявка №2009100659 от 11.01.2009 на патент Способ диагностики церебральных васкулитов при нейроинфекциях у детей / Н.В. Скрипченко [и др.].
76. Грищенко, А.Б. Трентал как ангиопротектор и иммуномодулятор в реабилитации больных рассеянным склерозом / А.Б. Грищенко, С.К. Евтушенко // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, № 1(50). — С. 38–40.
77. Мищенко, Т.С. Трентал в лечении больных с острым ишемическим инсультом. / Т.С. Мищенко // Здоров'я України. — 2008. — № 7(1). — С. 30–31.
78. Танащян, М.М. Трентал при ишемических cerebro-васкулярных заболеваниях / М.М. Танащян, М.А. Домашенко // Здоров'я України. — 2006, № 9. — С. 31–32.
79. Мозговая, Е.В. Влияние препарата ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (Сулодексида) на эндотелий и кровообращение в функциональной системе мать-плацента-плод у беременных с сочетанным гестозом / Е.В. Мозговая [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2002. — № 2(2). — С. 37–44.
80. Зайцева, В.И. Опыт клинического применения нимодипина у больных с эссенциальной гипертензией и поражением мозга / В.И. Зайцева, О.В. Гулкевич, С.В. Поташев // Украинский кардиологический журнал. — 2009. — № 2. — С. 12–14.
81. Ключева, Е. Г. Применение препарата цитофлавин в неврологии: пособие для врачей. — «Тактик-Студио», 2008. — С. 74.
82. Голубев, С.Ю. Клиническая эффективность цитофлавина при сосудистых поражениях сетчатки и зрительного нерва / С.Ю. Голубев, В.В. Бржеский, А.А. Коваленко, М.Г. Романцов. — СПб.: НТФФ «Полисан».
83. Покровский, В.И. Туберкулезный менингит / В.И. Покровский [и др.]. — М., 2005. — 244 с.
84. Скрипченко, Н.В. Совершенствование лечения бактериальных гнойных менингитов, протекающих с синдромом васкулита у детей — социально-значимая проблема / Н.В. Скрипченко [и др.] // Материалы III Российского Форума «Здоровье детей: профилактика социально значимых заболеваний». — СПб, 2009. — С. 64–65.

Авторский коллектив:

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора ФГУ НИИДИ ФМБА России по научной работе, тел.: (812) 234-10-38, e-mail: nauka@niidi.ru

Трофимова Татьяна Николаевна — заместитель генерального директора по медицинским вопросам, главный врач российско-финской клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург, тел.: (812) 336-30-61, e-mail: Trofimova-TN@avaclinic.ru

Егорова Екатерина Сергеевна — аспирант отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, тел.: (812) 234-19-01, 8(911) 026-24-28, e-mail: kate_inf@mail.ru