



УДК 616.13-002+616.14-002+616-02+616-092

М. М. Багрій

ОБЛІТЕРУЮЧИЙ ТРОМБАНГІТ (ХВОРОБА БЮРГЕРА): СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ

Інститут клінічної патології Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького,
Івано-Франківський державний медичний університет

Облітеруючий тромбангіт (ОТ) — первинний системний васкуліт із невідомою етіологією, який уражує артерії та вени середнього розміру, головним чином, верхніх і нижніх кінцівок, спричинює численні сегментарні артеріальні оклюзії, особливо у молодих чоловіків, які курять [1]. Донині ОТ залишається однією з актуальних проблем сучасної хірургії. Це одна з найбільш тяжких, хоча й нечастих форм васкуліту нижніх кінцівок (НК) у чоловіків молодого та середнього віку [2].

Захворювання пов'язане з ім'ям американського хірурга Leo Buerger, який у 1908 р. опублікував роботу з вивчення різних форм «мимовільної гангрені» (облітеруючого енд-артеріїту). В ній він відмітив своєрідний тип перебігу останнього та виділив особливу форму патологічних змін периферичних судин, яка характеризується ураженням не лише артеріальної, але й венозної систем у вигляді мігруючого тромбофлебіту поверхневих і глибоких вен кінцівок. Захворювання Leo Buerger пов'язував із підвищеною схильністю до тромбоутворення та реактивними хронічними запальними змінами в судинах. У 1910 р.

ним була детально описана клінічна картина цього захворювання, якому він дав назву "Thrombophlebitis migrans", підкреслюючи цим переважне ураження вен і тромботичну природу захворювання. Автор одразу пов'язав виникнення процесу з тютюнокурінням, оскільки захворювання спостерігалось виключно у чоловіків-курців. Через 14 років (1924) на основі подальших вивчень Buerger значно розширив свої початкові уявлення. Він впевнився у тому, що, крім вен, у подібних хворих були уражені й артерії. Основною патологічного процесу було тромбоутворення та вторинні реакції судин запального походження. В зв'язку з цим Buerger змінив назву захворювання на "Thrombangiitis obliterans", наголошуючи, що мова йде про запальне захворювання вен і артерій, в основі якого лежить процес тромбоутворення [3]. У всіх хворих, які страждали на мігруючий флебіт (Leo Buerger спостерігав 11 таких випадків), у подальшому розвинулася картина тромбангіїту, яка в більшості випадків потребувала ампутації [2].

Хоча пройшло вже майже століття з моменту описання

хвороби Бюргера, її етіологія та патогенез вивчені недостатньо. Одним із основних факторів, який ініціює дане захворювання, є «алергія» до компонентів тютюну. Існують дані про розвиток клітинної та гуморальної імунної відповіді на глікопротеїновий компонент тютюну у хворих, які страждають на ОТ, а також у заядлих курців [4]. Раніше ОТ зустрічався майже виключно серед чоловіків. Тепер намітилася тенденція до зростання захворюваності серед жінок. Так, згідно з даними K. T. Njo, A. J. Smit (1996), у 1970 р. жінок хворіло менше 2 %, а на 1996 р. — 23 %. Таке підвищення захворюваності на ОТ серед жінок може бути зумовлене зростанням куріння серед них [5]. Непрямим доказом ролі куріння у виникненні ОТ є стабілізація процесу у разі, якщо хворі перестають курити. Проте, незважаючи на це, більшість пацієнтів продовжують курити, хоча й усвідомлюють ризик для свого здоров'я. Така ситуація зумовлена змінами психічного статусу хворих: вони починають ще більше викурювати цигарок протягом доби, стають більш конфліктними, пасивно ставляться до свого захворювання [6].



Усього кілька років тому доведена роль канабіолів у розвитку ОТ у молодих осіб. Проте точаться дискусії щодо того, що канабіол-індуковані артеріїти — це окрема нозологічна форма, чи ОТ, який виникає під впливом канабіолів [7]. А вперше канабіоловий артеріїт був описаний у 1960 р. Хворобу Бюргера виявлено серед 43 % пацієнтів, які вживали канабіоли [8]. Можливий розвиток ОТ на фоні споживання кокаїну [9], при надходженні в організм арсену [10]. У літературі є поодинокі повідомлення про зв'язок хвороби Бюргера з професійними шкідливостями. Так, Г. Г. Средина (1978) повідомляє про розвиток ОТ під впливом сполук свинцю та кадмію, що надходили в організм під час виробничої діяльності [11], М. М. Герасимова (1992) — внаслідок впливу антибіотиків у процесі роботи. У 6 % випадків при професійній патології від впливу антибіотиків виникає алергічний васкуліт у вигляді тромбофлебіту НК [12].

Можливою етіологічною причиною може бути рикетсіозна інфекція. Так, серед 31 хворого на ОТ в 41,9 % виявлено антитіла до *Rickettsia Burnetii*, в 6,4 % — до *R. Mooseri*, в одному випадку — до *R. Conori* [13].

Зв'язок хвороби Бюргера з туберкульозною інфекцією відмічається деякими авторами [14]. Виявлена висока чутливість хворих на ОТ до стрептококового та грибового алергенів [15].

Певне значення в розвитку ОТ має спадкова схильність. Її пов'язують із HLA-системою. Відмічено, що такі її антигени, як A9, DRB1, B5, B35, B40, B54 частіше зустрічаються у хворих на ОТ, ніж у здорових [16]. За наявності B5-антигену головного комплексу гістосумісності ризик розвитку цього захворювання дорівнює 78,2 % [14]. Носійство генів, які кодують протромбін 20210 G, може

бути важливим фактором розвитку тромбозів при ОТ [17].

Сприяючими факторами є переохолодження чи обмороження кінцівок. За даними Н. П. Шилкиной (1990), це спостерігалось у 31,9 % хворих [14]. Опосередковано про роль холодового фактора свідчать сезонні коливання щодо кількості хворих на ОТ. У північній частині Таїланду на зимовий період (з листопада по лютий) припадало 52 % звернень, 34,6 % — протягом дощового сезону (з червня по жовтень), і лише 11,6 % — під час весняного періоду (березень—травень) [18].

Існують також певні географічні особливості поширення ОТ. Останній частіше реєструється у Східній Європі, Середній та Південній Азії [18]. Найчастіше захворювання виявляється в Японії — 20–30 % серед усіх ішемічних захворювань кінцівок, тимчасом як у Європі — 0,5–2 % [19].

Для типових проявів хвороби Бюргера характерне ураження венозних судин. Зміни артерій осередкові та виражені слабше [2]. Тромбофлебіт НК може передувати виникненню змін у артеріях або розвиватись одночасно з ними. Нерідко процес починається з ендартеріїту, до якого далі приєднується тромбофлебіт. Про ураження венозної системи свідчать високі показники внутрішньокісткового тиску внаслідок порушення відтоку крові з кісток. А внутрішньокістковий кровообіг є однією зі стикових ланок між артеріальною та венозною системами [20]. У 66,7 % хворих на ОТ спостерігається периферична форма захворювання, яка характеризується ураженням судин нижніх кінцівок [21]. В. Б. Геразиев і др. (1987) переважну локалізацію патологічного процесу в судинах НК пояснюють виникненням у них додаткового гравітаційного тиску при перебуванні людини у вертикальному положенні. Ортостатичний

артеріальний тиск, який реально вимірюється на НК, є меншим суми системного та гравітаційного тиску. Така невідповідність обумовлена виникненням в артеріях великого та середнього калібру постуральної тонічної реакції, яка має захисний характер. Ортостатична гіпертонічна реакція артерій НК, яка в здорової людини запобігає розвитку розладів мікроциркуляторного русла, у хворих на ОТ набуває застійного характеру та трансформується у судинний спазм. Останній погіршує розлади гемодинаміки [22].

Ще в 1933 р. А. І. Абрикозов зарахував хворобу Бюргера до алергічних станів, в основі яких лежить попередня сенсibilізація. Він вважав, що судинна стінка, яка має постійний контакт із речовинами, що циркулюють у крові, легко сенсibilізується. Вже давно вважали, що найбільш характерним у морфологічній картині гіперергічних змін є мукоїдне набухання волокон сполучної тканини з фібриноїдним її перетворенням, за яким настає запальна продуктивна реакція. Rössle вважав, що фібриноїдне набухання настільки типове для тканинної гіперергічної реакції, що його можна використовувати як основний критерій для оцінки алергічних змін [2].

Обговорюється два можливих патогенетичних механізми розвитку ОТ. У першому випадку передбачається аутоімунний характер ураження судин. Передумовою цього є виявлення антиендотеліальних антитіл [23], підвищеного рівня антикардіоліпінових IgG та IgM антитіл у 36 % осіб, Т- і В-клітинної інфільтрації вздовж еластичних волокон і внутрішньої еластичної мембрани [24].

Другий можливий механізм — імунокомплексний із підвищеним утворенням імуних комплексів і фіксацією антитіл (IgG, IgM та IgA), імуних комплексів та комплементу



(C3d, C4c) субендотеліально, вздовж внутрішньої еластичної мембрани [25].

Імунологічний генез захворювання підтверджується підвищенням концентрації у крові γ -глобуліну, В-лімфоцитів, IgG, IgM та IgA, циркулюючих імунних комплексів. Щодо клітинної ланки імунітету, то характерним є зниження Т-лімфоцитів взагалі й зокрема Т-супресорів [26].

Передбачається можлива участь еозинофілів і білків, які вони виробляють, у патогенезі захворювання. Встановлено, що при ОТ у 33,3–95,5 % випадків спостерігається гіперпродукція IgE і трапляється вона частіше, ніж при інших формах системних васкулітів [27; 28]. Фіксується IgE на мембранах базофілів і лаброцитів, зумовлює вивільнення з останніх біологічно активних речовин, які різко підвищують проникність судинної стінки та сприяють відкладанню імунних комплексів під базальну мембрану судин, володіють хемотаксичним ефектом. З активованих базофілів виділяється фактор агрегації тромбоцитів, створюючи передумови утворення тромбів. Виявлено зв'язок між тромботичними ускладненнями та концентрацією IgE у крові. Підвищення рівня IgE пов'язане з раннім і більш тяжким перебігом захворювання, хронічним перебігом із частими рецидивами [27].

У 57 % хворих виявлено антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА) [29]. При ОТ є істотні зрушення в метаболізмі нейтрофілів із дисбалансом про- й антиоксидантних механізмів. Нейтрофіли активуються ЦІК чи АНЦА. При цьому спостерігається підвищений синтез ними активних форм кисню, який зумовлює, на думку авторів, первинну деструкцію ендотелію [30].

В розвитку ОТ важливу роль відіграє порушення ендотеліальної залежної вазодилатації [31].

Виявлено збільшення рівня урокінази, посилення вивільнення тканинного активатора плазміногену та зниження його інгібітора [4]. Ендотеліальну дисфункцію може зумовлювати генетичний дефект NO-синтети [32].

Отже, виникнення ОТ можна пов'язати з впливом на організм людини ксенобіотиків і біологічних факторів (мікроорганізмів). Вони призводять до порушення функції ендотелію судин, запускають цілу низку імунологічних реакцій, зумовлюють порушення регуляції агрегатного стану крові, спричинюють дисбаланс про- й антиоксидантних механізмів.

ЛІТЕРАТУРА

1. 90 years of Buerger's disease — what has changed? / V. Stvrtinova, E. Ambrozy, S. Stvrtina, P. Lesny // Bratisl. Lek. Listy. — 1999. — Vol. 100, N 3. — P. 123-128.
2. Зербино Д. Д. Васкулиты и ангиопатии. — К.: Здоров'я, 1977. — С. 37-48.
3. Виноградов В. В., Пауткин Ю. Ф. Окклюзионные заболевания артерий нижних конечностей. — М.: Изд-во УДН, 1985. — С. 47-52.
4. Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — С. 459-478.
5. Njo K. T., Smit A. J. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in 2 women // Ned Tijdschr Geneesk. — 1996. — Vol. 140, N 35. — P. 1170-1172.
6. Clinical speculation: is specificity back? This time thromboangiitis obliterans / T. Hofer-Mayer, R. H. Adler, C. Minder et al. // Psychosom Med. — 1995. — Vol. 57, N 2. — P. 195-201.
7. Cannabis-induced arteritis vs. Leo Buerger disease. Nosologic discussion apropos of two new cases / P. Disdier, L. Swiader, J. Jouglard et al. // Presse Med. — 1999. — Vol. 28, N 2. — P. 71-74.
8. Lower limb occlusive arteriopathy: retrospective analysis of 73 patients with onset before the age of 50 years / M. Sauvagner, J. Constans, S. Skopinski et al. // J. Mal. Vasc. — 2002. — Vol. 27, N 2. — P. 69-76.
9. Bozkurt A. K. The role of cocaine in the etiology of Buerger disease is questionable // Arch. Intern. Med. — 2001. — Vol. 161, N 3. — P. 486.

10. Noel B. Thromboangiitis obliterans and arsenic poisoning // Ann. Dermatol. Venereol. — 2001. — Vol. 128, N 12. — P. 1348-1349.

11. Средин Г. Г. Облитерирующий тромбангиит // Военно-медицинский журнал. — 1978. — № 10. — С. 75-77.

12. Герасимова М. М. Патология нервной системы при аллергических васкулитах (от воздействия антибиотиков). — Н. Новгород: Изд-во НМИ, 1992. — 174 с.

13. Bartolo M., Guarnaccia G., Zardi O. Possible rickettsial etiology of Buerger's disease // J. Mal. Vasc. — 1982. — Vol. 7, N 4. — P. 309-311.

14. Шилкина Н. П., Рудометова Л. В., Баранов А. А. Факторы риска при системном васкулите // Клиническая медицина. — 1990. — № 7. — С. 20-25.

15. Кулага В. В., Романенко И. М. Васкулиты кожи. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: Здоров'я, 1984. — 184 с.

16. Czarnacki M., Zdrojowy K., Adamiec R. Review of current etiological data of Buerger disease // Pol. Merkuriusz. Lek. — 2002. — Vol. 75, N 13. — P. 263-265.

17. The role of prothrombotic mutations in patients with Buerger's disease / F. Avcu, E. Akar, U. Demirkilic et al. // Thromb Res. — 2000. — Vol. 100, N 3. — P. 143-147.

18. Laohapensang K., Rerkasem K., Kattipattanapong V. Seasonal variation of Buerger's disease in Northern part of Thailand // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2004. — Vol. 28, N 4. — P. 418-420.

19. Puchmayer V. Clinical diagnosis, special characteristics and therapy of Buerger's disease // Bratisl. Lek. Listy. — 1996. — Vol. 97, N 4. — P. 224-229.

20. Морозов В. Г., Мусин М. Ф., Белогорская В. Н. Внутрикостное кровяное давление при окклюзионных заболеваниях артерий конечностей // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. — 1980. — № 2. — С. 84-87.

21. Антитела к протеиназе-3 и миелопероксидазе при системных васкулитах / А. А. Баранов, С. Ю. Кирдянов, Т. В. Бекетова и др. // Тер. архив. — 2004. — № 5. — С. 22-28.

22. Гервазиев В. Б., Быков В. М. Регионарная ортостатическая гипертензия и тромбангиит нижних конечностей // Кардиология. — 1987. — № 3. — С. 81-84.

23. Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans / J. Eichhorn, D. Sima, C. Lindschau et al.



// Am. J. Med. Sci. — 1998. — Vol. 315, N 1. — P. 17-23.

24. *Morphologic change of the internal elastic lamina in Buerger's disease* / E. J. Kim, B. S. Cho, T. S. Lee et al. // J. Korean. Med. Sci. — 2000. — Vol. 15, N 1. — P. 44-48.

25. *Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Buerger's disease (endarteritis obliterans)* / M. Kobayashi, M. Ito, A. Nakagawa et al. // J. Vasc. Surg. — 1999. — Vol. 29, N 3. — P. 451-458.

26. *Immunological studies on thromboangiitis obliterans* / P. Zheng, P. B. Fu, W. C. Wang et al. // Chin. Med. J. (Engl). — 1989. — Vol. 102, N 2. — P. 129-136.

27. *Гиперпродукция иммуноглобулина Е при облитерирующих заболеваниях периферических артерий* / А. А. Баранов, Н. П. Шилкина, В. П. Масенко и др. // Клини. медицина. — 1991. — № 4. — С. 45-48.

28. *Чоп'як В. В. Системні васкуліти: імунозалежні механізми розвитку та принципи імунотерапії: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.29 / Інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України. — К., 1998. — 34 с.*

29. *Study of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)* / K. S. Halacheva, I. M. Manolova, D. P. Petkov, A. P. Andreev // Scand. J. Immunol. — 1998. — Vol. 48, N 5. — P. 544-550.

30. *Метаболический статус нейтрофилов у больных системными васкулитами* / В. А. Романов, Н. П. Шилкина, Н. В. Романова и др. // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 49-51.

31. *Impaired endothelium-dependent vasorelaxation in peripheral vasculature of patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)* / S. Makita, M. Nakamura, H. Murakami et al. // Circulation. — 1996. — Vol. 94, N 9. — P. 211-215.

32. *Genetic evaluation of the common variant of the endothelial nitric oxide synthase in patients with thromboangiitis obliterans* / M. Brodmann, W. Renner, G. Seinost et al. // Int. Angiol. — 2002. — Vol. 21, N 2. — P. 169-172.

*Передплачуйте
і читайте*

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

