



Н. С. ТУРЧИНА

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

Клініко-експериментальне обґрунтування ролі вірусної інфекції в розвитку та наслідках ішемічного інсульту

Не викликає сумніву, що в основі багатьох патологічних станів людини лежить інфекційний процес, зумовлений персистенцією вірусів. Наведено відомості про персистентну інфекцію церебральних і коронарних артерій, інфекційну етіологію атеросклерозу, що може бути підставою для зміни підходів до профілактики серцево-судинних захворювань, а також про особливості механізмів розвитку атеросклеротичної бляшки, її дестабілізації. Обговорюється етіопатогенетичне значення представників сімейств герпес- та ентеровірусів у розвитку атеросклерозу і гострих порушень мозкового кровообігу. Розглянуто VZV як чинник ризику розвитку хронічної судинної недостатності. Наголошено на актуальності комплексного напряму досліджень з урахуванням герпесвірусної персистенції та її впливу на етіопатогенез цереброваскулярних захворювань.

Ключові слова: вірусна інфекція, атеросклероз, гостре порушення мозкового кровообігу.

Аналіз наукових підходів до вирішення проблеми чинників ризику розвитку цереброваскулярної патології

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є соціально-економічною проблемою у світі. Вони посідають перше місце у структурі захворювань, є причиною майже двох третин випадків смерті та третини випадків інвалідності [70]. Ситуація щодо ССЗ в Україні є загрозливою, оскільки частка ССЗ у структурі смертності дорівнює 66,5%. Цей показник — один із найвищих в Європі [64, 65]. Кількість дорослих осіб, які мають хвороби системи кровообігу, досягла 26,4 млн, або 57,5% населення, з них 9,6 млн — це особи працездатного віку. Частка гіпертонічної хвороби у структурі захворюваності дорівнює 41,2%, ішемічної хвороби серця (ІХС) — 27,5%, цереброваскулярної патології (ЦВП) — 16,0%. Поширеність цих захворювань становить 46,3; 34,4 і 11,9% відповідно та характеризується негативною динамікою. Так, поширеність гіпертонічної

хвороби протягом 1991—2013 рр. зростає в 3,6 рази, ІХС — у 3,3 рази, ЦВП — у 2,4 рази. Рівень смертності від хвороб системи кровообігу протягом останнього десятиліття збільшився вдвічі. Такі високі показники захворюваності та смертності є інтегральним показником економічного, соціального і культурного стану суспільства та перспектив його розвитку, тому розробка заходів щодо подолання цих негативних тенденцій — актуальне завдання [64, 65].

Спостерігається збільшення поширеності ЦВП у більшості країн, а також їх тяжких медико-демографічних і соціально-економічних наслідків [93, 116, 188]. Так, за даними ВОЗ, щорічно у світі реєструють до 15 млн випадків інсультів, більше половини пацієнтів помирають протягом першого року, інвалідами залишаються близько 80% хворих, котрі вижили, до праці повертаються лише 10—15% осіб [113]. Фахівці прогнозують збільшення випадків інсульту та летального наслідку, спричиненого ним, у 2030 р. — до 23 млн та 7,8 млн відповідно [156, 171].

© Н. С. Турчина, 2017

За даними офіційної статистики, в Україні поширеність різних форм судинних захворювань головного мозку (ГМ) становить близько 8500 випадків на 100 тис. населення. Щорічно реєструють понад 360 тис. нових випадків ЦВЗ, з них близько 110 тис. мозкових інсультів, близько 40 тис. випадків закінчуються фатально [24, 40]. У 78 % хворих ЦВП спричиняє розвиток інвалідності [32, 52]. Тому запорукою успіху в подоланні гострого інсульту є раннє розпізнавання, діагностика і лікування, адекватне клінічному перебігу захворювання [61].

Назва «цереброваскулярна» вказує на переважне ураження судин ГМ, а саме одного з найбільш багатofункціональних елементів судинної стінки — її внутрішнього шару [55]. У зв'язку з цим захворювання, пов'язані з недостатністю мозкового кровообігу, було виділено в самостійний розділ невропатології — ангіоневрологію. Проблема захворювань, пов'язаних з недостатністю мозкового кровообігу, має важливе медико-соціальне значення [30]. Актуальною є розробка оптимальних діагностичних, профілактичних та лікувальних стратегій при початкових виявах хронічної ішемії ГМ, наслідок якої найчастіше розвиваються гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) [9, 80]. Частка ГПМК у структурі ЦВП в Україні, як і в більшості розвинених країн, становить близько 75—85 % [11]. Однак на відміну від цих країн в Україні смертність від ішемічного інсульту (II) удвічі-втричі вища, що зумовлено недостатньо ефективною системою надання допомоги цьому контингенту хворих та відсутністю профілактичних стратегій щодо ЦВП [24]. Після перенесеного мозкового інсульту у 48 % хворих спостерігаються геміпарези, що призводить до інвалідизації, у 30 % — розвиваються психоорганічні синдроми; 46 % помирають протягом першого місяця [32, 52], приблизно у 25—30 % після першого інсульту протягом року виникає повторний [32, 42]. До праці повертаються лише 10 % хворих, оскільки інсульт посідає перше місце серед причин стійкої втрати працездатності (53 %) [32, 52].

Інсульт — це ГПМК, тобто розрив, спазм або закупорка однієї із судин мозку. Як відомо, інсульти поділяють на два види: геморагічний (крововилив у мозок) та ішемічний (інфаркт мозку), однією з головних причин якого є атеросклероз (АС) екстра- та інтракраніальних артерій [57]. За даними більшості авторів, частка II становить 70—85 % від усіх випадків інсульту, крововиливів у мозок — 20—25 %, субарахноїдальних крововиливів — 5 % [59, 100, 194]. Таким чином, співвідношення ішемічного і геморагічного інсультів становить у середньому 85 : 15 [57].

Традиційно ішемічні ураження ГМ вважали характерними для осіб старших вікових груп [152]. Однак нині це не відповідає дійсності [125]. Так, M. A. Bruijn та співавт. вказують, що приблизно 12 % ГПМК трапляються в осіб віком 15—45 років і є найчастішою причиною неврологічних проблем

у цій віковій групі. Серед осіб віком понад 25 років захворюваність і смертність від мозкового інсульту збільшуються приблизно в 2—3 рази з кожним наступним десятиліттям [100].

Питання етіопатогенезу, а також клініко-патогенетичного взаємозв'язку між першим та повторним інсультами — предмет дискусій фахівців. Напрацьовано наукове підґрунтя запобіганню інсульту та накопичено певний досвід практичного застосування профілактичних заходів. Для розробки ефективних стратегій профілактики інсульту необхідний аналіз чинників як ризику розвитку ЦВП, так і «антиризик», здатних запобігти її формуванню в осіб, схильних до ЦВП [19, 105].

Більшість наукових і медичних ресурсів орієнтовано на лікування захворювань. Проте розуміння ризиків для здоров'я має важливе значення для профілактики захворювань, зокрема ЦВП [5, 23]. Аналіз науково-теоретичних і методологічних даних щодо діагностики та прогнозу ГПМК свідчить про зміну поглядів на стратегію і тактику ведення хворих з цієї патологією, що пояснюється застосуванням сучасних методів нейровізуалізації, клініко-морфологічного та біохімічного моніторингу церебрального метаболізму, появою нових даних щодо структурно-функціональних розладів у гострий період мозкового інсульту [114, 155].

Стратегія лікування і профілактики ЦВП передбачає дослідження чинників ризику (ЧР), які спричиняють розвиток цих станів. Існують дві основні групи ЧР розвитку інсульту: немодифіковані (похилий і старечий вік, стать) і модифіковані (артеріальна гіпертензія (АГ), серцева патологія, АС церебральних артерій, який призводить до їх стенозу, а потім — до повної оклюзії, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, за якого порушуються всі види обміну речовин, що прискорює розвиток АС, гіподинамія, куріння, зловживання алкоголем, прийом оральних контрацептивів, соціальні, екологічні та економічні чинники) [32, 193]. На практиці часто у пацієнтів виявляють одночасно 2—3 і більше ЧР, які посилюють вплив один одного, різко підвищуючи ризик цереброваскулярних ускладнень [3]. Гострі судинні катастрофи — наслідок хронічної судинної патології мозку, яка розвивається поступово, впродовж багатьох років. Серед хронічних форм судинної патології ГМ найбільша частка припадає на початкові вияви недостатності кровопостачання мозку і дисциркуляторну енцефалопатію [31, 38, 46].

Згідно з рекомендаціями фахівців Європейського товариства з інсульту та Американського товариства з інсульту виділяють такі групи ЧР: високого ризику — перенесені інсульти і транзиторні ішемічні атаки (ТІА), емболії, мітральний стеноз, наявність штучних клапанів серця; середнього ризику — вік понад 75 років, АГ, серцева недостатність, цукровий діабет; низького ризику — жіноча стать, вік 65—74 роки [79, 166].

У літературі обговорюють роль майже 100 імовірних ЧР мозкового інсульту, значущість яких потребує проведення додаткових досліджень. Не викликає сумніву, що наявність лише традиційних ЧР не пояснює весь спектр ЦВП, що зумовлює необхідність пошуку нових ЧР судинної патології головного мозку. Неухильний ріст і омолодження ЦВЗ, стійка тенденція до збільшення частоти тяжких ускладнень та кількості летальних наслідків, незважаючи на досягнення науки та появу нових медичних препаратів, свідчать про недостатнє розуміння причин ЦВП [96].

Незалежно від причини локальної ішемії, розвивається каскад змін, котрі призводять до незворотного пошкодження нервової тканини за механізмами некрозу або апоптозу. Процес ішемії мозку динамічний та зазвичай потенційно зворотний. Ступінь ішемічного пошкодження залежить від глибини і тривалості зниження церебрального кровотоку [50].

АГ і АС — основні причини розвитку ГПМК. Патогенез інсульту при АС характеризується значною різноманітністю, що пов'язано з характером і тривалістю перебігу атеросклеротичного процесу, наростанням ступеня вираження та поширення атеросклеротичних змін у судинній системі різних органів і насамперед ГМ. Це визначає необхідність детального вивчення артеріальної системи ГМ при ІІ [21].

Останніми роками увагу приділено вивченню ролі латентного запального процесу в патології судин. В основі патогенезу АС лежить первинне пошкодження ендотелію судин, що призводить до запальної реакції в судинній стінці. Як відомо, АС зі стенозом артерій є морфологічною основою багатьох захворювань, пов'язаних із порушенням судинного кровопостачання, розвитком хронічної або гострої ішемії та метаболічними, некротичними і склеротичними наслідками [10]. Жодна із теорій, які пояснюють атерогенез (ліпопротеїдна інфільтрація, ендотеліальна дисфункція, переокисна, моноклональна, генетична, гормональна, запальна, аутоімунна, інфекційна), не дає вичерпної відповіді на запитання, як запобігти, зупинити АС або забезпечити його зворотний розвиток [54]. Доведено участь багатьох медіаторів запалення та реакцій за участю імунокомпетентних клітин у формуванні атеросклеротичної бляшки, що можна вважати продуктивним специфічним запаленням [115]. З'являється дедалі більше даних, що це запалення модулюється комплексом різноспрямованих реакцій адаптивного імунітету. Прогресування АС пов'язують з експансією автореактивних до антигенів атеросклеротичної бляшки ефекторних Т-клітин і пригніченням імуносупресорних регуляторних Т-клітин [2]. Крім регуляції запальної реакції, прозапальні медіатори стимулюють проліферацію ендотеліоцитів, сприяють притягненню до вогнища запалення клітин крові, посилюють синтез колагену фібробластами, що при розвитку

запалення призводить до зміни стінки судин і може відігравати патогенетичну роль у формуванні АС [63]. Таким чином, можна припустити, що формування атеросклеротичного процесу разом з іншими патогенетичними чинниками тісно пов'язане з наявністю латентного запального процесу та його активністю.

У 40% випадків причина інсульту залишається остаточно не встановленою, що зумовлює необхідність проведення наукових досліджень з вивчення додаткових модифікованих ЧР АС, його кардіо- та цереброваскулярних ускладнень. Як додаткові ЧР розглядають інфекції, які людина переносить протягом життя [8, 37]. Так, P.J. Lindsberg та A.J. Grau стверджують, що інфекційні та запальні процеси є ЧР розвитку інсульту. Отримані дані автори вважають підтвердженням гіпотези про взаємозв'язок між цими процесами, традиційними ЧР та генетичною схильністю в патогенезі інсульту. Подальші дослідження з детальним аналізом ЧР першого і повторного інсультів допоможуть у вирішенні питань щодо прогнозування першого та повторного інсультів і поліпшення їх профілактики [157]. Численні зарубіжні дослідження свідчать, що латентні інфекції можуть бути предикторами ІІ. Очевидною є акумуляція інфекційних агентів, що може бути пусковим механізмом запального процесу. У більшості випадків на розвиток ЦВП впливає асоціація вірусної інфекції та інших ЧР [108, 109, 213]. В Україні цій важливій проблемі присвячені лише поодинокі дослідження. Поглиблене розуміння ролі інфекційного чинника, який передуює ТІА/ІМ і часто зумовлює їх розвиток, має важливе значення для розробки профілактичних заходів та вдосконалення методів лікування ГПМК.

Відносно новими і недостатньо з'ясованими ЧР вважають підвищення рівня маркерів запального процесу (С-реактивного білка (С-РБ), цитокінів, білкових молекул — медіаторів міжклітинних комунікацій при запаленні) та перенесених інфекцій [45, 98]. Так, D. Brough і A. Denes дослідили вміст інтерлейкіну-1 α (ІЛ-1 α) в цереброспінальній рідині і сироватці крові в динаміці гострого ІІ [82]. Оскільки прозапальні цитокіни можуть змінювати функцію ендотелію судин, збільшення їх концентрації в крові автори вважають однією з причин формування АС. Виявлено підвищення ІЛ-1 α у першу добу гострої церебральної ішемії як у сироватці крові, так і в цереброспінальній рідині, причому ступінь тяжкості ІІ корелював з рівнем ІЛ-1 α : що вищим він був, то вираженішим був неврологічний дефіцит і гіршим прогноз. Підтверджено роль ІЛ-1 α і локального запалення, спричиненого ним, у патогенезі ІІ та формуванні інфарктних змін у тканині мозку. Хоча попередні дослідження були зосереджені на ролі ІЛ-1 β , нині визнано, що ІЛ-1 α є більш раннім і важливим медіатором запалення після ІІ. З урахуванням отриманих результатів автори дійшли висновку, що запалення загострює пошко-

дження мозку і розглядається як потенційна терапевтична мішень. Інгібування механізмів, які регулюють вивільнення ІЛ-1 α , сприяє зменшенню вираженості локальної запальної реакції та активації захисних протизапальних систем [82].

У дослідженні В. М. Бондаренка та Є. В. Рябиченка виявлено схильність центральної нервової системи (ЦНС) до запалення у відповідь на інфекцію [4]. Резидентні клітини ЦНС генерують запальні медіатори, зокрема прозапальні цитокіни, простагландини, вільні радикали та комплемент, які індукують хемокіни і молекули адгезії, рекрутують імунні та активують гліальні клітини. Запалення і запальні медіатори спричиняють нейродегенерацію і беруть участь у патогенезі гострих та хронічних захворювань ЦНС. На думку авторів, інтеграційна дія запальних медіаторів у комплексі з процесами старіння, обтяженою спадковістю і несприятливими чинниками довкілля відіграє важливу роль у розвитку та пролонгації нейродегенеративних процесів і має враховуватися при розробці стратегії лікування захворювань ЦНС, що дасть змогу знизити частоту розвитку рецидивів захворювання та уповільнить його прогресування [4].

Останніми десятиліттями додатково до ліпідно-інфільтративної теорії атерогенезу обговорюється запальна теорія, згідно з якою активація Т-лімфоцитів відбувається після їх контакту з антиген-презентаційними клітинами (макрофагами, дендритними або ендотеліальними клітинами), асоційованими з комплексами гістосумісності [116]. Активовані Т-клітини можуть секретувати велику кількість цитокінів, які модулюють атерогенез. Деякі автори доводять, що саме активовані лімфоцити можуть відігравати важливу роль, призводячи до розриву бляшки або розвитку ерозій на її поверхні, що спричиняє таке ускладнення АС, як порушення мозкового кровообігу. Не викликає сумніву, що в основі багатьох патологічних станів людини лежить інфекційний процес, зумовлений персистенцією вірусів.

Таким чином, причини дестабілізації атеросклеротичної бляшки, яка призводить до виникнення таких клінічних виявів АС, як ІІ, остаточно не з'ясовані та активно обговорюються. Практично немає даних щодо ролі вірусних інфекційних агентів у розвитку порушень кровообігу, які спричиняють вторинне структурне руйнування нейронів ГМ [56]. Важливе значення для розвитку «інфекційного» напрямку в дослідженні проблеми інсульту мало накопичення даних про АС як хронічний запальний процес, ініціатором якого є uszkodження судин, спричинене різними чинниками — АГ, курінням, гіпергомоцистеїнемією та інфекційними патогенами.

Інфекція як чинник ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень

Атеросклеротичний процес лежить в основі більшості ССЗ. Атеросклеротичні зміни магістраль-

них артерій голови є провідною причиною ішемічної хвороби ГМ — стану, який об'єднує як гостру, так і хронічну недостатність мозкового кровообігу з вогнищевими та дифузними неврологічними порушеннями [36].

Незважаючи на загальну подібність процесу атерогенезу та церебрального АС, останній має певні особливості, насамперед через відмінність структури мозкових судин від структури судин інших органів. Стінки мозкових артерій різного діаметра значно тонші, ніж стінки артерій того самого діаметра інших органів, зокрема коронарних; у стінці мозкових артерій між ендотелієм та внутрішньою еластичною мембраною немає м'язово-еластичного прошарку, який зазвичай добре розвинений в артеріях інших органів; внутрішня еластична мембрана артерій ГМ добре розвинена та містить велику кількість особливих утворень («подушечок») у місці відгалуження судин, які мають велику кількість гладеньком'язових та еластичних волокон і багаті на іннервацію [44, 53].

Спостерігається суттєва еволюція в розумінні чинників і механізмів ризику АС, проте остаточної відповіді на ці питання немає. Такі загальновізанні ЧР цієї патології, як гіперліпідемія, АГ, куріння, цукровий діабет, ожиріння, гіподинамія та обтяжена спадковість пояснюють не більше половини випадків АС. Відомо, що захворювання розвивається і за відсутності зазначених чинників [26]. Є понад 25 гіпотез і теорій розвитку АС, відомо близько 240 чинників, які призводять до виникнення атеросклеротичних змін судинної стінки [51]. Відбулася зміна парадигми: АС перестали вважати простим порушенням метаболізму холестерину і визнали запальним захворюванням [117, 131]. Дедалі більше авторів схиляються до думки, що АС — це хронічний імунозапальний процес, який перебігає за типом реакції гіперчутливості уповільненого типу [131, 176].

Одним із ключових механізмів формування недостатності мозкового кровообігу і церебрального АС є пошкодження ендотелію. Дані про поєднання ендотеліальної дисфункції з активацією прозапальних процесів свідчать про поєднання судинних захворювань атеросклеротичного генезу із запальними та автоімунними процесами [17]. Е. І. Чуканова та А. С. Чуканова установили участь у патогенезі розвитку недостатності мозкового кровообігу змін імунного статусу з формуванням запалення як у ділянці судин, так і в самій речовині мозку [62].

Показано, що при формуванні змін у зоні інфаркту мозку виникає дисбаланс цитокінового статусу з дефіцитом захисних протизапальних медіаторів і трофічних чинників. Доведено тісну кореляцію вираженості імунохімічних змін, тяжкості і клінічних наслідків інсульту [16]. Установлено, що атерогенез зазвичай супроводжується такими ознаками хронічної запальної реакції: підвищенням у сироватці крові хворих рівня С-РБ, сіалових

кислот, фібриногену, плазміногену та загальної кількості лейкоцитів [200].

Причиною запальної реакції як під час декомпенсації судинно-мозкової недостатності, так і при АС вважають персистентну інфекцію брахіоцефальних, церебральних та коронарних артерій. Інфекційна етіологія АС — цікава гіпотеза, яка може зумовити зміну підходів до профілактики ССЗ. Активно розглядають особливості клітинного циклу інфекційних збудників, їх здатність до тривалої персистенції, а також передбачувані молекулярні механізми розвитку атеросклеротичної бляшки. Аналізують результати як експериментальних досліджень з використанням тварин, так і рандомізованих багатоцентрових клінічних досліджень, аргументи «за» і «проти» в обговоренні питання наявності причинно-наслідкового зв'язку між персистенцією збудника і розвитком АС [163, 208].

Як відомо, АС — це патологія, яка розвивається певним чином дискретно, тобто з чергуванням періодів загострення і ремісії, тому інфекції (гострі реінфекції або загострення хронічного латентного інфекційного процесу) можуть призводити до періодичних загострень АС судин, значно підвищуючи ризик гострої ЦВП. Виявлено, що різні інфекційні агенти можуть бути залучені у розвиток АС як окремо, так і в комплексі [86, 129]. Бактерії та віруси можуть брати участь у процесах формування і дестабілізації атеросклеротичних бляшок, призводити до пошкодження ендотелію, запускати системні імунні реакції в ендотелії та коагуляційні механізми, індукувати клітинну інфільтрацію і вироблення прозапальних факторів. Однак не існує єдиної думки щодо того, чи є роль інфекційних патогенів у атеросклеротичному запаленні первинною, чи вони потенціюють процес, який вже розпочався [51].

Таким чином, дедалі більшого значення набуває інфекційна гіпотеза атерогенезу, запропонована W. Osler ще у 1892 р., яка свого часу не викликала особливого інтересу. Протягом більш ніж століття про цю теорію не згадували, проте нині існують дані, які підтверджують її [192]. У світовій літературі збільшується кількість опублікованих результатів досліджень, які свідчать, що деякі інфекційні збудники є чинниками, які спричиняють розвиток АС і гострої ЦВП (переважно II) [184, 212].

У рамках імунно-запальної концепції атерогенезу особливий інтерес викликають дослідження взаємозв'язків між судинною стінкою і патогенами, які володіють здатністю тривалий час, а часто — пожиттєво персистувати в організмі господаря і зокрема в судинній стінці. В сучасній літературі широко обговорюється етіопатогенетичне значення представників сімейства герпесвірусів (*Herpes simplex virus*, HSV), цитомегаловірусів (CMV) та облігатної внутрішньоклітинної бактерії *Chlamydia pneumoniae*, для яких *in vitro* доведена пермісивність культур ендотеліальних і гладеньком'язових клітин судинного походження [85, 111, 144].

Як відомо, взаємозв'язки інфекційних агентів, зокрема вірусів, з клітинами складні й різноманітні. В одних випадках швидко розвивається захворювання, яке закономірно закінчується загибеллю клітин, в інших — вірус, який потрапив у клітини, може невизначено тривалий час не чинити характерний патогенний вплив. Така інфекція є подразливим чинником для імунної, нервової та ендокринної систем організму, спричиняючи їх напруження і постійну підвищену функціональну активність. При цьому стресові ситуації (травми, переохолодження, інфекційні захворювання, загострення хронічної патології тощо) можуть активізувати прихований інфекційний процес із загостренням його перебігу, розвитком декомпенсації систем адаптації, імунного дисбалансу і формуванням тяжких захворювань [39, 47, 204].

Дослідження останніх років свідчать, що висока частота інфекційних захворювань у ранньому дитячому віці [66], різке збільшення соматичних та онкологічних захворювань серед осіб усіх вікових груп можуть бути наслідком хронічного рецидивного перебігу запальних, імунопатологічних та деструктивно-дистрофічних процесів в органах і тканинах, зумовлених персистенцією інфекційних агентів [68]. Зазвичай ці інфекції характеризуються внутрішньоклітинною життєдіяльністю з використанням ресурсів клітин-мішеней хазяїна, стійкістю до лікарських засобів, вираженими імуносупресивними властивостями. З огляду на те, що однією з характерних властивостей цих інфекцій є тривалість, а іноді й довічність персистенції з рецидивами на тлі порушення функціонування систем адаптації, запальний процес стає хронічним, персистентним [6, 58, 67]. Отримані Е. Е. Линкевич результати підтверджують гіпотезу про латентну форму існування інфекційного агента в судинній стінці, яка, можливо, виникає у ранньому віці задовго до формування морфологічних виявів АС [35]. Реактивація латентної інфекції, яка супроводжується метаболічною активністю збудника, провокує і підтримує хронічне імунне запалення в судинній стінці. Порушення динамічної рівноваги в системі патоген–протиінфекційна відповідь призводить до кумуляції пошкоджувальної дії інфекційного чинника і формування незворотної ендотеліальної дисфункції, що супроводжується порушенням специфічної рецепторної активності та структурної цілісності ендотеліального моношару і створює умови для надходження та накопичення ліпідів в інтими. Частоту активацій персистентних інфекцій, тропних до клітин судинної стінки, можна розглядати як один із додаткових критеріїв ступеня ушкодження судинної стінки і, таким чином, прогнозувати швидкість розвитку АС [35].

Для розвитку захворювання недостатньо лише наявності інфекційного агента, необхідний певний ступінь інфікування, а також неспроможність захисних реакцій організму [13]. Так, за даними

H. J. Rupprecht та співавт., ризик смерті хворого на ІХС у найближчі 3 роки підвищується на порядок за наявності у пацієнта 7 типів інфекцій, ніж при виявленні лише 1 [191].

Первинна гостра інфекція підвищує ризик атеротромбозу шляхом індукції запальної та імунної відповіді, причому що сильнішою є відповідь, то вищим є ризик [181]. Існує низка патогенетичних механізмів, які зв'язують хронічну інфекцію з атеротромботичними процесами. Мікробні патогени можуть впливати на атерогенез, потрапляючи в судинну стінку, їх перенесення відбувається зазвичай за участю моноцитів, що циркулюють у крові. Ці ефекти, спричинені безпосереднім інфікуванням клітин судин, охоплюють розвиток дисфункції ендотелію, яка полягає в активізації процесів зсідання і порушенні вироблення оксиду азоту; пригнічення апоптозу з накопиченням клітин усередині атеросклеротичного вогнища; підвищення відкладення холестерину та його ефірів у макрофагах і гладеньком'язових клітинах; активацію проліферації і міграції гладеньком'язових клітин; підвищення експресії прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії та активних форм кисню; посилення активності металопротеїнази, внаслідок чого відбувається розрив бляшки [76, 178].

Перші повідомлення про можливу участь інфекційних агентів у розвитку АС стосувалися CMV і HSV, частки яких було виявлено в атеросклеротично змінених судинах людини [72, 77]. З того часу багато мікроорганізмів розглядали в ролі можливих патогенів атерогенезу: бактерії *Chlamydia pneumoniae* [172], *Helicobacter pylori* [149], *Mycobacterium tuberculosis* [187], інфекції періодонту [104], герпетичні віруси: CMV [127, 198], HSV [148, 198] і вірус Епштейна — Барр [198], ентеровіруси Коксакі В і ЕСНО [184], віруси гепатитів А [87], В [211] і С [91], грипу [126] і навіть кору [170].

Тривалий час особливий інтерес в цьому аспекті викликала нанобактерія, яка належить до класу хламідій та єдина з представників цього класу здатна до кальцифікації [167]. Інфекція, спричинена *C. pneumoniae*, поширена у світі і має широкий спектр клінічних виявів, переважно з боку верхніх дихальних шляхів. Протягом усього життя людина 2—3 рази інфікується *C. pneumoniae*. В розвинених країнах її епідемії спостерігають кожні 4—7 років, а антитіла до хламідій виявляють у 50—70 % осіб середнього віку [168]. Результати багатьох досліджень свідчать про наявність кореляції між рівнем серологічних маркерів хламідійної інфекції, а саме антитіл до *C. pneumoniae*, та/або циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які містять хламідійний ліпополісахарид — антигенну детермінанту *C. pneumoniae*, і розвитком атеросклеротичного ураження судин [73, 94, 138]. Крім того, бактерії *C. pneumoniae* здатні прямо або опосередковано пошкоджувати ендотелій кровоносних судин. Так, вони спричиняють експресію хемокінів, цито-

кінів (фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), ІЛ-1 β , ІЛ-6 і α -інтерферону) та адгезинів (Е-селектину, молекул ендотеліально-лейкоцитарної адгезії-1 (ELAM-1), молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), молекул адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1)) [130]. Пошкодження інтими судин також може бути спричинене високими титрами IgG та IgA до *C. pneumoniae* [136].

На участь нанобактерії в розвитку АС коронарних артерій указують L. Pospisil [182] та багато інших зарубіжних дослідників [154, 216]. Y. Shi та O. Tokunaga довели участь нанобактерії в розвитку атеросклеротичної аневризми аорти [199]. G. García-Elorriaga та співавт. установили, що виявлення підвищених титрів антитіл і ЦІК є важливим ЧР гострого інфаркту міокарда незалежно від інших ЧР [118, 120]. S. Alamowitch та співавт. вказують на участь *C. pneumoniae* в розвитку інфаркту мозку та атероматозних змін каротидних судин [75]. У крові хворих, котрі страждають на ІХС та перенесли інсульт, було виявлено підвищений титр антитіл до *C. pneumoniae* та HSV. Подібні спостереження є підставою для кардинального перегляду етіології та патогенезу атеросклеротичних змін в організмі людини і зумовлюють необхідність пошуку методів ерадикації інфекційних агентів [13]. У низці досліджень не підтверджено наявності *C. pneumoniae* в атеросклеротично уражених судинах [97, 195]. Немає остаточної відповіді на запитання, чи є *C. pneumoniae* чинником, який ініціює АС, спричиняє його розвиток або лише колонізує сформовані атероми [202].

Хронічні інфекції, зокрема *Helicobacter pylori*, визнані можливою додатковою причиною ініціації та розвитку запального процесу й атероматозних змін. Інфекція *H. pylori*, спричиняючи прогресування захворювань органів травлення, індукує порушення функціональної активності імунної системи, що супроводжується підвищенням вмісту сироваткових і тканинних цитокінів з порушенням цитокінового балансу [78]. Атерогенний вплив *H. pylori* зумовлений виробленням протягом тривалого часу циркулюючих медіаторів запалення, зміною складу ліпідів і активацією лімфоцитів, які у системному кровотоку можуть взаємодіяти з ендотелієм або атеросклеротичними бляшками [209]. Запропоновано вважати IgG-серопозитивність до *H. pylori* виявом асоціації інфекції та гострого інфаркту міокарда, незалежно від класичних коронарних ЧР і доказом етіопатогенетичної ролі *H. pylori* у розвитку атеротромбозу та ССЗ, які характеризуються підвищенням рівня С-РБ, молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1), ендотеліальною дисфункцією [142]. Ефективна ерадикаційна терапія знижує підвищений рівень фібриногену, зменшує кількість повторних гострих коронарних подій, поліпшує результати ангіопластики і значуще знижує показники артеріального тиску в пацієнтів з АГ [159]. Таким чином, інфекція *H. pylori*, котра акти-

вує як місцевий, так і системний запальний процес, який своєю чергою здатний ініціювати та підтримувати пошкодження судинного ендотелію, може бути додатковим ЧР розвитку АС [132].

Протягом тривалого часу активно обговорюється можливість існування патогенетичного взаємозв'язку між захворюваннями пародонта та прогресуванням АС. Виявлено кореляцію між пародонтозом і атеросклеротичним ураженням коронарного русла. Доведено наявність у коронарних атеромах *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum-periodonticum* *similiae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella nigrescens* і *Tannerella forsythia* [215]. У дослідження Т. Ohki та співавт. було залучено 81 хворого з гострим коронарним синдромом [122]. У 19,7% хворих з гострим інфарктом міокарда в аспірованих тромбах було виявлено наявність *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, у 3,4% — *Porphyromonas gingivalis* і у 2,3% — *Treponema denticola*. Таким чином, дослідження виявило наявність трьох видів періодонтальних бактерій у тромбах пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Автори не виключають, що періодонтальні бактерії могли латентно колонізувати атероматозні бляшки і згодом спровокувати місцеве запалення та дестабілізацію атероми [179].

Дослідження С. DeOliveira та співавт. продемонструвало, що особи, які чистять зуби менше ніж двічі на добу, мають підвищений ризик ССЗ [102]. Це перше дослідження, яке продемонструвало подібний зв'язок у великій репрезентативній вибірці дорослого населення без явних ознак ССЗ (n = 11 000). Було проведено опитування про характер способу життя (куріння, фізична активність та процедура чищення порожнини рота). Аналізували також дані історії хвороби, сімейний анамнез захворювань серця й АГ. Визначали рівень С-РБ і фібриногену в крові. Високий рівень гігієни порожнини рота мали 62% учасників, 71% респондентів повідомили, що чистять зуби двічі на добу. З урахуванням традиційних ЧР установлено, що учасники, які рідше чистили зуби, мали підвищений ризик ССЗ порівняно з респондентами, котрі чистили зуби двічі на добу. Учасники з неналежною гігієною порожнини рота мали підвищений рівень С-РБ і фібриногену. Зроблено висновок, що неналежна гігієна порожнини рота призводить до ризику ССЗ через системне запалення. На думку авторів, підвищення запальної та гомеостатичної відповіді, а також порушення ліпідного обміну може бути ініційоване періодонтальною інфекцією і лежати в основі зв'язку між захворюваннями пародонта та підвищеним ризиком ССЗ [102]. Спільність патогенетичних механізмів розвитку ССЗ і захворювань пародонта зумовлена ендотеліальною дисфункцією, яка є раннім предиктором АС судин [135]. Водночас, механізм зв'язку між локальним запаленням пародонта і віддаленою

запальною реакцією в коронарних артеріях остаточно не з'ясовано [88].

Результати низки досліджень свідчать, що при АС спостерігається поліінфікованість. Тривалий одночасний вплив кількох патогенних мікроорганізмів може мати синергічний, або кумулятивний ефект. У зв'язку з цим останнім часом дедалі частіше обговорюється концепція «тягаря інфекцій», або синергічного впливу декількох патогенів, у розвитку АС [110, 112, 218, 219].

У дослідженні R. Sessa та співавт. показано, що при серопозитивності до 8 бактеріальних і вірусних інфекцій у пацієнтів з різним ступенем АС встановлена статистично значуща асоціація між «тягарем інфекцій» (кількістю виявлених інфекцій), ступенем АС і ризиком летального наслідку [196]. А. Prasad та співавт. виявили, що імунна відповідь (IgG) одночасно на декілька патогенів є незалежним ЧР для дисфункції ендотелію, а також наявності та ступеня тяжкості ІХС [183]. Підвищені титри антитіл до *S. pneumoniae* і CMV були незалежним ЧР розвитку раннього інфаркту міокарда, причому пацієнти, серопозитивні до обох інфекційних агентів, мали ризик раннього інфаркту міокарда, підвищений у 5 разів порівняно з пацієнтами, серопозитивними лише до однієї з інфекцій, і у 12 разів — порівняно з пацієнтами, в яких інфекції не виявлено [183].

За даними М. Е. Rosenfeld та Л. А. Campbell, до складу інфекційної коаліції можуть входити стрептококи, стафілококи, легеневі та уrogenітальні хламідії, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, віруси гепатиту, грипу А і В, HSV 1 і 2 типу, CMV, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус тощо. Для кожного з цих інфекційних агентів відомі факти асоціації з АС [186].

Отримані дані, хоча і не є достатнім доказом інфекційного механізму патогенезу АС, тим не менш свідчать про синергічний патогенний вплив інфекцій та підтверджують роль чинника «тягаря інфекцій» в його етіології [207].

Таким чином, дослідження останніх років свідчать про асоціацію латентних інфекцій з розвитком АС і ЦВП, при цьому інфекційно-запальні процеси є важливим патогенетичним чинником несприятливих і тяжких наслідків захворювання. Результати низки досліджень підтверджують, що гострі інфекції, зокрема респіраторні, бактеріальної або вірусної природи, підвищують ризик гострої церебральної ішемії незалежно від традиційних ЧР судинної патології, при цьому гострі інфекції як ЧР інсульту є найбільш значущими для пацієнтів молодого віку. Вчені шукають підтвердження гіпотези про взаємозв'язок між традиційними ЧР та генетичною схильністю в патогенезі інсульту [95, 103]. Проведені дослідження показали, що високий рівень циркуляції збудників опортуністичних інфекцій формує умови для вияву нестандартних, атипичних форм поліорганної патології. Трива-

ла персистенція збудників інфекцій зумовлює постійне антигенне навантаження, що призводить до пригнічення і виснаження імунних реакцій організму людини. Постійне антигенне навантаження та індуковане ним запалення можуть спричинити розвиток метаболічних дистресів і формування хронічного системного запалення [14]. Однак не всі дослідники погоджуються з концепцією інфекційної природи АС, оскільки вірусне інфікування встановлено і в практично здорових осіб. Інтерес до з'ясування ролі інфекційних чинників в атерогенезі дещо знизився останніми роками після завершення низки великих досліджень із застосуванням макролідних антибіотиків, результати яких не продемонстрували сприятливих наслідків їх використання [43]. Отримані дані свідчать, що роль інфекційних агентів в атерогенезі можлива, але поки не доведена. У більшості досліджень отримано суперечливі результати, що потребує поглибленого вивчення проблеми.

Герпес- та ентеровірусна інфекція як чинник ризику розвитку атеросклерозу і гострих порушень мозкового кровообігу

Нині активно досліджуються теорії щодо ролі чинників гіпоксії, інтоксикації, інфекції в розвитку вторинних пошкоджень нервової тканини. Деякі автори припускають участь агентів вірусної етіології (HSV, CMV, вірус Епштейна — Барр) в генезі деструктивно-дегенеративних і атеросклеротичних змін судин ГМ [74, 124]. У доступній літературі майже не представлені дані щодо значення інфекційних агентів у розвитку порушень кровообігу, які спричиняють формування вторинних структурних пошкоджень судин ГМ.

Велику увагу приділено вірусам герпесу людини (ВГЛ). За даними Н. А. Ардаматського та співавт., вірус простого герпесу посідає перше місце серед інфекцій у хворих на АС [1]. Вірусно-герпетичне інфікування найбільш виражене при таких тяжких виявах захворювання, як трансмуральний інфаркт міокарда та II. Кількість часток HSV в одиниці об'єму крові у хворих на АС у 15 разів більша порівняно зі здоровими особами. Для АС характерним є порушення противірусного захисту щодо інтенсивності інфікування ВГЛ і недостатність дезинтеграції вірусу, що є виявами інфекційного процесу і відповідають типу повільних інфекцій [1].

З огляду на поширеність, Європейське регіональне бюро ВООЗ відносить герпесвірусні інфекції до групи захворювань, які визначають майбутнє інфекційної патології [119]. Відомі 8 типів вірусів, які є патогенними для людини: HSV 1 і 2 типів (HSV-1 і HSV-2), вітряна віспа, вірус оперізувального лишаю, вірус Епштейна — Барр, CMV, лімфотропні віруси герпесу типу 6 і 7, асоційований вірус герпесу типу 8. Віруси герпесу володіють «пантропізмом», тобто віруси цього сімейства тропні майже до всіх органів і тканин людини [26]. Частинки ві-

русу, його антигени й антитіла виявляють у 90 % хворих на АС [48]. Серед властивостей ВГЛ, які можуть сприяти атеросклеротичному процесу, — пошкодження холестеринового метаболізму, здатність формувати транзиторну інфекцію, тропність до судинної тканини, здатність спричинити значну кількість ендотеліальних змін (втрату прокоагулянтних властивостей ендотелію, посилювати запальні реакції, пригнічувати апоптоз тощо) [41].

И. И. Торяник та В. В. Колесник вивчали за даними клініко-експериментальних досліджень морфологічні маркери запально-дегенеративних змін у ГМ при II та герпесвірусній інфекції [56]. Для експериментального дослідження використали щурів-самців лінії Вістар тримісячного віку з масою тіла 160—175 г. II у тварин моделювали емболією колатеральних гілок загальної сонної артерії правої півкулі ГМ. Проведено патологоанатомічне дослідження і ретроспективний аналіз у вибірці пацієнтів (n = 32), котрі померли від гострої герпесвірусної нейроінфекції з блискавичним перебігом захворювання. Встановлено, що до найважливіших морфологічних маркерів запально-дегенеративних змін у ГМ при II та герпесвірусній інфекції належать: гіперхроматоз, каріопікноз, вакуольна дистрофія цитоплазми, хроматоліз нейронів і процеси, що його супроводжують, гліози [56]. В умовах розвитку II зі стійкою неврологічною симптоматикою мікроскопічне дослідження виявляло виражену загибель нейронів із замісним астрогліозом (вогнища неповного некрозу в корі). Щобільшими були вогнища, то активнішим було формування сполучнотканинних рубців і багатокамерних кіст. Передували цим процесам міграція лейкоцитів, поява астроцитів, проліферація, утворення колагенових волокон та мікросудин. При пролонгації захворювання судини мозку відрізнялися вираженішою стійкістю як до ішемії, так і до впливу чинників гострої інфекції. Траплялися діapedезні крововиливи у вигляді поодиноких незначного розміру або множинних з тенденцією до генералізації. Порушення структури капілярної стінки супроводжувалися змінами їх просвіту, вторинними тромбозами, стазами [56].

Найбільша кількість повідомлень стосується CMV. Факт асоціації з АС для нього доведено більшою мірою, ніж для всіх інших типів ВГЛ [83, 102, 201]. CMV належать до підродино β-герпесвірусів. Це поширені в природі видоспецифічні віруси, які можуть спричинити гостру, персистентну та латентну інфекцію у людини і тварин [49]. Першим доказом зв'язку CMV із ССЗ було виявлення антигенів і нуклеїнових кислот CMV в ураженій стінці судин. На початку 1980-х років J. L. Melnick та співавт. виявили антигени і нуклеїнові кислоти CMV у гладеньком'язових клітинах пацієнтів, котрі страждали на атеросклероз. Методом електронної мікроскопії в них не вдалося виявити вірусні частинки, які реплікуються, тому припустили існування

латентного стану CMV у стінках судин [164]. На думку M. G. Hendrix та співавт., кровоносні судини є сайтом локалізації латентних форм CMV в організмі, оскільки частинки вірусу виявлялися і в здорових судинах, розташованих поряд з ураженими АС артеріями [133]. Пізніше нуклеїнові кислоти CMV неодноразово виділяли з артерій хворих на АС [165]. При дослідженні матеріалу атеросклеротичних бляшок ДНК CMV зафіксовано у 32,2% хворих, і це підтверджує той факт, що CMV може бути одним з етіологічних чинників розвитку АС судин [12]. У зразках біопсій пацієнтів після реконструктивної хірургії судин вміст вірусу був вищим порівняно зі зразками, отриманими від пацієнтів з ранніми стадіями АС, що свідчило про участь CMV в його патогенезі [133]. Результати імунологічних досліджень останніх років вказують на наявність у хворих на АС латентної інфекції CMV, яка здатна періодично переходити в активний стан [206].

Механізми, за допомогою яких CMV реалізують свою патологічну функцію, остаточно не з'ясовано [110]. Як відомо, підвищення проліферації гладеньком'язових клітин і посилення їх міграції є важливою ланкою АС. Показано, що в стимуляції цього явища відіграють певну роль вірусні рецептори хемокінів US28 [203]. Інший механізм впливу вірусу на проліферацію та міграцію гладеньком'язових клітин пов'язаний з модулюванням ним експресії деяких генів макроорганізму, зокрема протоонкогенів фактора росту тромбоцитів PDGF [202]. Вірусні інфекції пригнічують апоптоз в ендотелії, що спричиняє збільшення розміру атеросклеротичної бляшки [89, 145]. Проатерогенна CMV-активність виявляється також у збільшенні рівня активних форм кисню в організмі. CMV підвищують прокоагулянтну активність клітин ендотелію, переважно за рахунок стимуляції перекисного окиснення ліпідів і зниження активності лізосомальних та цитоплазматичних ферментів, які здійснюють гідроліз ефірів холестерину [127]. CMV здатні також стимулювати акумуляцію ліпідів шляхом збільшення експресії рецепторів класу А [217]. Крім того, CMV можуть впливати на стінку судин, прямо або опосередковано пошкоджуючи ендотелій [210], або ініціювати імунну відповідь [140]. Не завжди вдається встановити позитивну кореляцію між серопозитивністю до CMV і ССЗ [185].

Таким чином, незважаючи на практично доведений результатами епідеміологічних, експериментальних і клінічних (але не імунологічних) досліджень факт асоціації CMV з АС, роль вірусу в патологічному процесі остаточно не з'ясовано. Виявлено низку властивостей CMV, які можуть сприяти атерогенезу, але, крім успішних експериментів з розвитку АС в інфікованих вірусом тварин, інших доказів наявності причинного зв'язку між патологією і CMV не отримано.

ГПМК — одна з найпоширеніших ЦВП, при якій розвиток інфекційно-запальних ускладнень є важ-

ливим патогенетичним чинником несприятливих і тяжких наслідків захворювання [139]. У дослідженні А. Е. Кульчикова та співавт. взяв участь 21 пацієнт (11 чоловіків і 10 жінок, вік — 78—85 років) з інфарктом ГМ і 38 хворих (15 чоловіків і 23 жінки, вік — 75—88 років) з геморагічним інсультом, у яких після розвитку захворювання виникали клінічні вияви герпетичної інфекції. Показано, що в гострий період інсульту відбувається реактивація латентної герпетичної інфекції у вигляді персистенції вірусу простого герпесу в крові, лікворі, герпетичних висипань на слизових оболонках порожнини рота, ураження очей і трійчатого нерва, а також розвитку вогнищ герпетичного запалення в головному мозку (менінгіт, менінгоенцефаліт). У всіх хворих з герпетичними ускладненнями інсульту розвивався вторинний інсульт-індукований імунодефіцит, який виявлявся депресією клітинної та неспецифічної ланок імунітету і активацією гуморальної ланки, а вогнище інсульту охоплювало лімбіко-ретикулярні структури ЦНС, які відповідають за регуляцію імунної системи [33]. За даними J. Kwan та співавт., причиною смерті понад 80% хворих, котрі перенесли інсульт, є різні інфекційно-запальні ускладнення, які розвиваються протягом перших 3—5 днів з моменту розвитку захворювання, але можуть виникати й пізніше зазвичай у хворих похилого і старечого віку при тяжкому перебігу ГПМК з вираженою неврологічною симптоматикою і за наявності несприятливих чинників, що свідчить про необхідність розробки протоколів раннього виявлення та лікування інсульт-асоційованих інфекцій [150].

VZV як чинник ризику розвитку хронічної судинної недостатності та ішемічних порушень мозкового кровообігу

Як відомо, віруси герпесу — найпоширеніші віруси, здатні спричинити ураження нервової системи. Серед них — вірус *Varicella zoster* (VZV), який володіє епітеліотропністю і нейротропністю [171]. VZV спричиняє вітряну віспу при первинному інфікуванні та оперізувальний герпес при реактивації латентної інфекції [15, 128].

Під час первинного інфікування VZV трансаксональним і гематогенним шляхом проникає в чутливі ганглії черепно-мозкових і спинно-мозкових нервів, у ганглії нодозного і черевного сплетення вегетативної нервової системи, де довільно персистує в латентному стані. При зниженні функціональної активності адаптивного (переважно клітинного) імунітету з віком, а також внаслідок стресу, ушкоджень ГМ, набутих імунодефіцитів, можлива реактивація VZV [29].

За даними D. H. Gilden та співавт., більше половини випадків оперізувального герпесу ускладнюються постгерпетичною невралгією, невритами, парезами, VZV-васкулопатією [121]. Введення в національні програми імунізації низки країн

обов'язкової вакцинації проти вітряної віспи сприяло зниженню захворюваності в дитячому віці, проте рівень інфікованості дорослого населення «диким» штамом VZV залишається високим [161]. Так, за даними A. S. Lopez та співавт., у США 99,6 % осіб вікової групи 40—49 років інфіковані VZV. Приблизно третина пацієнтів через десятиліття після маніфестації вітряної віспи захворює на оперізувальний лишай (щорічно близько 500 тис. нових випадків захворювання [160]). В Україні захворюваність на вітряну віспу та оперізувальний лишай становить 165,0 і 227,0 випадків на 100 тис. населення відповідно [20].

Патоморфологічні дослідження свідчать про наявність гострого гангліоніту з вираженою запальною реакцією, явищами некрозу гангліозних клітин і крововиливів у них у ділянці ураженого дерматому. Запальні зміни також відзначають у нижче розташованих сегментах спинного мозку і стовбурі ГМ. Патоморфологічні зміни ГМ при ураженні центральних відділів нервової системи VZV досить різноманітні. У легких випадках у ГМ спостерігають явища набряку, у тяжких — виражену дифузну інфільтрацію підпаутинного простору, явища набряку ГМ, геморагічні крововиливи у білій речовині, базальних гангліях, стовбурі мозку тощо [69].

Одним із уражень нервової системи при інфікуванні VZV є контралатеральний геміпарез — параліч м'язів однієї половини тіла внаслідок ураження відповідних верхніх мотонейронів та їх аксонів. У більшості хворих на боці оперізувального герпесу виявляли інфаркт мозку. Патогенез цього синдрому пов'язують з безпосереднім вірусним ураженням судинної стінки мозкових артерій з розвитком ангіїту [174]. Вважають, що ураження ГМ пов'язане з VZV, що нагадує прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію. Виявлено наявність антигена VZV в аксонах і гліальних клітинах у вогнищі ураження [189].

На думку J. H. Kang та співавт., VZV-інфекція значно підвищує ризик розвитку розсіяного склерозу протягом року після перенесеного захворювання [141], а за даними G. Ordonez та співавт., VZV-інфекція асоціюється з розвитком розсіяного склерозу [177].

Ураження ЦНС може бути єдиним виявом VZV-інфекції або бути ускладненням дисемінованих форм захворювання із залученням до патологічного процесу шкіри та внутрішніх органів (легені, нирки, печінка тощо) [34]. У низці випадків протівірусна імунна відповідь значно знижує шкірні явища інфекції (*Zoster sine herpete*), але не відмінняє реплікацію вірусу в гангліях [143]. Без висипу може перебігати тяжкий вияв VZV-інфекції, який виникає при реактивації персистентного вірусу в трійчастому ганглії і чутливих гангліях перших шийних спинно-мозкових сегментів, — VZV-васкулопатія [94].

Згідно із сучасними уявленнями, існує VZV-макроваскулопатія та VZV-асоційоване захворю-

вання дрібних судин. При макроваскулопатії розвивається вірус-індукований гранулематозний ангіїт, який частіше виявляється інсультами. VZV-асоційоване захворювання дрібних судин має низку неспецифічних виявів: мігрень, судоми, паралічі, когнітивний дефіцит (пов'язаний з формуванням лакунарного стану — так званий VZV-асоційований енцефаліт) [123].

При VZV-інфекції описано випадки розвитку васкуліту (запалення, пошкодження та порушення функції ендотелію) з подальшим розвитком крововиливів і тромбозів [121]. За даними C. Simonet та співавт., при патоморфологічному дослідженні після перенесеної VZV-інфекції виявляють явища васкуліту, здебільшого дрібних судин (артерій, венул) з переважанням ураження моста і продовгуватого мозку. Невеликі вогнища васкуліту також виявляють в оболонках півкуль мозку і мозочка, у білій речовині великих півкуль. Інфільтрати представлені переважно лімфоцитами та моноцитами і розташовуються навколо судин з утворенням муфт [180]. F. J. Carod Artal відзначає, що ураження церебральних судин при VZV-інфекції може мати характер не лише васкуліту, а й васкулопатії [90].

Е. П. Деконенко та Л. В. Шишкина встановили, що в разі VZV-інфекції при гістологічному дослідженні мозкової тканини виявляється гранулематозний менінгоенцефаліт, який супроводжується порушенням проникності стінок судин, наявністю периваскулярних крововиливів і плазморагій [18]. На гранулематозний характер ураження судин при VZV-енцефаліті вказують деякі автори, які вивчали це захворювання [107, 124]. При дослідженні внутрішніх органів виявляють виражені пошкодження судин у міокарді, легенях, нирках та інших органах у виді повнокров'я і геморагій. За особливостями вірусного ураження судин деякі автори визначають VZV-енцефаліт як ангіопатію з ураженням судин великого і малого діаметра [18, 147]. B. Kleinschmidt-DeMasters та співавт. [146] класифікують VZV-енцефаліт як: 1) васкулопатії великих і середніх за діаметром судин з ішемічними або геморагічними інфарктами; 2) васкулопатії дрібних судин зі змішаними ішемічними і демієлінізуючими вогнищами; 3) венрикуліти, перивенрикуліти [146].

K. Matsuo та співавт. вважають VZV досить рідкісною, але важливою причиною як геморагічного інсульту, так і II [162]. T. Schink та співавт. оцінили ризик інсульту після маніфестації VZV-інфекції. Когорта обстежених — 124 462 пацієнтів, котрі перенесли інсульт, з них у 6035 (5 %) діагностовано VZV. Дані, отримані авторами, підтверджують підвищений в 1,3 разу ризик розвитку інсульту після VZV, що є найвищим у період від 3 до 4 тижнів після початку VZV. Підвищений ризик відзначено для розвитку II, але цей показник був в 1,5 разу вищим для геморагічного інсульту [197]. Метааналіз 8 статей з баз даних Embase, PubMed і Cochrane, проведений X. Liu та співавт., продемонстрував, що ризик

інсульту після оперізуючого герпесу був у 2,36 разу вищим протягом перших 2 тижнів, у 1,56 разу вищим — протягом першого місяця, в 1,17 разу вищим — протягом першого року і в 1,09 разу вищим — у термін пізніше першого року. За висновками авторів, ризики розвитку інсульту зменшуються з часом після перенесеної VZV-інфекції [158]. S. U. Kwon та співавт. встановили, що ризик розвитку інсульту або ТІА вищий в осіб, які мали попередні епізоди VZV, ніж у пацієнтів з вперше діагностованою інфекцією. Крім того, виявлено, що ризик інсульту/ТІА після перенесеної VZV-інфекції зменшується зі збільшенням віку пацієнта [151].

Таким чином, перенесена VZV-інфекція істотно збільшує ризик інсульту в дитячому і молодому віці [71, 162]. M. A. Nagel та D. Gilden відзначають, що васкулопатія, зумовлена ураженням артерій, спричиненим VZV-інфекцією, призводить до появи ІІ у 31% дітей [175]. Аналогічні дані отримано A. L. Tiah та співавт. Кількість дітей, які перенесли мозкову катастрофу і незадовго перед тим переохворіли на вітряну віспу, втричі більша, ніж чисельність здорової популяції [205]. M. C. Housseinour та співавт. описали випадок васкуліту та інсульту після вітряної віспи у 20-річного чоловіка. За висновками авторів, оскільки зв'язок між інфекцією VZV та васкулітом дедалі частіше простежується й іншими авторами, його слід урахувувати при оцінці інсульту в молодих осіб [137].

Транзиторна церебральна артеріопатія і післявірусна VZV-артеріопатія — монофазні запальні артеріопатії з унілатеральним поширенням, що відрізняє їх від уражень артерій, які поширюються дифузно (при васкулітах, хворобі мойямойя). Транзиторну церебральну артеріопатію описують як захворювання, котре вражає стінки дистальних відділів внутрішньої сонної і проксимальні відділи середньої та передньої мозкових артерій, що призводить до інфаркту лентиклостріарної ділянки у дітей і молодих дорослих [84, 153]. Як стверджують K. P. Braun та співавт., після прогресування впродовж перших місяців перебіг артеріопатії стабілізується, стан пацієнтів зазвичай поліпшується або навіть повністю нормалізується. У 23% випадків ангіографічне дослідження при транзиторній церебральній артеріопатії виявляє повну нормалізацію, в 77% — резидуальну артеріальну патологію, яка в 45% спостережень має позитивну динаміку. У 41% випадків після перенесеного інсульту, який зазвичай локалізується в ділянці базальних

Конфлікту інтересів немає.

гангліїв, відзначено відновлення, що не властиво іншим формам прогресивних артеріопатій. При транзиторній церебральній артеріопатії у 18% пацієнтів були повторні інсульти або ТІА [81]. Обговорюється постінфекційний запальний патомеханізм ураження артерій при транзиторній церебральній артеріопатії, що позиціонує як васкуліт або ангіїт з транзиторною фазою запалення [190].

VZV — єдиний вірус людини, реплікацію якого зафіксовано у судинній стінці, що призводить до артеріопатії. Розвинена VZV-артеріопатія спричиняє уні- й мультифокальні інфаркти з глибокою або поверхневою локалізацією, проте частіше на межі сірої та білої речовини, що вважають диференціально-діагностичною МРТ-ознакою [106, 169]. Приблизно у 2/3 пацієнтів з церебральними інфарктами при VZV-артеріопатії в лікворі виявляють мононуклеарний плеоцитоз, часто у поєднанні з наявністю еритроцитів. У третині випадків пацієнти не мають характерного для VZV висипання [122]. Існує припущення, що більшість енцефалітів при VZV-інфекції є, ймовірно, VZV-артеріопатією [99].

Для визначення ролі VZV у патогенезі ІІ різної локалізації A. C. Казановою та співавт. було обстежено 18 хворих, з них у 16 виявлено анти-VZV IgG (89%). У 2 із 16 серопозитивних пацієнтів спостерігали наростання титру специфічних анти-VZV IgG у 4 і більше разів. У 6 (38%) серопозитивних до VZV пацієнтів без дерматологічних ознак реактивації ВГЛ-3 у сироватці крові визначено серологічні маркери реактивації вірусу, що вказує на наявність субклінічної ВГЛ-3 інфекції. Реактивацію VZV спостерігали переважно у жінок (5:1) [27]. Отримані дані свідчать, що при вторинній інфекції, яка виникає внаслідок ендемічної реактивації вірусу, мононуклеарами периферичної крові хворих на оперізуючий лишай спонтанно синтезуються специфічні до VZV IgG. Автори розробили метод діагностики вторинної VZV-інфекції, який ґрунтується на оцінці спонтанної продукції VZV IgG у культурі мононуклеарів периферичної крові, починаючи з 3-ї доби захворювання, і характеризується великим значенням специфічності та чутливості — 100,0 і 97,4% відповідно [28].

Викладене вище зумовлює актуальність комплексного напряму досліджень, необхідність пошуку нових підходів до підвищення ефективності лікування і вторинної профілактики цереброваскулярної патології з урахуванням герпесвірусної персистенції та її впливу на етіопатогенез цих захворювань.

Література

1. Ардаматский Н. А., Абакумова Ю. В., Корсунова Е. Н. Показатели инфекционного процесса при атеросклерозе и других заболеваниях // Междунар. мед. журнал. — 2000. — № 2. — С. 105—112.
2. Арефьева Т. И., Потехина А. В., Пылаева Е. А., Рулева Н. Ю. Роль адаптивного иммунитета в атерогенезе. перспективы иммунотропной терапии ИБС // Физиология и патология иммун. системы. — 2014. — № 5. — С. 3—10.

3. Афанасьева Н. Л., Мордовин В. Ф., Семке Г. В., Пекарский С. Е. Значение факторов риска в возникновении цереброваскулярных осложнений у больных гипертонической болезнью по данным пятилетнего наблюдения // Рос. кардиол. журнал. — 2006. — № 6. — С. 62—66.
4. Бондаренко В. М., Рябиченко Е. В. Роль неспецифической инфекции в развитии острой и хронической воспалительной патологии нервной системы // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2011. — № 4. — С. 8—14.
5. Борисов Н. А. Концептуальные аспекты инновационных основ управления профилактической медициной. — Воронеж: Науч. кн., 2014. — 102 с.
6. Бухарин О. В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2006. — № 4. — С. 4—8.
7. Василенко Є., Ярош О., Остапенко Л. Інсулт: сучасні погляди на проблему // Вісн. Нац. акад. наук України. — 2007. — № 5. — С. 29—34.
8. Ватугин Н. Т., Чупина В. А. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений // Кардиология. — 2000. — № 2. — С. 67—71.
9. Визило Т. Л. Патогенетические принципы коррекции хронической ишемии головного мозга: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.16, 14.00.13. — Новосибирск, 2003. — 39 с.
10. Витрук С. К. К вопросу об этиологии и патогенезе атеросклероза // Лікар. справа. — 2013. — № 1. — С. 30—41.
11. Віничук С. М., Прокопів М. М. Гострий ішемічний інсулт. — К.: Наук. думка, 2006. — 286 с.
12. Войлокова Р. Я., Хоробрых В. В., Воронкова О. И. и др. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции и ее лечение у больных с сердечно-сосудистой патологией // Вестн. трансплантологии и искусств. органов. — 2005. — № 2. — С. 21—25.
13. Волков В. Т. Хламидийная теория атеросклероза: гипотеза Ослера и современные исследования // Сиб. мед. журнал. — 2004. — № 2. — С. 17—20.
14. Глинских Н. П., Порываева А. П., Некрасова Т. С. и др. Оппортунистические инфекции как фактор развития патологических состояний у человека // Мед. алфавит. — 2013. — № 4. — С. 27—30.
15. Гранитов В. М. Герпесвирусная инфекция. — М.: Мед. кн. ; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. — 80 с.
16. Гусев Е. И. Скворцов В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 326 с.
17. Гусев Е. И., Чуканова А. С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2015. — № 3. — С. 4—8.
18. Деконенко Е. П., Шишкина Л. В. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2008. — № 2. — С. 54—59.
19. Драпкина О. М., Ашихмин Я. И., Ивашкин В. Т. Профилактика инсульта // Рос. мед. вестн. — 2007. — № 4. — С. 60—74.
20. Дуда О. К., Гебеш В. В., Трихліб В. І., Третьяков В. В. Клініко-епідеміологічний контроль за вітряною віспою/герпес зостер // Прobl. військ. охорони здоров'я. — 2010. — Вип. 27. — С. 218—230.
21. Евдокименко А. Н., Гулевская Т. С. Церебральный атеросклероз и ишемический инсульт (патологоанатомическое исследование) // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. — 2010. — № 10. — С. 30—32.
22. Жириева Е. Н., Карпова Е. Н. Факторы риска развития ишемического инсульта // Междунар. студен. науч. вестник. — 2015. — № 2. — С. 98.
23. Захарова Е. М. Современные представления о цереброваскулярных заболеваниях // Мед. альманах. — 2010. — № 2. — С. 43—47.
24. Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 5. — С. 36—41.
25. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. — 2-е изд. — СПб: СпецЛит, 2013. — 666 с.
26. Истомин К. В., Агарвал Р. К., Чибисов С. М. Атеросклероз как полиэтиологическое мультипликативное заболевание // Здоровье и образование в XXI веке. — 2009. — № 11. — С. 459—460.
27. Казанова А. С., Лавров В. Ф., Кузин С. Н. и др. Роль герпесвирусных инфекций в патогенезе ишемического инсульта // Инфекция и иммунитет. — 2012. — № 1/2. — С. 273.
28. Казанова А. С., Лавров В. Ф., Кузин С. Н. и др. Новый метод диагностики инфекции, возникающей вследствие реактивации вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 4. — С. 57—60.
29. Казанова А. С., Лавров В. Ф., Зверев В. В. Вирус VARICEL-LAZOSTER и заболевания сосудов центральной нервной системы // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2015. — № 3. — С. 106—116.
30. Калмин О. В. Ангионеврология: учеб. пособие. — СПб: СпецЛит, 2004. — 238 с.
31. Котова О. В. Хронические нарушения мозгового кровообращения // Фарматека. — 2010. — № 13. — С. 34—38.
32. Кузнецов А. Н., Виноградов О. И., Кучеренко С. С. Ишемический инсульт: диагностика, лечение и профилактика. — М.: РАЕН, 2012. — 89 с.
33. Кульчи́ков А. Е., Морозов С. Г., Гриненко Е. А. Герпетические осложнения у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Патогенез. — 2012. — № 1. — С. 52—57.
34. Лебедюк М. Н., Запольский М. Э., Горанский Ю. И. Герпетическое поражение нервной системы // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2011. — № 2. — С. 92—97.
35. Линкевич Е. Е. Герпесвирусная (HSV, CMV), хламидийная (Chlamydia pneumoniae), микоплазменная (Mycoplasma pneumoniae) инфекции и атеросклероз // Прobl. здоровья и экологии. — 2008. — № 2. — С. 52—56.
36. Липовецкий Б. М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты: (диагностика, течение, профилактика): рук. для врачей. — 2-е изд. — СПб: СпецЛит, 2013. — 142 с.
37. Литвяков М. А., Литвяков А. М., Шмаков А. П. Клинико-патогенетические особенности формирования атеросклеротических поражений сосудистого русла у взрослых и детей при инфекционных заболеваниях в терапевтической и хирургической клиниках // Вестн. Витеб. гос. мед. университета. — 2012. — № 3. — С. 5—36.
38. Лихачев С. А., Нечипуренко Н. И., Верес А. И., Маслова Г. Т. Патогенез и особенности семиотики дисциркуляторной энцефалопатии // Здравоохранение. — 2007. — № 9. — С. 25—30.
39. Майская А., Мигунов А. Скрытые и бессимптомные инфекции. — СПб: ВЕСЬ, 2004. — 114 с.
40. Марухно Т. В., Першина Н. Г., Заміховська Н. В. та ін. Основні показники здоров'я та медичної допомоги населенню м. Києва в 2012 році: статист. матеріал. — К., 2013. — 170 с.
41. Миронченкова Е. В. Иммунопатогенетическая характеристика экспериментальной инфекции эндотелия сосудов человека вирусом простого герпеса I типа: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.36. — М., 2004. — 29 с.
42. Мурашко Н. К., Ліпко В. Й. Прогнозування повторних цереброваскулярних подій // Мистецтво лікування. — 2014. — № 5/6. — С. 8—11.
43. Никитин Ю. П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза // Бюл. СО РАМН. — 2006. — № 2. — С. 6—14.
44. Новикова Л. Б., Аверцев Г. Н. Корреляционные связи при церебральном атеросклерозе по результатам ультразвуковой оценки морфологических изменений сосудов // Анналы клин. и эксперим. неврологии. — 2010. — № 3. — С. 14—19.
45. Овсянников Н. В. Взаимосвязь факторов риска с основным маркером воспаления высокочувствительным С-реактивным протеином у больных с ишемическим инсультом // Укр. вісн. психоневрології. — 2010. — Вип. 2. — С. 34—38.
46. Путилина М. В. Хроническая ишемия мозга // Лечащий врач. — 2005. — № 6. — С. 28—33.
47. Саруханова Л. Е., Волина Е. Г. Общая микробиология и иммунология: учеб. пособие. — М.: Рос. ун-т дружбы народов, 2015. — 124 с.
48. Севрюгина Г. А. Многососудистое русло сердца при герпетической вирусемии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.03.01. — Уфа, 2010. — 23 с.
49. Ситникова Е. П., Кочкина С. С. Цитомегаловирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение. — Ярославль: Индиго, 2013. — 75 с.
50. Скворцова В. И., Евзельман М. А. Ишемический инсульт. — Орел: Александр Воробьев, 2006. — 404 с.
51. Статинова Е. А., Омельченко Р. Я., Аурсалиди А. О. Инфекционные агенты в развитии атеросклероза // Атеросклероз. — 2013. — № 3/4. — С. 51—64.
52. Стаховская Л. В., Котова С. В. (ред.). Инсульт: рук. для врачей. — М.: Мед.информ. агентство, 2014. — 397 с.
53. Танащян М. М., Лагода О. В. Каротидный атеросклероз и цереброваскулярные заболевания // Consilium Medicum. — 2014. — № 9. — С. 23—26.

54. Титов В. Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. — М.: ИНФРА-М, 2014. — 236 с.
55. Тришинська М. А., Головченко Ю. І. Поширеність судинних факторів ризику в осіб із початковими проявами ішемії мозку // Міжнар. неврол. журнал. — 2014. — № 8. — С. 31—39.
56. Торьяник И. И., Колесник В. В. Дифференциально-диагностическая сопоставимость морфологических маркеров воспалительно-дегенеративных изменений в головном мозге при ишемическом инсульте и герпесвирусной нейроинфекции (по данным клинико-экспериментальных исследований) // Анналы Мечник. інституту. — 2010. — № 4. — С. 82—85.
57. Филиппович А. Н. Сосудистые заболевания головного мозга: Виды инсульта // Мир медицины. — 2009. — № 1. — С. 7—9.
58. Фролов А. Ф. Персистенция вирусов (Механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты). — Винница: Изд-во Винниц. мед. ун-та им. Н. И. Пирогова, 1995. — 233 с.
59. Хаертдинова Р. Ф., Исмагилов М. Ф. Актуальные организационные аспекты мозгового инсульта // Неврол. вестн. им. В. М. Бехтерева. — 2006. — № 3/4. — С. 107—110.
60. Хір М. М., Кущин О. О., Кедик А. В. Можливості комплексної профілактики повторних інсультів в умовах первинної медико-санітарної допомоги // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Сер. Медицина. — 2011. — № 40. — С. 164—169.
61. Цимбалюк В. І., Торьяник И. И. Сучасні науково-теоретичні концепти та методологія досліджень етіопатогенезу ішемічного інсульту // Вісн. наук. досліджень. — 2012. — № 2. — С. 4—6.
62. Чуканова Е. И., Чуканова А. С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения // Фарматека. — 2014. — № 13. — С. 14—19.
63. Шаврин А. П., Ховаева Я. Б., Черешнев В. А., Головской Б. В. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. — 2009. — № 3. — С. 13—15.
64. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2012 рік / За ред. Р. В. Богатирьової. — К., 2013. — 464 с.
65. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2013 рік / Під ред. О. С. Мусія. — К., 2014. — 438 с.
66. Юлиш Е. И., Чернышева О. Е., Ярошенко С. Я., Абилова Е. И. Персистирующая внутриклеточная инфекция — фактор, влияющий на смертность и состояние здоровья детей // Эксперим. і кліні. медицина. — 2008. — № 4. — С. 79—85.
67. Юлиш Е. И. Персистирующие инфекции и человек. Стратегия взаимоотношений // Здоровье ребенка. — 2009. — № 4. — С. 114—122.
68. Юлиш Е. И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций // Здоровье ребенка. — 2010. — № 6. — С. 97—103.
69. Ющук Н. Д., Степанченко А. В., Деконенко Е. П. Поражения нервной системы при герпетических инфекциях: учеб. пособие. — М.: Профиль, 2005. — 95 с.
70. Ющук Р. В. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]. — URL: www.who.int/countries/ukr/ru.
71. Abcantara-Montero A., Sanchez-Carnerero C. L. Herpes zoster and risk of stroke / Rev. Neurol. — 2016. — Vol. 63, N 9. — P. 430—431.
72. Adam E., Melnick J. L., Probstfield J. L. et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis // Lancet. — 1987. — Vol. 2, N 8554. — P. 291—293.
73. Agmon Y., Khandheria B. K., Meissner I. et al. Lack of association between Chlamydia pneumoniae seropositivity and aortic atherosclerotic plaques: a population-based transesophageal echocardiographic study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41, N 9. — P. 1482—1487.
74. Al-Ghamdi A. Role of herpes simplex virus-1, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in atherosclerosis // Pak. J. Pharm. Sci. — 2012. — Vol. 25, N 1. — P. 89—97.
75. Alamowitch S., Labreuche J., Touboul P. J. et al. Chlamydia pneumoniae seropositivity in aetiological subtypes of brain infarction and carotid atherosclerosis: a case control study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2008. — Vol. 79, N 2. — P. 147—151.
76. Banach M., Markuszewski L., Zaslónka J. et al. The role of infection in the pathogenesis of atherosclerosis // Przegl. Epidemiol. — 2004. — Vol. 58, N 4. — P. 671—676.
77. Benditt E. P., Barrett T., McDougall J. K. Viruses in the etiology of atherosclerosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1983. — Vol. 80, N 20. — P. 6386—6389.
78. Blum A. Helicobacter pylori and atherosclerosis // Isr. Med. Assoc. J. — 2015. — Vol. 17, N 6. — Art. No 396.
79. Bogousslavsky J., Kaste M., Skyhoj Olsen T. et al. Risk factors and stroke prevention. European Stroke Initiative (EUSI) // Cerebrovasc. Dis. — 2000. — Vol. 10, suppl. 3. — P. 12—21.
80. Brainin M., Lang W. Editorial: Stroke units in Austria: structure, performance and results // Wien Med. Wochenschr. — 2008. — Vol. 158, N 15/16. — P. 407—408.
81. Braun K. P., Bulder M. M., Chabrier S. et al. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke // Brain. — 2009. — Vol. 132, pt. 2. — P. 544—557.
82. Brough D., Denes A. Interleukin-1 α and brain inflammation // IUBMB Life. — 2015. — Vol. 67, N 5. — P. 323—330.
83. Bruggeman C. A. Does Cytomegalovirus play a role in atherosclerosis? // Herpes. — 2000. — Vol. 7, N 2. — P. 51—54.
84. Bulder M. M., Braun K. P., Leeuwis J. W. et al. The course of unilateral intracranial arteriopathy in young adults with arterial ischemic stroke // Stroke. — 2012. — Vol. 43, N 7. — P. 1890—1896.
85. Chahine M. N., Deniset J., Dibrov E. et al. Oxidized LDL promotes the mitogenic actions of Chlamydia pneumoniae in vascular smooth muscle cells // Cardiovasc. Res. — 2011. — Vol. 92, N 3. — P. 476—483.
86. Cai X. J., Cai H. B., Lu D. Study on the correlation of between infection, inflammation and coronary artery disease // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. — 2003. — Vol. 24, N 6. — P. 503—507.
87. Cainelli F., Concia E., Vento S. Hepatitis A virus infection and atherosclerosis // J. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 184, N 3. — P. 390—391.
88. Cairo F., Nieri M., Gori A. M. et al. Periodontal variables may predict sub-clinical atherosclerosis and systemic inflammation in young adults. A cross-sectional study // Eur. J. Oral Implantol. — 2009. — Vol. 2, N 2. — P. 125—133.
89. Campbell L. A., Rosenfeld M. E. Infection and Atherosclerosis Development // Arch. Med. Res. — 2015. — Vol. 46, N 5. — P. 339—350.
90. Carod-Artal F. J. Clinical management of infectious cerebral vasculitides // Exp. Rev. Neurother. — 2016. — Vol. 16, N 2. — P. 205—221.
91. Carrillo-Córdova L. D., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Atherosclerosis and chronic hepatitis C // Ann. Hepatol. — 2012. — Vol. 11, N 4. — P. 574—545.
92. Catalá-López F., Fernández de Larrea-Baz N., Morant-Ginestar C. et al. The national burden of cerebrovascular diseases in Spain: a population-based study using disability-adjusted life years // Med. Clin. — 2015. — Vol. 144, N 8. — P. 353—359.
93. Catratelli Romano C., Nuzzo I., Cozzolino D. et al. Relationship between Chlamydia pneumoniae infection, inflammatory markers, and coronary heart diseases // Int. Immunopharmacol. — 2006. — Vol. 6, N 5. — P. 848—853.
94. Chen W. N., Chui C., Yin H. L. Zoster sine herpete, vertebral artery stenosis, and ischemic stroke // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2013. — Vol. 22, N 7. — P. e234—e237.
95. Chen J., Zhu M., Ma G. et al. Chlamydia pneumoniae infection and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis // BMC Neurol. — 2013. — Vol. 13. — P. 183.
96. Chen Y. F., Luo C. H., Liu Y. J. et al. Distinct non-cerebrovascular risk factors for ischemic lacunar stroke and non-lacunar stroke: preliminary results // Genet. Mol. Res. — 2015. — Vol. 14, N 2. — P. 3170—3176.
97. Cochrane M., Kalle W. H., Roffey P., Moriarty H. T. The detection of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic plaques of Australian subjects // Pathology. — 2002. — Vol. 34, N 3. — P. 270—274.
98. Consoli D., Vidale S., Aguglia U. et al. Previous infection and the risk of ischaemic stroke in Italy: the IN2 study // Eur. J. Neurol. — 2015. — Vol. 22, N 3. — P. 514—519.
99. De Broucker T., Mailles A., Chabrier S. et al. Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 // Clin. Microbiol. Infect. — 2012. — Vol. 18, N 8. — P. 808—819.
100. De Bruijn M. A., Synhaeve N. E., Van Rijsbergen M. W. et al. Long-term cognitive outcome of ischaemic stroke in young adults // Cerebrovasc. Dis. — 2014. — Vol. 37, N 5. — P. 376—381.
101. De Oliveira C., Watt R., Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey // BMJ. — 2010. — Vol. 340. — Art. No c2451.
102. Degré M. Has cytomegalovirus infection any role in the development of atherosclerosis? // Clin. Microbiol. Infect. — 2002. — Vol. 8, N 4. — P. 191—195.

103. Delis H. C., Chamorro A. Stroke bugs: current and emerging concepts relevant to infection in cerebrovascular disease // *Infect. Disord. Drug Targets*. — 2010. — Vol. 10, N 2. — P. 65—66.
104. Demmer R. T., Desvarieux M. Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter // *J. Am. Dent. Assoc.* — 2006. — Vol. 137, suppl. — P. 14S—20S.
105. Donnell M., Xavier D., Liu L. et al. Факторы риска ишемического инсульта и внутримозгового кровоизлияния в 22 странах (исследование INTERSTROKE): исследование «случай — контроль» // *Therapia*. Укр. мед. вісник. — 2011. — № 1. — С. 9—21.
106. Dufour-Gaume F., Guilloton L. L., Estival J. L. et al. Cerebral vasculopathy as complication of zoster rash // *Presse Med.* — 2009. — Vol. 38, N 7/8. — P. 1173—1177.
107. Elkind M. S. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features // *Neurology*. — 2009. — Vol. 72, N 11. — P. 1028—1030.
108. Emsley H. C., Hopkins S. J. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7, N 4. — P. 341—353.
109. Emsley H. C., Smith C. J., Tyrrell P. J., Hopkins S. J. Inflammation in acute ischemic stroke and its relevance to stroke critical care // *Neurocrit. Care*. — 2008. — Vol. 9, N 1. — P. 125—138.
110. Epstein S. E. The multiple mechanisms by which infection may contribute to atherosclerosis development and course // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 90, N 1. — P. 2—4.
111. Espinola-Klein C., Rupprecht H. J., Blankenberg S. et al. Are morphological or functional changes in the carotid artery wall associated with Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, or herpes simplex virus infection? // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31, N 9. — P. 2127—2133.
112. Espinola-Klein C., Rupprecht H. J., Blankenberg S. et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105, N 1. — P. 15—21.
113. Farooq M. U., Chaudhry A. H., Amin K., Majid A. The WHO STEP-wise approach to stroke surveillance // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* — 2008. — Vol. 18, N 10. — Art. No 665.
114. Fisher M., Bastan B. Treating acute ischemic stroke // *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* — 2008. — Vol. 11, N 5. — P. 626—632.
115. Fisher M., Csiba L., Labadzhyan A. et al. Pathogenesis of intracranial atherosclerosis // *Ann. Neurol.* — 2012. — Vol. 72, N 1. — P. 149.
116. Flicker L. Cardiovascular risk factors, cerebrovascular disease burden, and healthy brain aging // *Clin. Geriatr. Med.* — 2010. — Vol. 26, N 1. — P. 17—27.
117. Fujii S. Atherosclerosis, chronic inflammation, and thrombosis: in search of the missing link in laboratory medicine // *Rinsho Byori*. — 2015. — Vol. 63, N 5. — P. 605—611.
118. García-Elorriaga G., Sánchez-Barriga J. J., Ramos-Corrales M. A., González-Bonilla C. Antibodies against Chlamydia in patients with acute myocardial infarction and coronary risk and their association with mortality // *Salud. Publica Mex.* — 2005. — Vol. 47, N 3. — P. 227—233.
119. Gater A., Uhart M., McCool R., Préaud E. The humanistic, economic and societal burden of herpes zoster in Europe: a critical review // *BMC. Public Health*. — 2015. — Vol. 15. — Art. No 193.
120. García-Elorriaga G., Sánchez-Barriga J. J., Ramos-Corrales M. A., González-Bonilla C. Antibodies against Chlamydia in patients with acute myocardial infarction and coronary risk and their association with mortality // *Salud. Publica Mex.* — 2005. — Vol. 47, N 3. — P. 227—233.
121. Gilden D. H., Kleinschmidt-DeMasters B. K., LaGuardia J. J. et al. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, N 9. — P. 635—645.
122. Gilden D., Cohrs R. J., Mahalingam R., Nagel M. A. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8, N 8. — P. 731—740.
123. Gilden D., Mahalingam R., Nagel M. A. et al. Review: The neurobiology of varicella zoster virus infection // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* — 2011. — Vol. 37, N 5. — P. 441—463.
124. Gilden D., Nagel M. A. Varicella zoster virus in temporal arteries of patients with giant cell arteritis // *J. Infect. Dis.* — 2015. — Vol. 212, suppl. 1. — P. S37-S39.
125. Goeggel Simonetti B., Mono M. L., Huynh-Do U. et al. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS) // *J. Neurol.* — 2015. — Vol. 262, N 9. — P. 2025—2032.
126. Gorczyca-Michta I., Wożakowska-Kapłon B. Influenza and cardiovascular diseases // *Kardiol. Pol.* — 2010. — Vol. 68, N 10. — P. 1168—1171.
127. Grahame-Clarke C. Human cytomegalovirus, endothelial function and atherosclerosis // *Herpes*. — 2005. — Vol. 12, N 2. — P. 42—45.
128. Grahm A., Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system — Prognosis, diagnostics and treatment // *J. Infect.* — 2015. — Vol. 71, N 3. — P. 281—293.
129. Hagiwara N., Toyoda K., Inoue T. et al. Lack of association between infectious burden and carotid atherosclerosis in Japanese patients // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2007. — Vol. 16, N 4. — P. 145—152.
130. Hammerschlag M. R. Eradication of Chlamydia pneumoniae from coronary artery endothelium // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2002. — Vol. 16, N 2. — Art. No 167.
131. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, N 16. — P. 1685—1695.
132. He C., Yang Z., Lu N. H. Helicobacter pylori-an infectious risk factor for atherosclerosis? // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2014. — Vol. 21, N 12. — P. 1229—1242.
133. Hendrix M. G., Dormans P. H., Kitslaar P. et al. The presence of cytomegalovirus nucleic acids in arterial walls of atherosclerotic and nonatherosclerotic patients // *Am. J. Pathol.* — 1989. — Vol. 134, N 5. — P. 1151—1157.
134. Hendrix M. G., Salimans M. M., Van Boven C. P. et al. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis // *Am. J. Pathol.* — 1990. — Vol. 136, N 1. — P. 23—28.
135. Higashi Y., Goto C., Jitsuiki D. et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51, N 2. — P. 446—453.
136. Hilden J., Lind I., Kolmos H. J. et al. Chlamydia pneumoniae IgG and IgA antibody titers and prognosis in patients with coronary heart disease: results from the CLARICOR trial // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 66, N 4. — P. 385—392.
137. Hosseinipour M. C., Smith N. H., Simpson E. P. et al. Middle cerebral artery vasculitis and stroke after varicella in a young adult // *South Med. J.* — 1998. — Vol. 91, N 11. — P. 1070—1072.
138. Hrubá D., Roubalová K., Kraml P., Anděl M. Signs of active infection with Chlamydia pneumoniae in patients with coronary heart disease // *Cas. Lek. Cesk.* — 2004. — Vol. 143, N 12. — P. 830—835.
139. Hsu L. C., Fuh J. L. Readmission after stroke: recurrence or infection? // *J. Chin. Med. Assoc.* — 2013. — Vol. 76, N 12. — P. 659—660.
140. Jackson S. E., Mason G. M., Wills M. R. Human cytomegalovirus immunity and immune evasion // *Virus Res.* — 2011. — Vol. 157, N 2. — P. 151—160.
141. Kang J. H., Sheu J. J., Kao S., Lin H. C. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study // *J. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 204, N 2. — P. 188—192.
142. Karbasi-Afshar R., Khedmat H., Izadi M. Helicobacter pylori Infection and atherosclerosis: a systematic review // *Acta Med. Iran.* — 2015. — Vol. 53, N 2. — P. 78—88.
143. Kennedy P. G. Zoster sine herpete: it would be rash to ignore it // *Neurology*. — 2011. — Vol. 76, N 5. — P. 416—417.
144. Kern J. M., Maass V., Maass M. Chlamydia pneumoniae adversely modulates vascular cell properties by direct interaction with signalling cascades // *Thromb. Haemost.* — 2009. — Vol. 10, N 6. — P. 1064—1070.
145. Kılıçkap M. Infection and atherosclerosis hypothesis: is it alive or already buried? // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* — 2015. — Vol. 43, N 3. — P. 215—218.
146. Kleinschmidt-DeMasters B. K., Amlie-Lefond C., Gilden D. H. The patterns of varicella zoster virus encephalitis // *Hum. Pathol.* — 1996. — Vol. 27, N 9. — P. 927—938.
147. Kleinschmidt-DeMasters B. K., Gilden D. H. The expanding spectrum of herpesvirus infections of the nervous system // *Brain Pathol.* — 2001. — Vol. 11, N 4. — P. 440—451.
148. Kotronias D., Kapranos N. Herpes simplex virus as a determinant risk factor for coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction // *In Vivo*. — 2005. — Vol. 19, N 2. — P. 351—357.
149. Kowalski M., Pawlik M., Konturek J. W., Konturek S. J. Helicobacter pylori infection in coronary artery disease // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 57, suppl. 3. — P. 101—111.
150. Kwan J., Pickering R. M., Kunkel D. et al. Impact of stroke-associated infection on long-term survival: a cohort study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2013. — Vol. 84, N 3. — P. 297—304.
151. Kwon S. U., Yun S. C., Kim M. C. et al. Risk of stroke and transient ischaemic attack after herpes zoster // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2016. — Vol. 22, N 6. — P. 542—548.

152. Labuz-Rozsak B., Skrzypek M., Pierzchała K. et al. Secondary prevention of stroke in elderly people in Poland — results of Pol-Senior study // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2014. — Vol. 48, N 2. — P. 85—90.
153. Lanthier S., Armstrong D., Domi T., DeVeber G. Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis // *Neurology.* — 2005. — Vol. 64, N 4. — P. 660—663.
154. Larsen M. M., Mørn B., Andersen P. L., Østergaard L. J. Atherosclerosis and Chlamydia pneumoniae // *Ugeskr. Laeger.* — 2002. — Vol. 164, N 50. — P. 5920—5924.
155. Lees K. R. Stroke: success for extending acute treatment // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8, N 1. — P. 2—4.
156. Levi F., Chatenoud L., Bertuccio P. et al. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2009. — Vol. 16, N 3. — P. 333—350.
157. Lindsberg P. J., Grau A. J. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34, N 10. — P. 2518—2532.
158. Liu X., Guan Y., Hou L. et al. The short- and long-term risk of stroke after Herpes zoster: a meta-analysis // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, N 10. — Art. No e0165203.
159. Longo-Mbenza B. Helicobacter pylori and atherosclerosis: can current data be useful for clinical practice? // *Int. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 135, N 3. — P. e76—e77.
160. Lopez A. S., Zhang J., Marin M. Epidemiology of Varicella during the 2-Dose Varicella vaccination program — United States, 2005—2014 // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* — 2016. — Vol. 65, N 34. — P. 902—905.
161. Marin M., Marti M., Kambhampati A. et al. Global Varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis // *Pediatrics.* — 2016. — Vol. 137, N 3. — Art. No e20153741.
162. Matsuo K., Uozumi Y., Miyamoto H. et al. Varicella-zoster vasculitis presenting with cerebellar hemorrhage // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2015. — Vol. 24, N 6. — P. e153—e155.
163. Mawhorter S. D., Lauer M. A. Is atherosclerosis an infectious disease? // *Cleve Clin. J. Med.* — 2001. — Vol. 68, N 5. — P. 449—458.
164. Melnick J. L., Petrie B. L., Dreesman G. R. et al. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells // *Lancet.* — 1983. — Vol. 2, N 8351. — P. 644—647.
165. Melnick J. L., Hu C., Burek J. et al. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis // *J. Med. Virol.* — 1994. — Vol. 42, N 2. — P. 170—174.
166. Meschia J. F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* — 2014. — Vol. 45, N 12. — P. 3754—3832.
167. Miller V. M., Rodgers G., Charlesworth J. A. et al. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — Vol. 287, N 3. — P. H1115—H1124.
168. Miyashita N. Chlamydia pneumoniae infections // *Kekkaku.* — 2006. — Vol. 81, N 9. — P. 581—588.
169. Montull-Ferrer C., Peri-Nogués J., Mercader-Sobrequés J. M. et al. Central nervous system disorders caused by the herpes virus. Magnetic resonance imaging findings // *Rev. Neurol.* — 2004. — Vol. 39, N 1. — P. 95—96.
170. Morré S. A., Stooker W., Lagrand W. K. et al. Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis // *J. Clin. Pathol.* — 2000. — Vol. 53, N 9. — P. 647—654.
171. Mueller N. H., Gilden D. H., Cohrs R. J. et al. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency // *Neurol. Clin.* — 2008. — Vol. 26, N 3. — P. 675—697.
172. Mussa F. F., Chai H., Wang X. et al. Chlamydia pneumoniae and vascular disease: an update // *J. Vasc. Surg.* — 2006. — Vol. 43, N 6. — P. 1301—1307.
173. Nagata K., Suzuki K. Update on stroke epidemiology // *Brain Nerve.* — 2013. — Vol. 65, N 7. — P. 857—870.
174. Nagel M. A., Gilden D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation // *Curr. Opin. Neurol.* — 2014. — Vol. 27, N 3. — P. 356—360.
175. Nagel M. A., Gilden D. Developments in Varicella zoster virus vasculopathy // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2016. — Vol. 16, N 2. — Art. No 12.
176. Niu Y. H., Xu C. F., Shi J. H., Ge J. B. Relationship between infection burden and atherosclerosis and plaque feature // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* — 2005. — Vol. 33, N 4. — P. 303—306.
177. Ordoñez G., Martínez-Palomo A., Corona T. et al. Varicella zoster virus in progressive forms of multiple sclerosis // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2010. — Vol. 112, N 8. — P. 653—657.
178. O'Connor S., Taylor C., Campbell L. A. et al. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective // *Emerg. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 7, N 5. — P. 780—788.
179. Ohki T., Itabashi Y., Kohno T. et al. Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction // *Am. Heart J.* — 2012. — Vol. 163, N 2. — P. 164—167.
180. Outteryck O., Sénéchal O., Berteloot D. et al. Cerebral vasculitis secondary to Varicella-Zoster virus infection // *Rev. Neurol.* — 2005. — Vol. 161, N 8/9. — P. 836—839.
181. Périssé A., Sahuc P., Wybrecht D. et al. Cerebral venous thrombosis: an unusual complication of acute cytomegalovirus infection // *Rev. Med. Interne.* — 2014. — Vol. 35, N 4. — P. 268—270.
182. Pospisil L. Role of Chlamydia in atherosclerosis // *Vnitř. Lek.* — 2003. — Vol. 49, N 2. — P. 91.
183. Prasad A., Zhu J., Halcox J. P. et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, N 2. — P. 184—190.
184. Reunanen A., Roivainen M., Kleemola M. et al. Enterovirus, mycoplasma and other infections as predictors for myocardial infarction // *J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 252, N 5. — P. 421—429.
185. Ridker P. M., Hennekens C. H., Stampfer M. J., Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98, N 25. — P. 2796—2799.
186. Rosenfeld M. E., Campbell L. A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* — 2011. — Vol. 106, N 5. — P. 858—867.
187. Rota S., Rota S. Mycobacterium tuberculosis complex in atherosclerosis // *Acta Med. Okayama.* — 2005. — Vol. 59, N 6. — P. 247—251.
188. Roth G. A., Johnson C. O., Nguyen G. et al. Methods for estimating the global burden of cerebrovascular diseases // *Neuroepidemiology.* — 2015. — Vol. 45, N 3. — P. 146—151.
189. Roubalová K., Suchánková A., Bojar M. et al. Detection of active varicella-zoster virus (VZV) infection in patients with neurological complications // *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* — 2007. — Vol. 13, N 3. — P. 109—114.
190. Rougeot C., Boissier C., Chabrier S. Post-varicella arteriopathy: benefits of using serial transcranial Doppler examinations // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2006. — Vol. 10, N 3. — P. 152—153.
191. Rupperecht H. J., Blankenberg S., Bickel C. et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, N 1. — P. 25—31.
192. Ryan T. J. Osler and his teaching: relevant today // *Postgrad. Med. J.* — 2015. — Vol. 91, N 1080. — P. 540—541.
193. Sacco R. L. Evolution from stroke risk factors to brain health determinants // *Cerebrovasc. Dis.* — 2015. — Vol. 40, N 3/4. — P. 102—113.
194. Saver J. L., Warach S., Janis S. et al. Standardizing the structure of stroke clinical and epidemiologic research data: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Common Data Element (CDE) project // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43, N 4. — P. 967—973.
195. Sessa R., Di Pietro M., Schiavoni G. et al. Detection of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic coronary arteries // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 17, N 3. — P. 301—306.
196. Sessa R., Pietro M. D., Filardo S., Turriziani O. Infectious burden and atherosclerosis: A clinical issue // *World J. Clin. Cases.* — 2014. — Vol. 2, N 7. — P. 240—249.
197. Schink T., Behr S., Thöne K. et al. Risk of Stroke after Herpes Zoster — Evidence from a German Self-Controlled Case-Series Study // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, N 11. — Art. No e0166554.
198. Schlitt A., Blankenberg S., Weise K. et al. Herpesvirus DNA (Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, cytomegalovirus) in circulating monocytes of patients with coronary artery disease // *Acta Cardiol.* — 2005. — Vol. 60, N 6. — P. 605—610.
199. Shi Y., Tokunaga O. Chlamydia pneumoniae and multiple infections in the aorta contribute to atherosclerosis // *Pathol. Int.* — 2002. — Vol. 52, N 12. — P. 755—763.
200. Siasos G., Papavassiliou A. G., Tousoulis D. Editorial: inflammation and atherosclerosis: The role of novel biomarkers (Part-I) // *Curr. Med. Chem.* — 2015. — Vol. 22, N 22. — P. 2616—2618.

201. Stassen F.R., Vega-Córdova X., Vlieghe I., Bruggeman C.A. Immune activation following cytomegalovirus infection: more important than direct viral effects in cardiovascular disease? // *J. Clin. Virol.* — 2006. — Vol. 35, N 3. — P. 349—353.
202. Stassen F.R., Vainas T., Bruggeman C.A. Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis // *Pharmacol. Rep.* — 2008. — Vol. 60, N 1. — P. 85—92.
203. Streblov D.N., Orloff S.L., Nelson J.A. The HCMV chemokine receptor US28 is a potential target in vascular disease // *Curr. Drug Targets Infect. Disord.* — 2001. — Vol. 1, N 2. — P. 151—158.
204. Sullivan B.M., Teijaro J.R., De la Torre J.C., Oldstone M.B. Early virus-host interactions dictate the course of a persistent infection // *PLoS Pathog.* — 2015. — Vol. 11, N 1. — Art. No e1004588.
205. Tiah A.L., Phelan E., McMenemy J., Webb D. Childhood stroke following varicella infection // *Ir. Med. J.* — 2004. — Vol. 97, N 4. — P. 120—121.
206. Tracy R.P., Doyle M.F., Olson N.C. et al. T-helper type 1 bias in healthy people is associated with cytomegalovirus serology and atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J. Am. Heart Assoc.* — 2013. — Vol. 2, N 3. — Art. No e000117.
207. Tufano A., Di Capua M., Coppola A. et al. The infectious burden in atherothrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2012. — Vol. 38, N 5. — P. 515—523.
208. Vercellotti G. Infectious agents that play a role in atherosclerosis and vasculopathies. What are they? What do we do about them? // *Can. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 15, suppl. B. — P. 13B—15B.
209. Vijayvergiya R., Vadivelu R. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of atherosclerosis // *World J. Cardiol.* — 2015. — Vol. 7, N 3. — P. 134—143.
210. Vossen R.C., Van Dam-Mieras M.C., Bruggeman C.A. Cytomegalovirus infection and vessel wall pathology // *Intervirol.* — 1996. — Vol. 39, N 3. — P. 213—221.
211. Wang C.H., Chen C.J., Lee M.H. et al. Chronic hepatitis B infection and risk of atherosclerosis-related mortality: A 17-year follow-up study based on 22,472 residents in Taiwan // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 211, N 2. — P. 624—629.
212. Witherell H.L., Smith K.L., Friedman G.D. et al. C-reactive protein, Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and risk for myocardial infarction // *Ann. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 13, N 3. — P. 170—177.
213. Worthmann H., Trys A.B., Deb M. et al. Linking infection and inflammation in acute ischemic stroke // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2010. — Vol. 1207. — P. 116—122.
214. Wu Y.P., Sun D.D., Wang Y. et al. Herpes simplex virus type 1 and type 2 infection increases atherosclerosis risk: Evidence Based on a Meta-Analysis // *Biomed. Res. Int.* — 2016. — 2016. — Art. No 2630865.
215. Zeng X.T., Leng W.D., Lam Y.Y. et al. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants // *Int. J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 203. — P. 1044—1051.
216. Zhang L., Ishikawa Y., Akasaka Y. et al. Enigmatic relationship between Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis // *Pathol. Int.* — 2003. — Vol. 53, N 10. — P. 733—734.
217. Zhou Y.F., Guetta E., Yu X. et al. Human cytomegalovirus increases modified low density lipoprotein uptake and scavenger receptor mRNA expression in vascular smooth muscle cells // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98, N 9. — P. 2129—2138.
218. Zhu J., Quyyumi A.A., Norman J.E. et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 140—146.
219. Zhu J., Nieto F.J., Horne B.D. et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, N 1. — P. 45—51.

Н. С. ТУРЧИНА

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

Клинико-экспериментальное обоснование роли вирусной инфекции в развитии и последствиях ишемического инсульта

Не вызывает сомнений, что в основе многих патологических состояний человека лежит инфекционный процесс, обусловленный персистенцией вирусов. Приведены сведения о персистирующей инфекции церебральных и коронарных артерий, инфекционной теории атеросклероза, что может быть основанием для изменения подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, а также об особенностях механизмов развития атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации. Обсуждается этиопатологическое значение представителей семейства герпес- и энтеровирусов в развитии атеросклероза и острых нарушений мозгового кровообращения. Рассмотрен VZV как фактор риска развития хронической сосудистой недостаточности. Подчеркнута актуальность комплексного направления исследований с учетом герпесвирусной персистенции и ее влияния на этиопатогенез цереброваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: вирусная инфекция, атеросклероз, острое нарушение мозгового кровообращения.

N. S. TURCHYNA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Clinical and experimental background of viral infection impact on ischemic stroke development and consequences

It is well known that an infection contamination process, substantiated by viruses persistency, causes a lot of human pathological processes. The paper outlines the evidences of persistent infection of cerebral and coronary arteries and infectious atherosclerosis theory. These facts are considered to be the basis for approach changing to cardiovascular diseases prevention and atheroma development and destabilization. The paper also explains the etiological and pathological significance of herpes — and enterovirus impact on atherosclerosis development and acute cerebral blood circulation impairments. The VZV factor is described as a risk factor for chronic vessels insufficiency. The authors emphasize relevance of complex researches approach which take into account herpes virus persistency and its impact on cerebrovascular diseases etiopathogenesis.

Key words: viral infection, atherosclerosis, acute cerebral blood circulation impairment.