



Н. С. ТУРЧИНА

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Методи корекції інфекційно-запальних порушень після гострих ішемічних розладів мозкового кровообігу, асоційованих з вірусною інфекцією

Дослідження ролі інфекційних агентів у патогенезі неінфекційних захворювань набуває особливої значущості. Результати дослідження впливу бактерій і вірусів на ризик розвитку онкологічних, автоімунних та серцево-судинних захворювань свідчать про можливість запобігання частині цих захворювань за допомогою специфічних профілактичних і лікувальних заходів. Розроблено ефективні способи та заходи немедикаментозної і фармакологічної профілактики повторного ішемічного інсульту: модифікація способу життя, нормалізація артеріального тиску, тривалий прийом антитромбоцитарних засобів, у деяких випадках — використання непрямих антикоагулянтів, призначення статинів, каротидна ендартеректомія. У доступній нам літературі виявлено поодинокі дані щодо використання протівірусних препаратів при лікуванні хворих з герпес-асоційованими ускладненнями, які розвиваються при інсультах і транзиторній ішемічній атаці. Як у вітчизняній, так і у світовій літературі, відзначається недолік систематизованих даних щодо застосування протівірусної терапії у пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу. Своєчасне виявлення вірусів сімейства герпес у біологічних рідинах хворих на інсульт має стати обов'язковим для призначення протівірусних препаратів. Крім володіння методами, спрямованими на врятування життя хворих у гострий період захворювань, лікарі повинні мати уявлення про можливі ускладнення і бути готовими до їх лікування та профілактики. Профілактику повторного інсульту якомога швидше після розвитку першого інсульту або транзиторної ішемічної атаки вважають актуальною у цій групі пацієнтів. Комплексна профілактика дає змогу знизити ризик розвитку повторного ішемічного інсульту майже на 80 %, запобігши таким чином 4 з 5 імовірних інсультів. Представлено сучасний підхід до лікування та профілактики гострих цереброваскулярних захворювань, які мають бути комплексними.

Ключові слова: вірус сімейства герпесу, лікування гострих цереброваскулярних захворювань, профілактика.

Імовірність інсульту суттєво збільшується в осіб, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (TIA) [19]. Так, за даними K. L. Furie та співавт., у США щорічно реєструють понад 700 тис. випадків інсультів, з них 200 тис. повторних інсультів, які супроводжуються більшою частотою смертності та інвалідності, ніж перший інсульт. У цій групі хворих істотно зростає ризик інфаркту міокарда і смертності від серцево-судинних захворювань [15]. Саме тому профілактику повторного інсульту, яка має

починатися якомога раніше після розвитку першого інсульту або TIA, F. Rincon та R. L. Sacco вважають актуальною у цієї групи пацієнтів [26]. Як зазначають D G. Nascimben і J. D. Spence, комплексна профілактика дає змогу знизити ризик розвитку повторного ішемічного інсульту (II) майже на 80 %, запобігши 4 з 5 імовірних інсультів [17].

Розроблено ефективні способи і засоби немедикаментозної та фармакологічної профілактики повторного II: модифікація способу життя (відмова від паління і зловживання алкоголем, дієта, фізична активність, зниження надмірної маси тіла), нор-

© Н. С. Турчина, 2019

малізація артеріального тиску (використання антигіпертензивних препаратів), тривалий прийом антитромбоцитарних засобів, у деяких випадках — використання непрямих антикоагулянтів, призначення статинів, каротидна ендартеректомія (при вираженому стенозі внутрішньої сонної артерії) [8].

У 5—10% випадків ТІА та ІІ асоційовані з особливими станами, при яких вторинна профілактика інсульту має особливості [9]. Як свідчать дані літератури, дослідження ролі інфекційних агентів у патогенезі неінфекційних захворювань набуває особливої значущості. Результати дослідження впливу бактерій і вірусів на ризик розвитку онкологічних, аутоімунних і серцево-судинних захворювань свідчать про можливість запобігання частині цих захворювань за допомогою специфічних профілактичних та лікувальних заходів [1, 13, 27]. Крім того, активно розробляються вакцини проти збудників, які потенційно пов'язані з розвитком неінфекційної патології. У деяких дослідженнях показано, що вакциновані суб'єкти менш схильні до розвитку гострих судинних подій [20, 21, 22].

Як у вітчизняній, так і у світовій літературі, відзначено недолік систематизованих даних щодо противірусної терапії пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК), хоча доведено, що інфекційно-запальні ускладнення є важливим патогенетичним чинником їх несприятливих і тяжких наслідків [16]. Деякі автори вважають, що використання антибіотиків до розвитку інсульту і в гострий період захворювання може поліпшити прогноз [18, 29].

Результати досліджень свідчать про значні труднощі, котрі виникають при лікуванні інфекційно-запальних ускладнень у хворих з ІІ без використання імунокоректорів чи специфічних противірусних засобів [6, 30].

Виявлені при ГПМК порушення клітинного, гуморального імунітету і цитокін-інтерферонового гомеостазу організму хворих зумовлюють необхідність запобігання розвитку ускладнень за допомогою препаратів-імунокоректорів або курсів лікування з використанням імуномодуляторів, цитокінів (інтерлейкін-2, інтерферони), індукторів інтерферонів та інших терапевтичних засобів для профілактики, корекції або терапії інсульт-індукованої імунологічної дисрегуляції [11, 23]. Серед імунорегулювальних препаратів особливе значення мають інтерферони, які захищають організм від інфікування вірусами та бактеріями. Показано, що індуктори синтезу інтерферону- α володіють високою імуномодулювальною активністю і низкою клініко-фармакологічних переваг. Вони виявляють комплексну дію, зокрема високу інтерферон-індукувальну, імунокоригувальну, протизапальну і противірусну активність. Таким чином, застосування індукторів синтезу інтерферону- α для лікування та профілактики запальних і септичних розладів у хворих з інсультом є патогенетично обґрунтованим [7].

Результати дослідження [5] показали, що у хворих з гострим ІІ на тлі імунодефіциту спостерігається реактивація латентної гострої вірусної інфекції, яка визначається у 1-шу добу захворювання у 27,7% хворих, на 3-тю добу — у 31,2%, а до 10-ї і 28-ї доби знижується до 14,1 та 5,9% відповідно. Застосування Церебролізину в хворих з інсульт-індукованою гострою вірусною інфекцією сприяє прискореному відновленню порушених неврологічних функцій, нормалізації показників імунної системи і санації периферичної крові вже до 10-ї доби захворювання [5].

У деяких дослідженнях повідомляють, що статини можуть запобігти інфекціям, зокрема при інсульті і ТІА. Це обґрунтовано протизапальними та імуномодулювальними властивостями статинів [31, 32]. У метааналізі публікацій з основних електронних баз даних, проведеному S. P. Lin та співавт. (2015), оцінено зв'язок між прийомом статинів та ризиком інфікування після інсульту або ТІА. Проаналізовано 5 досліджень із залученням 8791 пацієнтів з інсультом або ТІА (3269 пацієнтів у групі використання статинів та 5522 — у групі плацебо). За висновками авторів, метааналіз не підтвердив припущення, що статини зменшують ризик і впливають на частоту інфікування після інсульту або ТІА порівняно з плацебо [24].

Як підкреслюють В. Н. Герцев та співавт. (2012), підлягає обговоренню необхідність виявлення у крові та тканинах хворих з інсультом герпес-вірусів для своєчасного призначення противірусних препаратів, оскільки адаптація сучасних терапевтичних схем при ГПМК з інфекційно-запальними ускладненнями дасть змогу підвищити ефективність лікування, а також знизити летальність серед хворих, котрі перенесли інсульт, особливо серед осіб, які належать до груп ризику [3].

А. В. Гуменюк та співавт. (2016) після відтворення інсульту в тварин-носіїв вірусу простого герпесу (ВПГ) встановили зменшення ступеня нейрофічного процесу на тлі введення противірусних лікарських засобів [4]. Морфометричний аналіз засвідчив зменшення кількості нейронів з ознаками апоптозу в групі, де застосовували ацикловір і альтабор, нейронів у стані гідропічної дистрофії — у групах з ацикловіром та неофлазидом. Загальна кількість уражених клітин була значущо меншою порівняно з групою без введення противірусних лікарських засобів. За висновками авторів, противірусні препарати є засобами пригнічення реактивації латентного ВПГ і розвитку нейроінфекції, особливо за умов імунодефіциту в гострий період патологічного процесу [4].

M. S. Elkind та співавт. вважають, що противірусні препарати, такі як ацикловір, можуть бути корисними для профілактики повторного ішемічного інсульту в дитячому віці, якщо підтверджено їх причинно-наслідковий зв'язок [14]. S. Namitome та співавт. повідомляють про випадок, коли у 14-річ-

ної дівчини спостерігали тимчасові порушення свідомості, дизартрію та незграбність правої верхньої кінцівки через 4 міс після виявлення вірусу *Varicella zoster (VZV)* [25]. Магнітно-резонансна томографія головного мозку виявила гострий церебральний інфаркт у лівій середній церебральній артерії. Комп'ютерна томографія-ангіографія продемонструвала легкий стеноз у верхній частині лівої внутрішньої сонної артерії та проксимальній частині середньої церебральної артерії. Титри IgG — антитіл до VZV, антитіл у спинномозковій рідині були збільшені. На підставі діагностики VZV-васкулопатії вводили метилпреднізолон та валацикловір, а потім ацикловір, на тлі антитромботичної терапії з використанням ацетилсаліцилової кислоти та варфарину. Після лікування ознаки VZV-васкулопатії зникли. За висновками авторів, VZV-васкулопатія може спричинити ішемічний інсульт у молодих пацієнтів, що обґрунтовує необхідність виявлення та лікування VZV-інфекції як потенційної причини інсульту [25]. Оскільки ішемічний і геморагічний інсульт є визнаними ускладненнями VZV, раннє протівірусне лікування С. Borbinha та співавт. вважають важливим для мінімізації наслідків захворюваності та смертності пацієнтів [12].

S. Tsuboguchi та співавт. спостерігали атипичний випадок герпес-енцефаліту, який характеризувався інсультним епізодом, атипичними знахідками при магнітно-резонансній томографії та відсутністю плеоцитозу. Автори зазначають, що герпес-енцефаліт може мати нетиповий перебіг, тому лікування

ацикловіром слід призначати доки захворювання буде заперечено [28]. Аналогічні дані отримали Р.А. Abdelmalik та співавт., які повідомили про можливі гострі фокальні неврологічні ознаки, котрі імітують інсульт при герпес-енцефаліті. Високий ступінь необхідності призначення відповідної терапії для зменшення захворюваності та смертності, пов'язаної з герпес-енцефалітом [10].

В Україні у хворих з інсультом герпетичний енцефаліт або менінгіт не діагностують, тому сучасні протівірусні препарати та імуномодулятори для лікування внутрішньомозкових ускладнень не застосовують. Своєчасне виявлення вірусів сімейства герпесу в біологічних рідинах хворих на інсульт має стати обов'язковим для призначення протівірусних препаратів [2]. На жаль, ефективна профілактика повторного ІІ у нашій країні проводиться лише у невеликої частини хворих. Проблема ускладнюється тим, що ВПГ характеризується суттєвою лікарською стійкістю.

Таким чином, у доступній нам літературі виявлено поодинокі дані щодо використання протівірусних препаратів при лікуванні хворих з герпес-асоційованими ускладненнями, які розвиваються при інсультах і ТІА. Тому сучасний підхід до лікування гострих цереброваскулярних подій слід переглянути. Крім заходів, спрямованих на рятування життя хворих у гострий період захворювань, лікарі повинні мати уявлення про можливі ускладнення і бути готовими до їх лікування та профілактики. Сучасний підхід до лікування гострих цереброваскулярних захворювань має бути комплексним.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Адьолова З. У., Адьолов Ш. К. Распространенность неинфекционных заболеваний и структура основных типов неинфекционных заболеваний // *Eur Res.* — 2016. — № 5. — С. 105—106.
2. Васильева И. Г., Чопик Н. Г., Кульчиков А. Е., Макаренко А. Н. Вирусные осложнения при остром геморрагическом инсульте // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2006. — № 2. — С. 41—48.
3. Герцев В. Н., Васильева И. Г., Макаренко А. Н., Сон А. С. Механизм и закономерности развития инфекционных и воспалительных вирусных осложнений при геморрагическом инсульте // *Международ. неврол. журн.* — 2012. — № 3. — С. 185—188.
4. Гуменюк А. В., Рибалко С. Л., Савосько С. І. та ін. Герпесвірусна інфекція за умов інсульту та фармакокорекції в експерименті // *Вісн. пробл. біології і медицини.* — 2016. — № 1 (2). — С. 41—44.
5. Кульчиков А. Е., Макаренко А. Н. Реактивация латентной герпетической инфекции при остром ишемическом инсульте и ее коррекция церебролизином® // *Цитокины и воспаление.* — 2007. — № 6 (1). — С. 47—53.
6. Кульчиков А. Е., Макаренко А. Н. Роль иммунокорректирующей терапии в профилактике инфекционных осложнений острого инсульта // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 2008. — № 6. — С. 34—38.
7. Парахонский А. П. Иммунопатология и концепция иммунотерапии при инсульте // *Фундаментальные исследования.* — 2007. — № 80. — С. 30.
8. Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Перспективы и реалии предупреждения повторного ишемического инсульта // *Мед. совет.* — 2012. — № 4. — С. 83—88.
9. Парфенов В. А. Профилактика повторного ишемического инсульта // *Рус. мед. журн.* — 2008. — № 12. — С. 1694—1699.
10. Abdelmalik P. A., Ambrose T., Bell R. Herpes simplex viral encephalitis masquerading as a classic left MCA stroke // *Case Rep Neurol Med.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 673724.
11. Altmann D. M. Neuroimmunology and neuroinflammation in autoimmune, neurodegenerative and psychiatric disease // *Immunology.* — 2018. — Vol. 154 (2). — P. 167—168. Doi: 10.1111/imm.12943.
12. Borbinha C., Marto J. P., Calado S., Viana-Baptista M. A young woman with ischemic stroke: should we pay more attention to varicella zoster infection? // *Case Rep. Neurol.* — 2016. — Vol. 8 (2). — P. 145—150. Doi: 10.1159/000447296.
13. Damania B. Oncogenic gamma-herpesviruses: comparison of viral proteins involved in tumorigenesis // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2004. — Vol. 2 (8). — P. 656—668.
14. Elkind M. S., Hills N. K., Glaser C. A. et al. Herpesvirus infections and childhood arterial ischemic stroke: results of the VIPS study // *Circulation.* — 2016. — Vol. 133 (8). — P. 732—741. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018595.
15. Furie K. L., Kasner S. E., Adams R. J. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42 (1). — P. 227—276. Doi: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043.
16. Grabska K., Gromadzka G., Członkowska A. Infections and ischemic stroke outcome // *Neurol. Res. Int.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 691348. Doi: 10.1155/2011/691348.

17. Hackam D. G., Spence J. D. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38(6). — P. 1881—1885.
18. Harms H., Prass K., Meisel C. et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial // *PLoS One*. — 2008. — Vol. 3(5). — e2158. Doi: 10.1371/journal.pone.0002158.
19. Kernan W. N., Ovbiagele B., Black H. R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45(7). — P. 2160—2236.
20. Krypciak S., Mézière A., Belmin J. et al. Which vaccination and cardiovascular prevention in elderly? // *Presse Med*. — 2013. — Vol. 42(2). — P. 202—208. Doi: 10.1016/j.lpm.2012.06.025.
21. Laufs U., Ference B. A. Vaccination to prevent atherosclerotic cardiovascular diseases // *Eur. Heart J*. — 2017. — Vol. 38(32). — P. 2508—2510.
22. Lavallée P. C., Labreuche J., Fox K. M. et al. Influenza vaccination and cardiovascular risk in patients with recent TIA and stroke // *Neurology*. — 2014. — Vol. 82(21). — P. 1905—1913. Doi: 10.1212/WNL.0000000000000456.
23. Lewis S. Neuroimmunology: Brain police // *Nat Rev Neurosci*. — 2018. — Vol. 19(2). — P. 60. Doi: 10.1038/nrn.2018.5.
24. Lin S. P., Long Y. M., Chen X. H. The effects of statins on infections after stroke or transient ischemic attack: a meta-analysis // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10(7). — e0130071. Doi: 10.1371/journal.pone.0130071.
25. Namitome S., Shindo S., Wada K. et al. Cerebral infarction related to varicella zoster virus vasculopathy // *Rinsho Shinkeigaku*. — 2018. — Vol. 58(3). — P. 182—187. Doi: 10.5692/clinicalneuro.18-001117.
26. Rincon F., Sacco R. L. Secondary stroke prevention // *J Cardiovasc Nurs*. — 2008. — Vol. 23(1). — P. 34—41.
27. Shah P. K. Link between infection and atherosclerosis: who are the culprits: viruses, bacteria, both, or neither? // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103(1). — P. 5—6.
28. Tsuboguchi S., Wakasugi T., Umeda Y. et al. Herpes simplex encephalitis presenting as stroke-like symptoms with atypical MRI findings and lacking cerebrospinal fluid pleocytosis // *Rinsho Shinkeigaku*. — 2017. — Vol. 57(7). — P. 387—390.
29. Van de Beek D., Wijdicks E. F., Vermeij F. H. et al. Preventive antibiotics for infections in acute stroke: a systematic review and meta-analysis // *Arch Neurol*. — 2009. — Vol. 66(9). — P. 1076—1081. Doi: 10.1001/archneurol.2009.176.
30. Vermeij J. D., Westendorp W. F., Dippel D. W. et al. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2018. — Vol. 1. — CD008530. Doi: 10.1002/146518582.
31. Wang G., Zhang Y., Xie X. et al. Effect of statins on occurrence of infection and infection-related mortality: a meta-analysis // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 2014. — Vol. 34(7). — P. 988—993.
32. Weeks D. L., Greer C. L., Willson M. N. Statin medication use and nosocomial infection risk in the acute phase of stroke // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. — 2016. — Vol. 25(10). — P. 2360—2367. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.033.

Н. С. ТУРЧИНА

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Методы коррекции инфекционно-воспалительных нарушений после острых ишемических расстройств мозгового кровообращения, ассоциированных с вирусной инфекцией

Исследования роли инфекционных агентов в патогенезе неинфекционных заболеваний приобретает особую значимость. Результаты изучения влияния бактерий и вирусов на риск развития онкологических, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствуют о возможности предотвращения части этих заболеваний при помощи специфических профилактических и лечебных мероприятий. Разработаны эффективные способы и мероприятия немедикаментозной и фармакологической профилактики повторного ишемического инсульта: модификация способа жизни, нормализация артериального давления, длительный прием антитромбоцитарных средств, в некоторых случаях — использование непрямых антикоагулянтов, назначение статинов, каротидная эндартеректомия. В доступной нам литературе обнаружены единичные данные относительно применения противовирусных препаратов при лечении больных с герпес-ассоциированными осложнениями, которые развиваются при инсультах и транзиторной ишемической атаке. Как в отечественной, так и в мировой литературе, отмечается недостаток систематизированных данных относительно применения противовирусной терапии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Своевременное выявление вирусов семейства герпес в биологических жидкостях больных с инсультом должно стать обязательным для назначения противовирусных препаратов. Кроме владения методами, направленными на спасение жизни пациентов в острый период заболевания, врачи должны иметь представление о возможных осложнениях и быть готовыми к их лечению и профилактике. Профилактику повторного инсульта как можно быстрее после развития первого инсульта или транзиторной ишемической атаки считают актуальной в этой группе пациентов. Комплексная профилактика позволяет снизить риск развития повторного ишемического инсульта почти на 80 %, предупредив таким образом 4 из 5 вероятных инсультов. Представлен современный подход к лечению и профилактике острых цереброваскулярных заболеваний, которые должны быть комплексными.

Ключевые слова: вирус семейства герпеса, лечение острых цереброваскулярных заболеваний, профилактика.

N. S. TURCHINA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Methods for correction of inflammatory effects after acute ischemic disorders of brain blood flows associated with viral infection

The exploration of the role of the infectious agents in pathogenesis of non-infectious diseases has recently received special significance. The results of bacteria and viruses impact research on the risk of development of oncological, autoimmune, and cardiovascular diseases suggests a possibility of prevention of a certain number of such diseases with special preventive techniques and treatments. There are several effective drug-free modalities and pharmaceutical methods of prevention of secondary stroke: the adjustment of everyday routine; normalization of blood pressure; long-term antithrombotic therapy; and even the use of non-straight anticoagulants; prescription of statins; carotid endarterectomy. The existing literature identifies only limited data concerning the use of antiviral drugs in the treatment of patients with herpes-associated complications which are developed in cases of stroke or TIA. The Ukrainian as well as the international scholars acknowledge the lack of systematic data concerning the problem of antiviral therapy in patients with acute disturbances in the blood flow in brain. However, timely identification of herpesviruses in biological fluids in the patients with stroke must be obligatory measure for prescription of antiviral drugs. This article presents the most modern ways of treatment of acute cerebrovascular events. Apart from the treatment which is aimed at saving the acute patients, the preventive measures are also outlined: we acknowledge that the most common way of prevention of secondary stroke must begin as early as possible after the development of the first stroke or transient ischemic attack. The complex preventive measures allow to reduce the risk of development of the secondary stroke by almost 80%, which prevent 4/5 of possible strokes. However, this article argues that the most modern way of treatment of acute cerebrovascular diseases is a complex treatment.

Key words: treatment, acute cerebrovascular diseases.