Клініко-неврологічні кореляції у хворих на ішемічний інсульт із різними видами маніфестної вірусної інфекції в анамнезі

Н.С. Турчина, Т.М. Черенько
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. У статті наведено результати вивчення структури вірусної та невірусної інфекції у хворих з ішемічним інсультом (ІІ), а також зв'язку між неврологічним відновленням і вираженістю церебрального атеросклерозу залежно від виду інфекційного агента.
Результати дослідження. Середній термін від клінічної маніфестації інфекції до розвитку інсульту у хворих із вірусною персистенцією становив 11,8±2,5 доби (від 1 доби до 90 діб). Із 89 хворих на ІІ та ТІА в 57 (64%) ураження було в каротидному басейні, у тому числі в басейні ЛСМА — у 32 (36,0%), басейні ПСМА — у 22 (24,7%) хворих.
Між терміном вірусної маніфестації й тяжкістю ГПМК існував слабкий, проте вірогідний зворотний зв'язок (r= –0,237, p=0,025).
Найчастіше в гострому періоді інсульту виявлявся HSV1 — у 57,3% хворих (p<0,05); персистенція HSV2 та HHV6 — у 38,2 та 32,6% хворих відповідно. У 84 (89,9%) хворих спостерігалася комбінація двох різних вірусів — HSV2 та HHV6. Найчастіше спостерігалася комбінація HSV1/HSV2 у 29 (32,6%) хворих (p<0,05).
Коефіцієнти кореляції між наявністю певних типів вірусів, кількістю стенозів і кількістю гемодинамічно позначених стенозів коливались від 0,19 при ГРВІ до 0,33 у разі поєднання HHV6/грип.
Не виявлено вірогідного зв'язку між тяжкістю неврологічного дефіциту на першу добу після інсульту та типом вірусної інфекції або її комбінації, за винятком adV (r=0,27, p=0,01).
Відсоток зниження бала NIHSS на 7-му та 21-у добу від'ємно корелював із наявністю деяких вірусів та їх поєднань, зокрема герпесвірусів або їх асоціацій HSV1, HSV1,2; HSV1,2/HHV6.
Висновки. Найчастіше у хворих з ішемічним інсультом та клінічною маніфестацією персистуючої вірусної інфекції в анамнезі (протягом 1-90 діб до розвитку симптомів) виявлялись ДНК вірусів HSV1, HSV2, HHV4, HHV5, HHV6.
Наявність стенозу магістральних судин в екстракраніальному відділі, кількість стенозів та наявність гемодинамічно значущих стенозів корелювали з наявністю вірусної персистенції HHV6 та/або асоціації HHV6 та грипу.
Наявність HSV1, HSV2, HHV6 вірусів та/або їх асоціацій погіршує відновлення неврологічних функцій у динаміці гострого післяінсультного періоду.

Ключові слова: ішемічний інсульт, HSV1, HSV2, HHV6, відновлення неврологічних функцій.

Причини дестабілізації атеросклеротичної бляшки, що призводять до виникнення таких гострих церебральних клінічних проявів атеросклерозу (АС), як ішемічний інсульт (ІІ), остаточно невідомі та активно дискутуються серед учених [16]. Відбулася зміна парадигми, у результаті якої припинила існування теорія, за якою АС — наслідок порушення метаболізму холестерину, та стверджується нова — про запальну природу захворювання [26]. Джерелом такого запалення може слугувати інфекція [30]. Передбачення про асоціацію інфекцій та АС має під собою раціональну основу, оскільки, як відомо, процес розвитку атеросклеротичних

© *Н.С. Турчина, Т.М. Черенько*

змін судинної стінки включає в себе хронічне повільне запалення [23]. Здатність хронічних інфекцій викликати запалення в тканинах може бути причиною прогресування атеросклеротичних бляшок [1-3].

Останніми роками відбулася переоцінка ключових положень патогенезу АС із позицій з'ясування ролі й місця інфекційних агентів у становленні та розвитку АС ураження артерій. З'явились дослідження, результати яких свідчать про те, що процес атерогенезу багато в чому схожий зі звичайним запальним процесом. Як у першому, так і в другому випадках необхідна наявність окислених ліпопротеїдів, пусковим моментом обох процесів є вплив інфекційного агента [18, 31, 43]. На сьогодні в літературі описано та систематизовано майже 250 чинників ризику АС [35]. Аналіз показав, що всі вони так чи інакше пов'язані з вірусною інфекцією, що персистує, та лише через неї — з АС [4].

Виходячи з того, що АС є багатофакторною хворобою, найвірогіднішим фактором ризику є «тягар інфекцій» [42]. Згідно з гіпотезою «інфекційної накладки» атеросклеротичні зміни можуть формуватися при умовах одночасної персистенції декількох інфекцій у пацієнтів зі зниженою імунореактивністю, наявною генетичною передумовленістю та іншими ФР, і саме поєднання інфекцій, імовірніше, асоціюється з ризиком виникнення інсульту [19]. Зокрема, це стосується проміжку часу між ознаками клінічної маніфестації вірусної інфекції та розвитком інсульту.

Багато досліджень сфокусовано на часі між проявами вірусної інфекції та виникненням інсульту, і термін виникнення інсульту після перенесеної вірусної інфекції відрізняється за різними авторами [37, 48]. Найчастіше неврологічні симптоми інсульту виникають протягом від одного дня до 1 місяця після VZV або HZ [37, 48]. За даними Nagel M.A. (2011, 2013) [38, 39], підвищення ризику інсульту після HZ найчастіше спостерігається через 3 місяці. Більш довгий проміжок спостерігався тільки в людей, які перенесли HZ у молодому віці [48]. Зв'язок між інфекцією та розвитком інсульту простежується на різних етапах розвитку цереброваскулярної патології (ЦВП). Повідомляється про вплив інфекції та запального процесу на підтип інсульту у хворих на ІІ внаслідок ураження великих церебральних артерій та кардіогенної емболії, особливо в пацієнтів без судинних ФР [9, 10]. Зазначається, що атеротромботичний і кардіоемболічні інсульти з високою частотою виникають у пацієнтів, які перенесли інфекції дихальних шляхів [7, 11, 19, 29, 46].

Причини дестабілізації атеросклеротичної бляшки, що призводять до виникнення таких клінічних проявів АС, як ІІ, до цих пір активно обговорюються, описані клінічні випадки коронарного та церебрального атеротромбозу, а також артеріальних та венозних тромбозів іншої локалізації, пов'язаних з активною герпесвірусною інфекцією, як у пацієнтів із послабленим, так і нормальним імунітетом [20, 36, 52]. Водночас питання щодо ролі певних видів вірусної інфекції в реалізації та прискоренні атеросклеротичного процесу недостатньо висвітлені в літературі [14, 21, 26]. Практично нічого невідомо про вплив HHV 6, 7 та 8-го типів на патогенез АС [21]. Навпаки, за даними Y. Shi, O. Tokunaga, цитомегаловірус (CMV) частіше виявляється в ділянках з АС порівняно з контрольними: 40 порівняно з 4% відповідно. Відносно нещодавно описана асоціація між інсультом та аденовірусною інфекцією [33]. Дані Kutleza M. та ін. (2009) [34] свідчать про асоціацію стенозуючих ушкоджень артерій із наявністю аденовірусної інфекції. Ризик первинного інсульту значно вищий після гострої інфекції протягом перших 3 днів та залишається значно підвищеним протягом 3 місяців [14].

Останніми роками активно ведеться пошук ефективних противірусних засобів і вивчаються можливості імунокорекції при поєднаній патології [32]. Однак ще недостатньо розроблені методичні підходи до підбирання й застосування противірусних засобів у комбінованій терапії захворювань, патогенетично зв'язаних із вірусною інфекцією. Перспективним напрямком досліджень є посилення імунологічного захисту організму за рахунок застосування імунокоригуючої терапії з метою мобілізації функціональних механізмів імунної системи і корекції вторинних імунодефіцитних станів. Досі практично не вивчено питання про питому вагу різного типу та виду вірусної інфекції у хворих з ІІ, який розвинувся на тлі маніфестної вірусної інфекції, та відновлення неврологічних функцій залежно від виду вірусної персистенції.

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 94

Мета роботи — вивчення структури вірусної й невірусної інфекції у хворих з ішемічним інсультом (ІІ) і клінічною маніфестацією в анамнезі, а також зв'язку між неврологічним відновленням і ступенем вираженості атеросклеротичних змін залежно від типу інфекційного агента.

Матеріали та методи

Робота виконувалась у період із 2011-2017 рр. на базах неврологічних відділень Олександрівської та МКЛ № 4. Досліджувались 89 хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК) за типом ішемії з анамнестичними клінічними проявами вірусної інфекції протягом 3 місяців до судинної катастрофи. Серед хворих 39 (44,9%) чоловіків і 50 (55,1%) жінок із середнім віком 62,08±1,29 року (від 36 до 92 років). У 61 (81,9%) хворого визначено ІІ, у 28 (18,1%) діагностовано транзиторну ішемічну атаку (ТІА).

Діагноз «інсульт» доводився за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), використовувались шкала оцінки тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale). Сироватка крові хворих досліджувалась на наявність ДНК вірусів герпесу людини: простого герпесу 1-го та 2-го типів (HSV1, HSV2), герпесу людини 4, 5, 6-го типів (HHV4/Епштейна — Бар, HHV5/CMV, HHV6), вірусу грипу, аденовірусів, ентеровірусів, вірусів гострої респіраторної інфекції, а також мікоплазми, уреаплазми, токсоплазми, хламідій.

Застосовувались вірусологічні методи дослідження: метод визначення ДНК вірусів у сироватці крові за допомогою поліцитомеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [6, 8] і метод визначення вірусних АГ у культурі клітин за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) [21, 24, 40].

Усім хворим проводилось ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) брахіоцефальних артерій на апараті Medison ACCUVIX V10 із фазованим датчиком 2-4 МГц для визначення ступеня стенозу, товщини КІМ у внутрішніх сонних та загальній сонній артеріях (відповідно ВСА, ЗСА), середній мозковій, передній мозковій та задній мозковій артеріях (СМА, ПМА, ЗМА відповідно), хребетних (ХА) та базилярній. Визначали патогенетичний підтип інсульту, користуючись TOAST-критеріями [17]. Статистична обробка отриманих результатів виконувалась із використанням дескриптивної статистики, параметричних (t-критерій Стьюдента) та непараметричних (U-критерій Манна — Уітні) методів порівняння середніх значень змінних залежно від їх типу. Порівняльну оцінку відношення частин змінних, відображених у номінальній чи ординарній шкалах, проводили за допомогою χ^2-тесту Пірсона. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона та Спірмена залежно від характеру змінних. Нульову гіпотезу рівності змінних відкидали при $p<0,05$. Аналіз даних проводився з використанням пакетів статистичного аналізу IBM SPSS Statistics

Результати та їх обговорення

За патогенетичним підтипом хворі розподілялись таким чином: у більшої половини хворих — 50 (56,2%) визначався атеротромботичний підтип (АТ), у 9 (10,1%) — кардіоемболічний (КЕ), лакунарний (ЛАК) — у 7 (7,9%), у 12 (13,5%) — гемодинамічний (ГД) та в 11 (12,4%) — був остаточно не визначений (ОНВ).

Із 89 хворих на ІІ та ТІА в 57 (64%) хворих ураження було в каротидному басейні, у тому числі в басейні ЛСМА — 32 (36,0%), басейні ПСМА — 22 (24,7%) хворих. Слід зазначити, що частота ураження різних басейнів суттєво відрізнялась у хворих з інсультом і ТІА. У разі інсульту частіше відмічалось ураження судин каротидного басейну: лівої та правої середніх мозкових артерій (ЛСМА та ПСМА), у разі ТІА — вертебробазилярного басейну (ВББ), $p=0,042$ — див. табл. 1.

Тяжкість неврологічного дефіциту за NIHSS була в межах від 3 до 15 балів, у середньому становила 9,42±0,26 бала.

Таблиця 1 Частота ураження різних судинних басейнів залежно від характеру гострої судинної катастрофи

Басейн ураження	Інсульт		ТІА		Усього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЛСМА	23	37,7	9	32,1	32	36,0
ПСМА	19	31,1	3	10,7	22	24,7
ВББ	16	26,2	16	57,1	32	36,0
ПВСА	1	1,6	0	0,0	1	1,1
П + ЛСМА	2	3,3	0	0,0	2	2,2
Усього	61	100,0	28	100,0	89	100,0

Середній термін клінічної маніфестації у хворих із вірусною персистенцією становив 11,8±1,5 доби (від 1 доби до 90 діб).

До 7 діб — 32 (36,0%) хворих, від 7 до 14 діб включно — 44 (49,4%), понад 14 діб — 13 (14,6%) — див. рис. 1.

Між терміном вірусної маніфестації і тяжкістю ГПМК існував слабкий, проте вірогідний зворотний зв'язок — r= –0,237, p=0,025.

Аналіз розподілу хворих залежно від визначеного виду вірусної персистенції та їх комбінацій свідчить, що найчастіше виявлявся HSV1 (51) у 57,3% хворих, більше ніж третина хворих — 38,2 та 32,6% відповідно мала ознаки персистенції HSV2 та HHV6. Дещо рідше визначався HHV4 — 28,1% та HHV5 — 23,6%. Майже п'яту частину становили пацієнти, інфіковані вірусом грипу (19,1%). Виявлення мікоплазми та уреаплазми та серед пацієнтів із симптомною вірусною персистенцією спостерігалось приблизно в 16,9 та 15,7% відповідно, токсоплазма та хламідії — 10,1 та 9% випадків відповідно — див. табл. 2.

Слід зазначити, що у 84 (94,3%) хворих відмічалася комбінація двох різних вірусів, а в 6 (6,7%) хворих — трьох (HSV1/HSV2/HHV6). Учасниками комбінації з двох вірусів були HSV1 — у 38 (45,2%) хворих, вірус грипу — у 34 (40,5%), HHV6 — у 34 (40,5%). Найчастіше спостерігалася комбінація HSV1/HSV2 — у 29 (32,6%) хворих, усі p<0,05 — див. табл. 3.

У 62 (63,4%) пацієнтів при шпиталізації до відділення з ознаками вірусної персистенції в анамнезі було діагностовано стенотичні ураження судин головного мозку. Причому більше ніж у половині випадків (38 (57,9%))

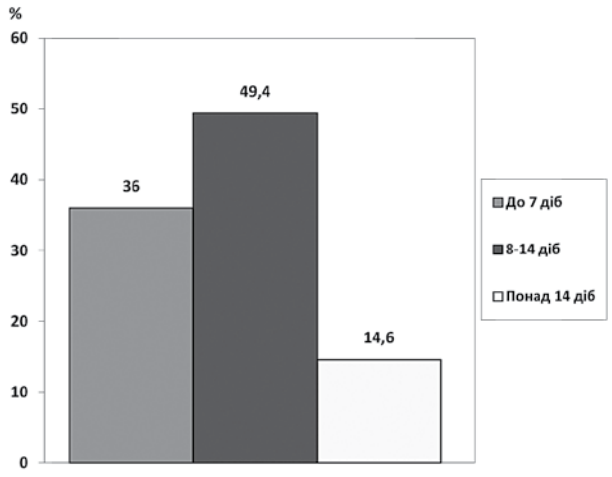

Рисунок 1 Розподіл хворих за терміном вірусної маніфестації до виникнення судинної події

Таблиця 2 Частота виявлення ДНК різних видів вірусної інфекції та інших інфекційних агентів

Вірус	Абс.	%
HSV1	51	57,3
HSV2	34	38,2
HHV6	29	32,6
HHV4	25	28,1
HHV5	21	23,6
Грип	17	19,1
Мікоплазма	15	16,9
Уреаплазма	14	15,7
Токсоплазма	9	10,1
Хламідії	8	9,0
Аденовірус	3	3,4
Ентеровірус	2	2,2
ГРВІ	1	1,1

Таблиця 3 Частота інфікування в комбінації двох видів вірусної інфекції

Комбінації	Абс.	%
HSV1/HSV2	29	32,6
HHV6/Грип	13	14,6
HHV6/HHV4	11	12,4
HHV6/HHV5	10	11,2
HSV1/Грип	9	10,1
HHV4/Грип	7	7,9
HSV2/Грип	5	5,6

визначалось ураження двох судинних басейнів: у 12 (21,1%) хворих одного судинного басейну, у 11 (19,3%) — трьох басейнів, у 1 (1,8%) — чотирьох.

Серед судин уражених атеросклеротичним стенозуванням найбільший відсоток становили магістральні судини голови та шиї в екстракраніальному відділі. Сенозування ПЗСА та ЛЗСА становило відповідно 22,1 та 21,3%, ПВСА та ЛВСА — по 19,7%, тобто більше ніж 80% судин зі стенозами становили загальні та внутрішні сонні артерії.

Із пацієнтів зі стенозуванням судин більше ніж половину (56,5%) становили хворі, серед яких гемодинамічно позначений стеноз виявлявся хоча б в одній судині.

Встановлено, що наявність стенозу вірогідно корелювала з певними типами вірусів або їх асоціаціями — див. рис. 2-4.

Коефіцієнти кореляції між наявністю певних типів вірусів та кількістю стенозів коливались від 0,19 при ГРВІ до 0,25 у разі поєднання HHV6/грип.

Виявлені також кореляції між певними видами вірусів та кількістю гемодинамічно позначених стенозів — див. рис. 3.

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 94

Нами не виявлено вірогідного зв'язку між тяжкістю неврологічного дефіциту на першу добу після інсульту та типом вірусної інфекції або її комбінації, за винятком аденовірусів: r= –0,268, p=0,011 — див. табл. 4.

Динаміка неврологічного дефіциту була позитивною у 86,4% хворих. Середнє зниження балів за NIHSS на 7-му добу становило 17,9±1,1% (максимум 36,4%) та коливалось від 6 до 14 балів, у середньому 8,8±0,22 бала.

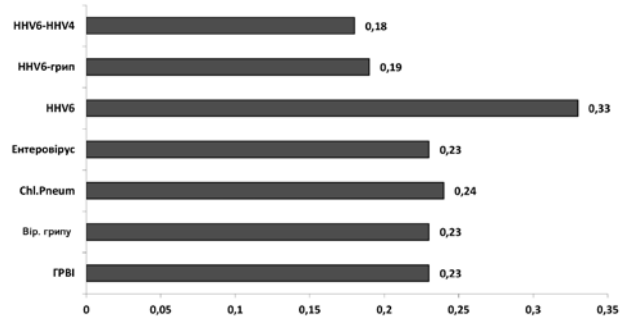

Рисунок 2 Коефіцієнти кореляції між наявністю вірусної персистенції та наявністю стенозу екстракраніальних судин

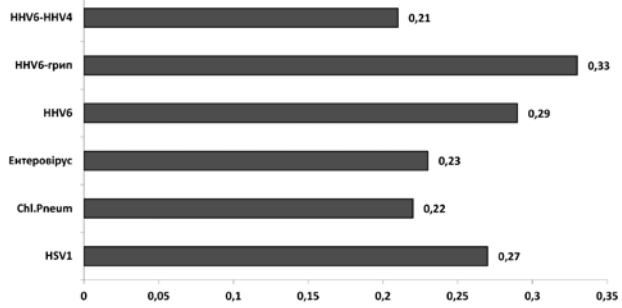

Рисунок 3 Коефіцієнти кореляції між наявністю вірусної персистенції та кількістю гемодинамічно позначених судинних стенозів

Таблиця 4 Кореляції між вірусом і тяжкістю NIHSS на першу добу

Вірус	r	p	Комбінації вірусів	r	p
HSV1	0,035	0,748	HSV1/HSV2	0,001	0,996
HSV2	0,011	0,922	HSV1/HSV2/ HHV6	0,117	0,275
HHV6	0,144	0,179	HHV6/Грип	0,148	0,167
HHV5	0,035	0,747	HHV6/HHV4	0,156	0,143
HHV4	0,026	0,808	HHV6/HHV5	0,026	0,807
Ентеровірус	0,056	0,604	HHV4/Грип	0,085	0,427
Уреаплазма	0,064	0,551	HSV1/Грип	0,041	0,703
ГРВІ	0,103	0,336	HSV2/Грип	0,041	0,705
Мікоплазма	0,075	0,485	HSV1/HSV2	0,001	0,996
Хламідії	0,105	0,327			
Токсоплазма	0,079	0,464			
Аденовірус	0,268	0,011			
Вірус грипу	0,137	0,201			

Відсоток зниження бала NIHSS на 7-му добу від'ємно корелював тією чи іншою мірою з наявністю вірусної інфекції, тобто персистенція певного типу вірусів або їх асоціацій погіршувала відновлення неврологічних функцій — див. рис. 4.

Найбільш негативно на відновленні неврологічних функцій на момент завершення гострішого періоду інсульту позначалась наявність герпесвірусів: HSV1, ассоціація HSV1,2 або HSV1/HSV2/HHV6.

Від'ємна кореляція відсотка зниження бала неврологічного дефіциту з наявністю певного типу вірусів спостерігалась і наприкінці гострого періоду на 21-у добу, хоча з меншими показниками коефіцієнта кореляції — див. рис. 5.

Таким чином, вивчення питомої ваги різних видів вірусної інфекції як герпетичної групи (за винятком VZV, який причетний переважно до розвитку васкулопатії при інсультах у молодому віці), так і інших: грипу, аденовірусів, вірусу гострої респіраторної

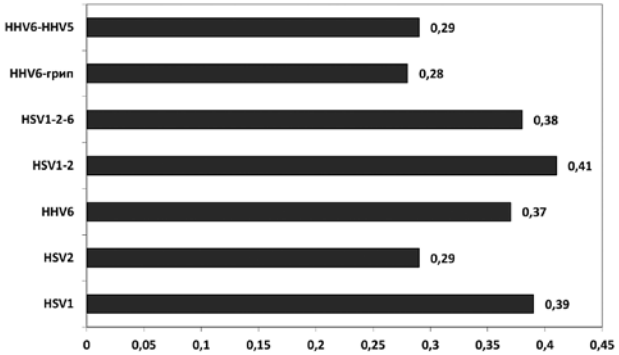

Рисунок 4 Абсолютна величина статистично значущого (p<0,05) коефіцієнта кореляції між наявністю вірусної персистенції та відсотком зниження балів NIHSS на 7-му добу

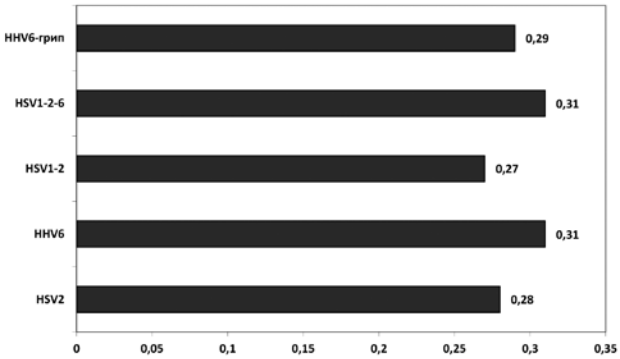

Рисунок 5 Абсолютна величина коефіцієнта кореляції (у разі його статистично значущої величини, p<0,05) між наявністю вірусної персистенції та відсотком зниження балів NIHSS на 21-у добу

інфекції, ентеровірусів а також деяких поширених інфекцій невірусного походження у хворих на ІІ з ознаками перенесеної гострої інфекції в анамнезі протягом 3 місяців до судинної катастрофи засвідчило, що в більше ніж половини хворих (57,3%) виявлявся HSV1 (51), більше ніж третина хворих — 38,2 та 32,6% відповідно мала ознаки персистенції HSV2 та HHV6. Слід зазначити, що практично в 90% хворих з ознаками персистенції виявлено поєднання двох різних вірусів, причому вірогідно частіше визначалась комбінація HSV1/HSV2.

Можливість активування атеросклеротичної бляшки гострою інфекцією, що може призводити до порушення її стабільності з наступними тромбозом, емболією та розвитком клінічних проявів ТІА або інсульту, залишається предметом активних дискусій, що розпочались уже давно [38].

У зв'язку із цим важливим завданням роботи було дослідження частоти атеросклеротичного стенотичного ураження судин головного мозку та їх ступеня. У більше ніж половини пацієнтів з інсультом та вірусною персистенцією (64,0%) було діагностовано стенози церебральних та прецеребральних судин, причому в 58% хворих до атеросклеротичного процесу були залучені два судинних басейни. Із числа хворих, в яких діагностовано стенотичне ураження судин, гемодинамічно позначений стеноз хоча б однієї судини мали 48 (63,2%) хворих або більше ніж половина (53,9%) випадків від загальної кількості хворих. Встановлено, що наявність стенозу, їх кількість та наявність гемодинамічно значущих стенозів корелювали з виявленою вірусною інфекцією або асоціацією вірусів, і сила цього зв'язку відрізнялась залежно від виду вірусної персистенції. Отримані дані, вочевидь, є свідченням не тільки зв'язку вірусної інфекції з активністю атеросклеротичного процесу у хворих, загострення якого призводило до виникнення ТІА-інсульту, але й, імовірно, відображують своєрідність впливу певного вірусного агента на перебіг церебрального атеросклерозу.

Існує точка зору про більшу тяжкість перебігу та гірші наслідки ішемічного інсульту, коли йому передує інфекція, у тому числі вірусна [23, 26, 27, 31, 41, 42]. Як засвідчив аналіз отриманих даних, відсоток зниження бала неврологічного дефіциту за NIHSS на 7-му та на 21-у добу (відносно значень на першу добу) від'ємно корелював із наявністю деяких вірусів та їх асоціацій: HSV1,2, HHV6/HHV, HHV6/вірус грипу, тобто наявність певних вірусів або їх асоціацій погіршувала регрес неврологічного дефіциту в гострому періоді інсульту.

Висновки

Найчастіше у хворих з ішемічним інсультом та клінічною маніфестацією персистуючої вірусної інфекції в анамнезі (протягом 1-90 діб до розвитку симптомів) виявлялись ДНК вірусів HSV1, HSV2, HHV4, HHV5, HHV6.

Наявність стенозу магістральних судин в екстракраніальному відділі, кількість стенозів і наявність гемодинамічно значущих стенозів корелювали з наявністю вірусної персистенції HHV6 та/або асоціації HHV6 та грипу.

Наявність HSV1, HSV2, HHV6 вірусів та/або їх асоціацій погіршує відновлення неврологічних функцій у динаміці гострого післяінсультного періоду.

Список використаної літератури

1. Абакумова Ю.В., Ардаматский Н.А. Морфологические, функциональные, инфекционные аспекты атерогенеза // Международный медицинский журнал. — 2000. — № 6. — С. 522-524.
2. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. — К.: Изд-во ООО «Космополис», 2003. — 120 с.
3. Гафуров Б.Г., Рахманова Ш.П. Некоторые клинико-патогенетические характеристики первого и повторного мозговых инсультов // Международный неврологический журнал. — 2011. — № 1 (39). — С. 59-62.
4. Гірина О.М. Імунопатогенетичні та ендокринні зміни при різних формах ішемічної хвороби серця в умовах вірусної інфекції і їх терапевтична корекція. Автореферат. — К., 1996.
5. Жукова Ю.В., Масычева В.И., Никитин Ю.П. Влияние острых респираторных вирусных инфекций на течение ишемической болезни сердца // Бюллетень Со РАМН. — 2008. — № 84 (132). — С. 56-59.
6. Практичний посібник з імуноферментного аналізу / Іванська Н.В., Кислих О.М., Максименок О.В. та ін. за ред. А.Л. Гураля та О.М. Співака. — К.: Діапрофмед, ДМП «Полімед», 2003. — 51 с.
7. Кузнецова С.М. Факторы риска и профилактика инсульта // Лікування та діагностика. — 1998. — № 3.
8. Ленева И.А., Фадеева Н.И., Федякина И.М. и др. Применение иммуноферментной индикации вирусспецифических антигенов в изучении нового противовирусного препарата арбидола // ХФЖ. — 1994. — № 9. — С. 4-8.

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 94

9. Лосева М.И., Масычева В.И., Бельцова А.И., Космачева Т.А. Опыт применения ридостина для лечения гриппа и ОРВИ // Материалы круглого стола «Применение ридостина для лечения вирусных и бактериальных инфекций и перспективы его использования при заболеваниях инфекционной природы». — Бердск, 1998. — 64-67с.
10. Мальцев Д.В. Герпесвірусні нейроінфекції людини. — К.: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Інститут імунології та алергології, 2013. — С. 366.
11. Маричев І.Л. Герпесвіруси 1 та 2 типу — поширеність та діагностика. — 2008. — № 3. — С. 18-21.
12. Яковлева Л.М., Перемот Я.О., Перемот С.Д., Смілянська М.В. [та ін.] Перспективність використання противірусних засобів у комплексній терапії хворих на гострий коронарний синдром з персистуючою герпесвірусною інфекцією / Л.М. Яковлева, Я.О. Перемот, С.Д. Перемот, М.В. Смілянська [та ін.] // Аналли Мечниковського інституту. — 2011. — № 4. — С. 293-297.
13. Ярулина Д.Р., Ильинская О.Н., Силкин Н.И., Салахов М.Х., Хайруллин Р.Н. Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы. В: Ученые записки Казанского государственного университета. — 2010. — Т. 152, кн.1. — С. 136-154.
14. Auer J., Berent R., Weber T., Eber B. Influenza Virus Infection, Infection Burden, and Atherosclerosis // Stroke. — 2002. — Vol. 33, N6. — P. 1454-1455.
15. Bobrychev Y.V., Andreeva E.R., Michailova L.A. et al. Correlation between lipid deposition, immuneinAamatory cell content and MNC class II expression in diffuse intimal thickening of the human aorta // Aterosclerosis. — 2011. — Vol. 219, № 1. — P. 171-83.
16. Breuer J., Pacou M., Gauthier A., Brown M.M. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK // Neurology. — 2014. — P. 206-212.
17. Chapman N., Huxley R., Anderson C. et al. Effects of a perindopril — based pressure — lowering regimen on the risk of reccurent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS Trail // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 116-121.
18. Chew G.T., Watts G.F. HSV-2 and atherosclerosis: adding to the alphabet soup of coronary risk in HIV infection // Aterosclerosis. — 2012 Aug. — 223 (2). — P. 278-279.
19. Elkind M.S.V., Ramakrishnan P., Moon Y.P., Boden-Albala B., Lui K.M., Spitalnik S.L., Rundek T., Sacco R.L., Paik M.C. Infectious Burden and Risk of Stroke: The Northern Manhattan Study // Arch. Neurol. — 2010 Jan. — 67 (1). — P. 33-38.
20. Finn A.F., Nakado M., Norula J., Kolodgie F.D., Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2010. — 30. — P. 1282-92.
21. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G., Dharam A. (eds.) Human herpesvirus HHV-6A, HHV-6B & HHV-7. In: Diagnosis and clinical management. — Elsevier Science, 2014.
22. Graham F.L., van der Eb A.J. A new technique for the assay of infectivity of humn adenovirus 5DNA // Virology. — 1973. — 52 (2). — P. 456-467.
23. Gomes E., Laures A., Balter J.M., Melon S., Diez B., de Ona M. Cytomegalovirus replication and «herpesvirus burden» as risk factor of cardiovascul77A ar events in the first year after real transplantation // Transplant. Proc. — 2005. — 37. — P. 3760-3763.
24. Grau A.J., Becher H., Ziegler C.M. et al. Periodontal disease as risk factor for ischemic stroke // Stroke. — 2004. — Vol. 35, N2. — P. 496-501.
25. Growther S.R. The Elisa quidebook Humana Press. — 2009. — XV. — 566p.
26. Hansson G.K. Inflamation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352, N16. — P. 1685-1695.
27. Hedley C., Emsley A., Hopkins S.J. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging // Lancet. — 2008. — Vol. 7.
28. Hennerici M.G. The unstable plaque // Cerebrovasc. Dis. — 2004. — Vol. 17 (Suppl. 3). — P. 17-22.
29. Hosseinipour M.C., Smith N.H., Simpson E.P., Greenberg S.B., Armstrong R.M., WhIte A.C. Middle Cerebral Artery Vasculitis and Stroke After Varicella in a Young Adult // Southern Medical Jornal. — 1998. — Vol. 91, No 11. — P. 1070-1072.
30. Hug A., Dalpke A., Wieczorec N., Giese N., Lorenz A., Auffarth G. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection // Stroke. — 2009. — 40 (10). — P. 3226-3232.
31. Isadi M., Fazel M., Saadat S.H., Nasseri M.H., Ghasemi M. et al. Cytomegalovirus localization in atherosclerosis plaques is associated with acute coronary syndromes: report of 105 patients // Methodist Debakey Cardiovasc. J. — 2012 Apr. — Jun. — 8 (2). — P. 42-46.
32. Ji Y.N., An L., Zhan P., Chen X.H. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease risk: a meta-analysis // Mol. Biol. Rep. — 2012 Jun. — 39 (6). — P. 6537-6546.
33. Kutleza M., Tešović G., Knezović I., Miše B., Višković K., Barišić N. Ischemic stroke associated with adenoviral infection in a 4-year-old boy // Wien. Klin. Wochenschr. — 2009. — 121. — P. 776-779. DOI 10.1007/s00508-009-1286-4.
34. Macko R.F., Ameriso S.F., Gruber A. et al. Impairments of the protein C system and fibrinolysis in infection-associated stroke // Stroke. — 1996. — Vol. 27. — P. 2005-2011.
35. Jensen M.B., MD et al. Разделение между инсультом и инфекционной болезнью: инфекционные болезни, приводящие к инсульту и инфекции, осложняющие інсульт // Current Neurology and Neuroscience Reports. — 2009. — 9. — P. 28-34.
36. Montalescot G., Sechtem U. Stable Coronary Artery Disease (Management of) // ESC Clinical Practice Guidelines. — 2013.
37. Nagel M.A., Cohrs R.J., Mahelingam R., Wellish M.C., Forgani B. et al. The varicella zoster virus vasculopathyes: clinical, CSF, imaging, and virologic features // Neurology. — 2008. — 70. — P. 853-860.70/11/853[pii];10.1212/01.wnl.0000304747.38502.e8
38. Nagel M.A., Traktinskij Y., Azarkh et al. Varicella zoster virus vasculopathyes. Analysis of virus-infected arteries // Neurology. — 2011 July. — 26. — P. 364-370.
39. Nagel M.A., Choe A., Khmeleva N., Overton L., Rempel A., Wyborny A., Traktinskiy I., Gilden D. Search for varicella zoster virus and herpes simplex virus-1 in normal human cerebral arteries // J. Neurovirol. — 2013. — 19 (2). — P. 181-5.
40. Nagel M.A., Gilden D. The Relationship Between Herpes Zoster and Stroke // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2015. DOI 10.1007/s11910-015-0534-4.
41. Niessner A., Sato K., Chaikof E.L., Colmegna I., Goronzy J.J., Weyand C.M. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha // Circulation. — 2006. — 114. — P. 2482-89.

42. O'Connor S., Tayor C., Cambell L.A., et al. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 7, N5. — P. 780-788.
43. The Osaka Declaration Health, Economics and Politcal Action: Stemming the Global Tide of Cardiovascular Disease. The 4th International Heart Health Conference. — Osaka, Japan, 2001. — P. 11-38.
44. Paganini-Hill A., Lozano E., Fischberg G. et al. Infection and risk of ischemic stroke differences among stroke subtypes // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 452-457.
45. Palasik W., Fiszer U., Lechowicz W., Czartoryska B., Krzesiewicz M., Lugowska A. Assessment of relations between clinical outcome of ischemic stroke and activity of infl ammatory processes in the acute phase based on examination of selected parameters // Eur. Neurol. — 2005. — 53. — P. 188-93.
46. Puskas L.G., Tizlavicz L., Razga Z. et al. Detection of nanobacteria-like particles in human atherosclerosis plaques // Acta Biol. Hung. — 2005. — Vol. 56, N 3-4. — P. 233-245.
47. Span A.M., Dam-Mieras V., Mullers W., Endert J., Muller A., and Bruggeman C. The effect of virus infection on the adherence of leukocytes or platelets to endothelial cells // Eur. J. Clin. invest. — 2001. — № 21. — P. 331-333.
48. Sreenivasan N., Basit S., Wohlfahrt J., Pasternak B., Munch N.N., Nielsen L.P., Melbye M. The Short- and Long-Term Risk of Stroke after Herpes Zoster-A Nationwide Population-Based Cohort Study. — 2013 July. — Vol. 8 (Issue 7). — e69156.
49. Stacey L.K., Lemon S.M., Najafi M. The Infectious Etiology of Chronic Disease: Defining the Relationship, Enhancing the Reserch, and Mitigating the Effects. — Waschington, D.C.: The National Academic Press, 2004. — 215c.
50. Stassen F.R., Vainas T., Cathrien A. Bruggeman Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis // Pharmacol. Reports. — 2008. — Vol. 60. — P. 85-92.
51. Virok D., Kis Z., Kari L. Chlamydophila pneumoniae and cytomegalovirus in atherosclerotic carotid plaques-combined presence and possible interactions // Acta Microbiol. Immunol. Hung. — 2006. — 53 (1). — P. 35-50.
52. Yasuda C., Okada K., Ohnari N., Akamatsu N., Tsuji S. Cerebral infarction and intracranial aneurysm related to the reactivation of varicella zoster virus in a Japanese acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patient // Rinsho Shinkeigaku. — 2013. — 53 (9). — P. 701-5.

Надійшла до редакції 04.07.2018 року

CLINICAL-NEUROLOGICAL CORRELATIONS IN PATIENTS WITH A STROKE AND VARIOUS TYPES OF MANIFESTED VIRAL INFECTION IN HISTORY

N.S. Turchuna, T.M. Tscherenko

Abstract

The purpose of the work was to study the structure of viral and nonviral infection in patients with ischemic stroke, as well as the relationship between neurological recovery and severity of cerebral atherosclerosis, depending on the type of infectious agent.

Research results. The average period from the clinical manifestation of the infection to the development of stroke in patients with viral persistence was 11.8±2.5 days (from 1 day to 90 days). Up to 7 days 32 (36.0%) — patients, from 7 days to 14 days inclusive — 44 (49.4%), more than 14 days — 13 (14.6%).

Between the term of the viral manifestation and the severity of the acute cerebrovascular accident, there was a weak but authentic feedback (r=0.237, p=0.025).

HSV1 (51) was detected most often in the acute period of stroke in 57% of patients (p<0.05). The persistence of HSV2 and HHV6 was 38.2% and 32.6% respectively. A combination of two different HSV2 and HHV6 viruses was observed in 84 (89.9%) patients.

The combination of HSV1/HSV2 is most commonly observed (in 29 (32.6%) patients, p<0.05).

Correlation coefficients between the presence of certain types of viruses, the number of stenoses, and the number of hemodynamically labeled stenoses ranged from 0.19 with ARI to 0.33 in the case of a combination of HHV6.

There was no detectable association between the severity of the neurological deficiency on the first day after the stroke and the type of viral infection or its combination except for adV (r=0.27, p=0.01).

The reduction in the NIHSS score in the 7th and 21st day negatively correlated with the presence of some viruses and their combinations, in particular herpesviruses or their associations HSV1, HSV1,2; HSV1,2/HHV6.

Summary. The DNA of the HSV1, HSV2, HHV6, HHV4, HHV5 was most often in patients with ischemic stroke and a clinical manifestation of persistent viral infection in history (within 1-90 days before the development of symptoms).

The presence of major vessels stenosis in the extracranial unit, the number of stenoses, and the presence of hemodynamically significant stenoses correlated with the presence of viral persistence of HHV6 and/or the association of HHV6 and influenza.

The presence of HSV1, HSV2, HHV6 viruses and/or their associations worsens the restoration of neurological functions in the dynamics of the acute post-ischemic period.

Keywords: ischemic stroke, HSV1, HSV2, HHV6, restoration of neurological functions.

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 94