

## КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ ТА УЗДГ КОРЕЛЯЦІЇ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІНСУЛЬТУ У ХВОРИХ З РІЗНИМИ ВИДАМИ МАНІФЕСТНОЇ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В АНАМНЕЗІ

Турчина Н.С., Черенько Т.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна  
tcherenko@ukr.net

Рецензенти: проф. Мяловицька О.А., проф. Рибалко С.Л.

**Актуальність.** Хоча факт асоціації інфекцій та атеросклерозу на сьогодні доведений, але в патогенезі залишається багато нез'ясованого. Недостатньо висвітлені питання щодо ролі та питомої ваги певних видів вірусної інфекції у реалізації та прискоренні атеросклеротичного процесу. Практично нічого не відомо про вплив вірусу герпесу людини 6, 7 та 8 типів. Досі нез'ясований проміжок часу між ознаками клінічної маніфестації вірусної інфекції та розвитком ішемічного інсульту. Не вивчено питання про відновлення неврологічних функцій після інсульту, залежно від виду вірусної персистенції.

**Мета:** вивчення структури вірусної і поширеної невірусної інфекції у хворих з ішемічним інсультом, а також ступеня неврологічного відновлення, церебрального атеросклерозу за різних видів вірусної персистенції.

**Матеріали та методи.** В дослідження увійшло 89 хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу 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 в середньому віці  $62,08 \pm 1,29$  років (від 36 до 92 років). У 61 (68,5 %) хворих визначено ішемічний інсульт, у 28 (31,5 %) діагностовано транзиторні ішемічні атаки. Діагноз верифікувався за допомогою магнітно-резонансної томографії, тяжкість неврологічного статусу оцінювалась за шкалою *NIHSS* (*National Institute of Health Stroke Scale*) в 1, 7 та 21 добу. Сироватка крові хворих досліджувалась на наявність ДНК вірусів простого герпесу (HSV), герпесу людини (HHV), грипу, аденовірусів, ентеровірусів, вірусів гострої респіраторної інфекції, а також поширених невірусних інфекцій: мікоплазми, уроплазми, токсоплазми, хламідій. Застосовувались метод поліцитомеразної ланцюгової реакції для визначення ДНК вірусів із сироватки крові та метод визначення вірусних антигенів в культурі клітин за допомогою імуоферментного аналізу. Ступінь атеросклеротичного ураження судин визначалась за даними дуплексного сканування брахіоцефальних артерій. Для статистичної обробки результатів використовували пакет *IBM SPSS Statistics 22*.

**Результати.** 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,  $p < 0,05$ . Між терміном вірусної маніфестації і тяжкістю порушення мозкового кровообігу існував слабкий, проте достовірний, зворотній зв'язок ( $r = -0,237$ ,  $p = 0,025$ ). Не виявлено достовірного зв'язку між тяжкістю неврологічного дефіциту на першу добу після інсульту та типом вірусної інфекції або її комбінації, за виключенням аденовірусу ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,01$ ). Відсоток зниження балу *NIHSS* на 7 та 21 добу від'ємно корелював з наявністю деяких вірусів та їх поєднань, зокрема герпесвірусів або їх асоціацій HSV1, HSV1,2; HSV1,2-HHV6. Коефіцієнти кореляції між наявністю певних типів вірусів, кількістю стенозів та кількістю гемодинамічно позначених стенозів коливались від 0,19 при гострій респіраторній вірусній інфекції до 0,33 у разі поєднання HHV6-грипу.

**Висновки.** Найчастіше в хворих з ішемічним інсультом та клінічною маніфестацією персистуючої вірусної інфекції в анамнезі (протягом 1–90 днів до розвитку симптомів) виявлялись ДНК вірусів HSV1, HSV2, HHV4, HHV5, HHV6. Наявність стенозу магістральних судин в екстракраніальному відділі, кількість стенозів та наявність гемодинамічно значимих 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 в динаміці гострого післяінсультного періоду.

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

**Актуальність.** Причини дестабілізації атеросклеротичної бляшки, що призводять до виникнення таких гострих церебральних клінічних проявів атеросклерозу (АС), як ішемічний інсульт, до кінця невідомі та активно дискутуються серед вчених [16].

Відбулася зміна парадигми, в результаті якої припинила існування теорія, за якою АС – наслідок порушення метаболізму холестерину, та затверджується нова – про запальну природу захворювання [25]. Джерелом такого запалення може слугувати інфекція [29]. Передбачення про асоціацію інфекцій та АС має під собою раціональну основу, оскільки, відомо, що

процес розвитку атеросклеротичних змін судинної стінки включає в себе хронічне повільно перебігаюче запалення [22]. Здатність хронічних інфекцій викликати запалення в тканинах може бути причиною прогресування атеросклеротичних бляшок [1, 2, 3].

На сьогодні в літературі описані та систематизовані майже 250 чинників ризику АС [32]. 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” [39]. Згідно з гіпотезою “інфекційної накладки”, атеросклеротичні зміни можуть формуватися при умовах одночасної персистенції декількох інфекцій в пацієнтів зі зниженою імунореактивністю, наявною генетичною передумовленістю та іншими факторами ризику (ФР), і саме поєднання інфекцій ймовірніше асоціюється із ризиком виникнення інсульту [18].

На сьогодні факт асоціації інфекцій та АС можна вважати доведеним, хоча в патогенезі залишається багато нез’ясованого [13]. 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 даними [34, 45]. Найчастіше неврологічні симптоми інсульту виникали протягом від одного дня до 1 місяця після вірусу вітряної віспи (VZV) [34, 45]. Є дані, що підвищення ризику інсульту після оперізуючого герпесу (HZ) найчастіше спостерігається через 3 місяці [35, 36]. Більш довгий проміжок спостерігався тільки в людей, які перенесли HZ в молодому віці [45]. Аналіз 30 випадків гострого порушення мозкового кровообігу, асоційованого з HZ, свідчить про появу неврологічних симптомів інсульту протягом 2,5 місяців після висипки [35, 44]. Найбільш небезпечним вважався ризик інсульту через 4 тижні [1], через 5–12 тижнів [1, 42], через 13–26 тижнів [1, 23]. Зазначають, що у 55 % осіб, що приймали протівірусну терапію при HZ, ризик виникнення інсульту знижувався, порівняно з нелікованими хворими [37].

Зв’язок між інфекцією та розвитком інсульту досліджується на різних етапах розвитку цереброваскулярної патології. Повідомляється про вплив інфекції та запального процесу на підтип інсульту у хворих на ішемічний інсульт (ІІ) внаслідок ураження великих церебральних артерій та кардіогенної емболії, особливо в пацієнтів без судинних факторів ризику [9, 10]. Зазначається, що атеротромботичний та кардіоемболічний інсульти з високою частотою виникають у пацієнтів, які перенесли інфекції дихальних шляхів [7, 11, 18, 28, 43].

На сьогодні факт асоціації інфекцій та АС можна вважати доведеним, хоча в механізмі патогенезу залишається багато неясного [12]. Великого значення в розвитку “інфекційного” направлення в дослідженні проблеми інсульту відіграло накопичення даних про АС, як хронічний запальний процес, ініціатором якого є ушкодження судин, що викликається різними факторами: від артеріальної гіпертензії та куріння, до гіпергомоцистемії та інфекційних патогенів [3, 5, 46, 47]. Розповсюджена гіпотеза хронічного ураження ендотелію на тлі бактеріальної та вірусної інфекції, гомотестемії, дії вільних радикалів, зниження рівня закису азоту та деяких інших

факторів. Скоріше за все, ці фактори, що ведуть до атеросклеротичного процесу, взаємопов’язані та є ланками одного ланцюга [15].

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 активно перебігаючою герпесвірусною інфекцією, як в пацієнтів з послабленим, так і нормальним імунітетом [19, 33, 49]. Водночас питання щодо ролі певних видів вірусної інфекції у реалізації та прискоренні атеросклеротичного процесу недостатньо висвітлені в літературі [14, 20, 25]. Практично нічого не відомо про вплив HHV 6,7 та 8-го типів на патогенез АС [20]. Напроти, цитомегаловірус (CMV) частіше виявляється в ділянках з АС, порівняно з контрольними: 40 % проти 4 %, відповідно. Також при дослідженні 33 зразків тканини аорти методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (причому 10 з них з гістологічними ознаками АС) HSV 1 типу достовірно частіше виявлявся у групі саме із гістологічними ознаками АС, порівняно із зразками аорти без таких (80 % проти 13 %, відповідно) [44]. В інших випадках не знайшли кореляції між наявністю ДНК CMV інфекції та структурою атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. CMV було виявлено лише в половині зразків артерій [48]. Відносно недавно описана асоціація між інсультом та аденовірусною інфекцією [30]. Зазначається про асоціацію стенозуючих ушкоджень артерій з наявністю аденовірусної інфекції [30]. Ризик первинного інсульту значно вище після гострої інфекції – протягом перших 3 днів, та залишається значно підвищеним протягом 3 місяців [14].

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.

**Мета:** вивчення структури вірусної і невірусної інфекції у хворих з ішемічним інсультом і клінічною маніфестацією в анамнезі, а також зв’язку між неврологічним відновленням і ступенем церебрального атеросклерозу, залежно від виду інфекційного агента.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота виконувалась в період з 2011–2016 рр. на базах неврологічних відділень Олександрівської та міської клінічної лікарні № 4. В дослідження увійшло 89 хворих із 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 в середньому

віці  $62,08 \pm 1,29$  років (від 36 років до 92 років). У 61 (68,5 %) хворих визначено ішемічний інсульт, у 28 (31,5 %) діагностовано транзиторні ішемічні атаки (ТІА).

Діагноз інсульт підтверджувався 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 та 2 типів (HSV1, HSV2); герпесу людини 4, 5, 6 (HHV4 – Епштейна-Барр вірус, HHV5-CMV, HHV6); вірусу грипу, аденовірусів, ентеровірусів, вірусів гострої респіраторної інфекції, а також мікоплазми, уроплазми, токсоплазми, хламідій

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

Всім хворим проводилось ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) брахіоцефальних артерій на апараті *Medison ACCUVIX V10* сфазованим датчиком 2–4 МГц, для визначення ступеня стенозу, товщини комплексу “інтима-медіа” у внутрішніх сонних (ВСА) та загальній сонній артеріях (ЗСА), середній мозковій (СМА), передній мозковій (ПМА) та задній мозковій артеріях (ЗМА), хребетних (ХА) та базилярній. Визначали патогенетичний підтип інсульту, користуючись TOAST критеріями [17]. Статистична обробка отриманих результатів виконувалась з використанням описової статистики, параметричних (t-критерій Стьюдента) та непараметричних (U-критерій Манна-Уїтні) методів порівняння середніх значень змінних, залежно від їх типу. Порівняльну оцінку відношення частин змінних, відображених в номінальній чи ординарній шкалах, проводили за допомогою  $\chi^2$ -теста 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 22*.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

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

З 89 хворих на II та ТІА у 54 (64 %) хворих ураження було у каротидному басейні, в 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 – вертебрально-базиллярного басейну (ВББ),  $p = 0,042$  (табл. 1).

Тяжкість неврологічного дефіциту за *NIHSS* знаходилась у межах від 3 до 15 балів, в середньому становила  $9,42 \pm 0,26$  балів.

Середній термін клінічної маніфестації у хворих із вірусною персистенцією складав  $11,8 \pm 1,5$  доби (від 1 доби до 90 діб). До 7 діб – 32 (36,0 %) хворих, від 7 діб до 14 діб включно – 44 (49,4 %) осіб, понад 14 діб – 13 (14,6 %) хворих (рис. 1).

Між терміном вірусної маніфестації і тяжкістю ГПМК існував слабкий, проте достовірний, зворотній зв'язок:  $r = -0,237$ ,  $p = 0,025$ .

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

Слід зазначити, що у 84 (94,3 %) хворих відмічалася комбінація двох різних вірусів, а у 6 (6,7 %) хворих – трьох (HSV 1/ HSV 2/ HHV6). Учасниками комбінації з двох вірусів були HSV 1 – у 38 (45,2 %) хворих, вірус грипу – у 34 (40,5 %), HHV6 – у 34 (40,5 %). Найчастіше спостерігалася комбінація HSV 1/ HSV2 – у 29 (32,6 %) хворих, всі  $p < 0,05$  (табл. 3).

У 62 пацієнтів (63,4 %) при шпіталізації до відділення з ознаками вірусної персистенції в анамнезі було діагностовано стенотичні ураження судин головного мозку. Причому, більше ніж у половині випадків – 38 (57,9 %) – визначалось ураження двох судинних басейнів. У 12 хворих (21,1 %) – одного судинного басейну, у 11 (19,3 %) хворих виявлялось ураження трьох басейнів, у 1 (1,8 %) – чотирьох.

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

З пацієнтів зі стенозуванням судин більше половини (56,5 %) складали хворі, серед яких гемодина-

Таблиця 1

Частота ураження різних судинних басейнів залежно від характеру гострої судинної катастрофи

Басейн ураження	Інсульт		ТІА		Всього	
	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+Л СМА	2	3,3	0	0,0	2	2,2
Всього	61	100,0	28	100,0	89	100,0

мічно позначений стеноз виявлявся хоча б в одній судині.

Встановлено, що наявність стенозу достовірно корелювала з певними типами вірусів або їх асоціаціями (рис. 2–5).

Коефіцієнти кореляції між наявністю певних типів вірусів та кількістю стенозів коливались від 0,19 при ГРВІ до 0,25 у разі поєднання ННВ6/грип.

Виявлені також кореляції між певними видами вірусів та кількістю гемодинамічно позначених стенозів (рис. 3).

Нами не виявлено достовірного зв'язку між тяжкістю неврологічного дефіциту на першу добу після інсульту та типом вірусної інфекції або її комбінації, за виключенням аденовірусів:  $r = -0,268$ ,  $p = 0,011$  (табл. 4).

Динаміка неврологічного дефіциту була позитивною у 86,4% хворих. Середнє зниження балів за *NIHSS* на 7 добу склало  $17,9 \pm 1,1$  % (максимум 36,4 %), та коливалось від 6 до 14 балів, в середньому  $8,8 \pm 0,22$  бали.

Відсоток зниження балу *NIHSS* на 7 добу від'ємно корелював тією чи іншою мірою з наявністю вірусної інфекції, тобто персистенція певного типу вірусів або їх асоціацій погіршувала відновлення неврологічних функцій (рис. 4).

Найнегативніше на відновленні неврологічних функцій на момент завершення гострого періоду інсульту позначалась наявність герпесвірусів: HSV1, асоціація HSV1-2 або HSV1/HSV2/ННВ6.

Від'ємна кореляція відсотку зниження балу неврологічного дефіциту з наявністю певного типу вірусів спостерігалась і в кінці гострого періоду на 21 добу, хоча з меншими показниками коефіцієнта кореляції (рис. 5).

Таким чином, вивчення питомої ваги різних видів вірусної інфекції, як герпетичної групи (за виключенням вірусу вітряної віспи VZV, який причетний переважно до розвитку васкулопатії при інсультах в молодому віці), так і інших: грипу, аденовірусів, вірусу гострої респіраторної інфекції, ентеровірусів, а також деяких розповсюджених інфекцій невірусного походження у хворих на ішемічний інсульт з ознаками перенесеної гострої інфекції в анамнезі про-

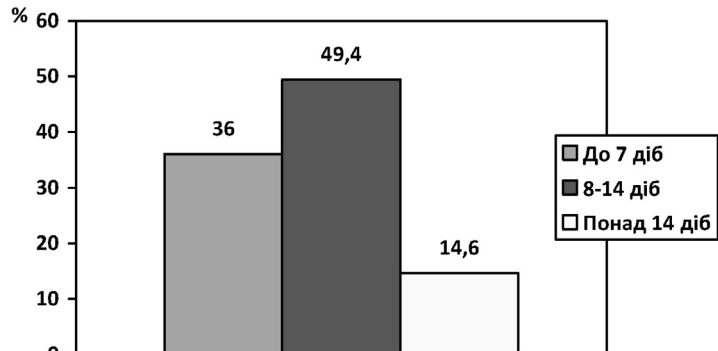


Рис. 1. Розподіл хворих за терміном вірусної маніфестації до виникнення судинної події.

Таблиця 2

Частота виявлення ДНК різних видів вірусної інфекції та інших інфекційних агентів у хворих з ішемічним інсультом

Вірус	Абс.	%
HSV 1	51	57,3
HSV 2	34	38,2
ННВ6	29	32,6
ННВ4	25	28,1
ННВ5	21	23,6
Грип	17	19,1
Мікоплазма	15	16,9
Уроплазма	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.	%
HSV 1/ HSV 2	29	32,6
ННВ6/Грип	13	14,6
ННВ6 ННВ4	11	12,4
ННВ6/ ННВ5	10	11,2
HSV1/Грип	9	10,1
ННВ4/Грип	7	7,9
HSV2/Грип	5	5,6

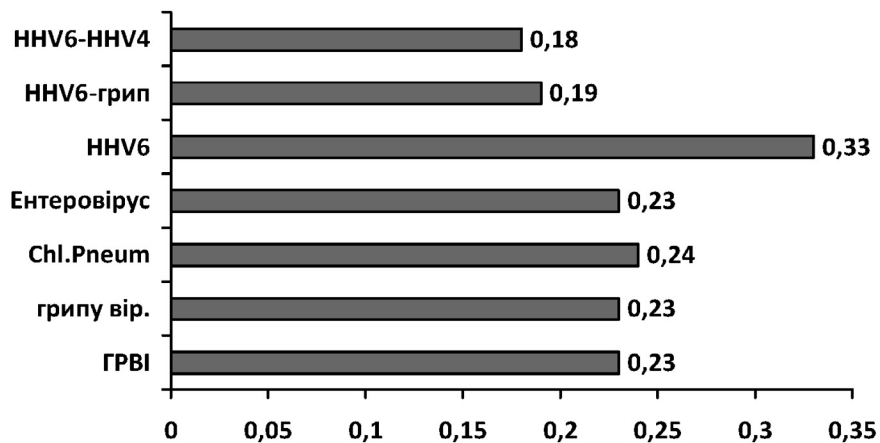


Рис. 2. Коефіцієнти кореляції між наявністю вірусної персистенції та наявністю стенозу екстракраніальних судин

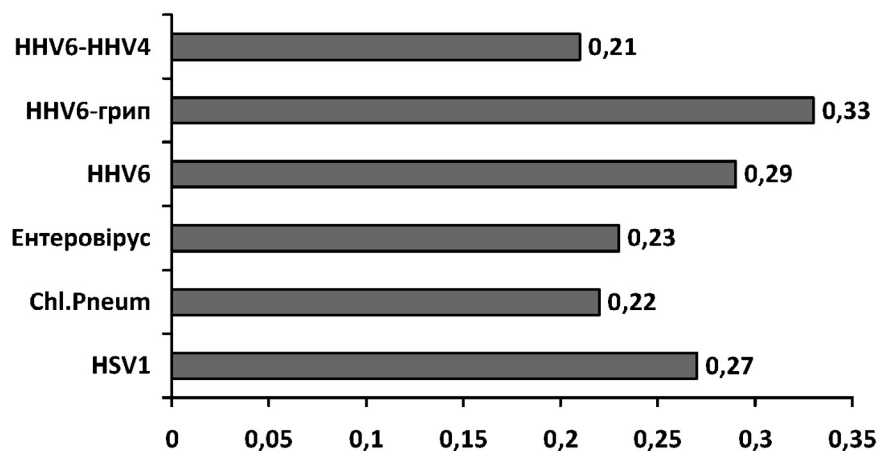


Рис. 3. Коефіцієнти кореляції між наявністю вірусної персистенції та кількістю гемодинамічно позначених судинних стенозів.

Таблиця 4

## Кореляції між вірусом і тяжкістю NIHSS в першу добу після інсульту

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
уроплазма	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			
грипу вірус	0,137	0,201			

тягом 3 місяців до судинної катастрофи, засвідчило достатньо часту наявність ДНК герпесвірусів. У більше половини хворих (57,3 %) – це був HSV1, а більше ніж у третини хворих ознаки персистенції HSV2 та HHV6. Слід зазначити, що у 90 % хворих з ознаками персистенції виявлено поєднання двох різних вірусів, причому достовірно 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 вже давно [38]. У більше ніж половини пацієнтів з інсультом та вірусною персистенцією (64,0 %) нами було діагносто-

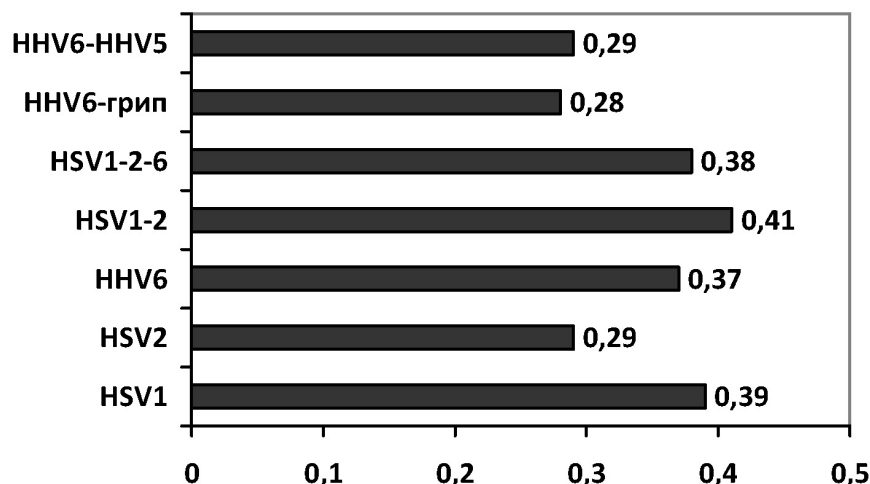


Рис. 4. Абсолютна величина статистично значимого ( $p < 0,05$ ) коефіцієнта кореляції між наявністю вірусної персистенції та відсотком зниження балів *NIHSS* на 7 добу.

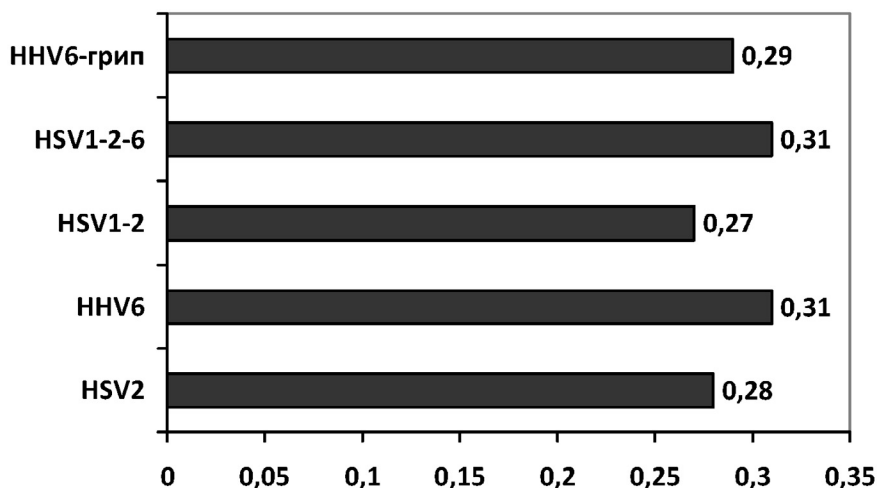


Рис. 5. Абсолютна величина коефіцієнта кореляції (у разі його статистично значимої величини,  $p < 0,05$ ) між наявністю вірусної персистенції та відсотком зниження балів *NIHSS* на 21 добу.

вано стенози церебральних та прецеребральних судин. Причому у 58 % хворих до атеросклеротичного процесу були залучені два судинних басейни. З числа хворих, у яких діагностовано стенотичне ураження судин, гемодинамічно позначений стеноз хоча б однієї судини мали 48 (63,2 %) хворих, або більше половини (53,9 %) випадків від загальної кількості хворих. Встановлено, що наявність стенозу, їх кількість та наявність гемодинамічно значимих 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 ймовірно відображують своєрідність впливу певного вірусного агенту на перебіг церебрального атеросклерозу.

Існує точка зору про більшу тяжкість перебігу та гірші наслідки ішемічного інсульту, коли йому передувала інфекція, в тому числі вірусна [23, 26, 27, 31, 41, 42]. Як засвідчив аналіз отриманих даних, відсоток зниження балу неврологічного дефіциту за *NIHSS* на 7 добу та на 21 (відносно до значень на першу добу) від'ємно корелював з наявністю деяких вірусів та їх асоціацій: HSV1,2; HHV6-HHV5; HHV6-вірус грипу. Це означає, що наявність певних вірусів або їх асоціацій погіршувала регрес неврологічного дефіциту в гострому періоді інсульту.

## ВИСНОВКИ

Найчастіше в 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 значимих стенозів корелювали з наявністю вірусної персистенції HHV6 та/або асоціації HHV6 та грипу.

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

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## ЛІТЕРАТУРА

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 клинкопатогенетические 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: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.11 / НМУ ім. О.О. Богомольця. – К., 1995. – 46 с.
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., Максименко О.В. та ін. / Під ред. А.Л. Гуралія та О.М. Співака. – К.: Діапроф-мед ДМП Полімед. – 2003. – 51 с.
7. Кузнецова С.М. Факторы риска и профилактика инсульта // *Лікування та діагностика*. – 1998. – № 3. – С. 22-27.
8. Ленева И.А., Фадеева Н.И., Федякина И.М. и др. Применение иммуноферментной индикации вирусспецифических антигенов в изучении нового противирусного препарата арбидола. – *ХФЖ*. – 1994. – № 9. – С. 4-8.
9. Лосева М.И., Масычева В.И., Бельцова А.И., Космачёва 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. – С. 64-67.
10. Мальцев Д.В. Герпесвірусні нейроінфекції людини. – К.: ЦУЛ, 2013. – 366 с.
11. Маричев І.Л. Герпесвіруси 1 та 2 типу – поширеність та діагностика. – *Лабораторна діагностика*. – 2008. – № 3. – С. 18-21.
12. Яковлева Л.М., Перемот Я.О., Перемот С.Д. та ін. Перспективність використання противірусних засобів у комплексній терапії хворих на гострий коронарний синдром з персистуючою герпесвірусною інфекцією // *Аналлі Мечниковського інституту*. – 2011. – № 4. – С. 293-297.
13. Ярулина Д.Р., Ильинская О.Н., Силкин Н.И. и др. Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы // *Учёные 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, No. 6. – P.1454-1455.
15. Bobrychev Y.V., Andreeva E.R., Michailova L.A. et al. Correlation between lipid deposition, immune in Amatory cell content and MNC class II expression in diffuse intimal thickening of the human aorta // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219. – No. 1. – P.171-183.
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. – Vol. 82, No. 3. – P. 206-212.
17. Chapman N., Huxley R., Anderson C. et al. Effects of a perindopril – based pressure – lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS Trial // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 116-121.
18. Elkind M.S.V., Ramakrishnan P., Moon Y.P. et al. Infectious Burden and Risk of Stroke: The Northern Manhattan Study // *Arch Neurol*. 2010. – Vol. 67, No. 1. – P. 33-38.
19. Finn A.F., Nakado M., Norula J. et al. Concert of vulnerable/unstable plaque // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2010. – Vol. 30. – P. 1282-1292.
20. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G., Dharam A. Human herpesvirus HHV-6A, HHV-6B & HHV-7: Diagnosis and clinical management. Elsevier Science, 2014.
21. Graham F.L., van der Eb A.J. A new technique for the assay of infectivity of humn adenovirus 5DNA // *Virology*. – 1973. – Vol. 52, No. 2. – P. 456-467.
22. Gomes E., Laures A., Balter JM. et al. Cytomegalovirus replication and “herpesvirus burden” as risk factor of cardiovascular events in the first year after renal transplantation // *Transplant Proc*. 2005. – Vol. 37, No. 9. – P. 3760-3763.
23. Grau A. J., Becher H., Ziegler C.M. et al. Periodontal disease as risk factor for ischemic stroke // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35, No. 2. – P. 496-501.
24. Growther S.R. The Elisa guidebook Humana Press. – 2009. – XV. – 566 p.
25. Hansson G. K., Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease // *N. Engl. J. Med*. – 2005. – Vol. 352, No. 16. – P.1685-1695.
26. Emsley H.C., Hopkins S.J. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging // *Lancet Neurol*. – 2008. – Vol. 7, No. 4. – P. 341-353.

27. Hennerici M.G. The unstable plaque // *Cerebrovasc Dis.* – 2004. – Vol. 17, Suppl 3. – P. 17-22.
28. Hosseinipour M.C., Smith N.H., Simpson E.P. Middle Cerebral Artery Vasculitis and Stroke After Varicella in a Young Adult // *Southern Medical Journal.* 1998. – Vol. 91, No.11. – P. 1070-1072.
29. Hug A., Dalpke A., Wiczorec N. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, No. 10. – P. 3226-3232.
30. Kutleza M., Тельовић G., Кнезовић I. et al. Ischemic stroke associated with adenoviral infection in a 4-year-old boy // *Wien Klin Wochenschr.* – 2009. – Vol. 121, No. 23-24. – P. 776-779.
31. 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, No. 11. – P. 2005-2011.
32. Manousakis G., Jensen M.B., Chacon M.R., et al. The interface between stroke and infectious disease: infectious diseases leading to stroke and infections complicating stroke // *Current Neurology and Neuroscience Reports.* – 2009. Vol. 9, No. 1. – P. 28-34.
33. Montalescot G., Sechtem U. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34, No. 38. – P. 2949-3003.
34. Nagel M.A., Cohrs R.J., Mahalingam R. et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features // *Neurology.* – 2008. Vol. 70, No. 11. – P. 853-860.
35. Nagel M.A., Traktinskij Y., Azarkh et al. Varicella zoster virus vasculopathies. Analysis of virus-infected arteries // *Neurology.* – 2011. – Vol. 77, No. 4. – P. 364-370.
36. Nagel M.A., Choe A., Khmeleva N. et al. Search for varicella zoster virus and herpes simplex virus-1 in normal human cerebral arteries // *J. Neurovirol.* – 2013. – Vol. 19, No. 2. – P. 181-185.
37. Nagel M.A., Gilden D. The Relationship Between Herpes Zoster and Stroke // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2015. – Vol. 15, No. 4. – P. 16.
38. Niessner A., Sato K., Chaikof E.L. et al. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, No. 23. – P. 2482-2489.
39. O'Connor S., Taylor C., Cambell L.A. et al. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective // *Emerg. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 7, No. 5. – P. 780-788.
40. PCR:DIOS Essential techniques / Ed. S. Burke. – New York: John Wiley @ Sons, 1996. – 153 p.
41. Paganini-Hill A., Lozano E., Fischberg G. et al. Infection and risk of ischemic stroke differences among stroke subtypes // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, No. 2. – P. 452-457.
42. Palasik W., Fiszer U., Lechowicz W. et al. Assessment of relations between clinical outcome of ischemic stroke and activity of inflammatory processes in the acute phase based on examination of selected parameters // *Eur Neurol.* – 2005. – Vol. 53, No. 4. – P. 188-193.
43. Puskas L.G., Tizlavicz L., Razga Z. et al. Detection of nanobacteria-like particles in human atherosclerosis plaques // *Acta Biol. Hung.* – 2005. – Vol. 56, No. 3-4. – P. 233-245.
44. Span A.M., Dam-Mieras V., Mullers W. et al. The effect of virus infection on the adherence of leukocytes or platelets to endothelial cells // *Eur. J. Clin. invest.* – 1991. – Vol. 21, No. 3. – P. 331-333.
45. Sreenivasan N., Basit S., Wohlfahrt J. et al. The Short- and Long-Term Risk of Stroke after Herpes Zoster-A Nationwide Population-Based Cohort Study // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8, Issue 7. – e69156.
46. Stacey L.K., Lemon S.M., Najafi M. Editors The Infectious Etiology of Chronic Disease: Defining the Relationship, Enhancing the Research, and Mitigating the Effects. – Washington, D.C.: The National Academic Press, 2004. – 215 p.
47. Stassen F.R., Vainas T., Cathrien A. Bruggeman Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis // *Pharmacol. Reports.* – 2008. – Vol. 60, No. 1. – P. 85-92.
48. Virok D., Kis Z., Kari L. Chlamydomphila pneumoniae and cytomegalovirus in atherosclerotic carotid plaques-combined presence and possible interactions // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* – 2006. – Vol. 53, No. 1. – P. 35-50.
49. 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. – Vol. 53, No. 9. – P. 701-705.

Отримано 23.06.2017



## КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И УЗДГ КОРРЕЛЯЦИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ВИДАМИ МАНИФЕСТНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В АНАМНЕЗЕ

*Турчина Н.С., Черенько Т.М.*

*Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, Киев, Украина*

**Актуальность.** Хотя факт ассоциации инфекций и атеросклероза сегодня доказан, но в патогенезе остается много неясного. Недостаточно освещены вопросы о роли и удельном весе определенных видов вирусной инфекции в реализации и ускорении атеросклеротического процесса. Практически ничего не известно о влиянии вируса герпеса человека 6, 7 и 8 типов. До сих пор не выяснен промежуток времени между признаками клинической манифестации вирусной инфекции и развитием ишемического инсульта. Не изучен вопрос о восстановлении неврологических функций после инсульта в зависимости от вида вирусной персистенции.

**Цель:** изучение структуры вирусной и невирусной инфекции у больных с ишемическим инсультом, а также степени неврологического восстановления и атеросклеротического стенозирования церебральных сосудов при разных видах вирусного агента.

**Материалы и методы** В исследование вошло 89 больных с острым нарушением мозгового кровообращения по типу ишемии с анамнестическими клиническими проявлениями вирусной инфекции на протяжении 3 месяцев до сосудистой катастрофы. Среди больных было 39 (44,9 %) мужчин и 50 (55,1 %) женщин в среднем возрасте  $62,08 \pm 1,29$  года (от 36 до 92 лет). У 61 (68,5 %) больного выявлен ишемический инсульт, у 28 (31,5 %) диагностированы транзиторные ишемические атаки. Диагноз верифицировался при помощи магнитно-резонансной томографии, тяжесть неврологического статуса оценивалась по шкале *NIHSS* (*National Institute of Health Stroke Scale*) в 1, 7 и 21 сутки. Сыворотка крови больных исследовалась на наличие ДНК вирусов простого герпеса (HSV), герпеса человека (HHV), гриппа, аденовирусов, энтеровирусов, вирусов острой респираторной инфекции, а также распространенных невирусных инфекций: микоплазмы, уреаплазмы, токсоплазмы, хламидий. Использовались метод полицикломеразной цепной реакции для определения ДНК вирусов в сыворотке крови и метод определения вирусных антигенов в культуре клеток при помощи иммуноферментного анализа. Степень церебрального атеросклероза оценивалась по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий. Для статистической обработки результатов использовали пакет IBM SPSS Statistics 22.

**Результаты.** В остром периоде инсульта чаще определялся HSV1 – у 57,3 % больных,  $p < 0,05$ ; персистенция HSV2 и HHV6 – у 38,2 % и 32,6 % больных, соответственно. У 84 (89,9 %) больных наблюдалась комбинация двух разных вирусов HSV2 и HHV6. Чаще наблюдалась комбинация HSV1/ HSV2 29 – у 32,6 % больных,  $p < 0,05$ . Коэффициенты корреляции между наличием определенных видов вирусов, количеством стенозов и количеством гемодинамически значимых стенозов колебались от 0,19 при острой респираторной вирусной инфекции до 0,33 в случае сочетания HHV6-грипп. Не выявлено достоверной связи между тяжестью неврологического дефицита в первые сутки после инсульта и видом вирусной инфекции или её комбинации, за исключением аденовируса ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,01$ ). Процент снижения балла *NIHSS* на 7 и 21 сутки отрицательно коррелировал с наличием некоторых вирусов и их объединений, таких как герпесвирусы или их ассоциации HSV1, HSV1,2; HSV1,2-HHV6.

**Выводы.** Чаще всего у больных с ишемическим инсультом и клинической манифестацией персистирующей вирусной инфекции в анамнезе (на протяжении 1-90 суток до развития симптомов) определялись ДНК вирусов HSV1, HSV2, HHV4, HHV5, HHV6. Наличие стеноза магистральных сосудов в экстракраниальном отделе, количество стенозов и наличие гемодинамически значимых стенозов коррелировало с наличием вирусной персистенции HHV6 и/или ассоциации HHV6 и гриппа. Наличие HSV1, HSV2, HHV6 вирусов и/или их ассоциаций ухудшает восстановление неврологических функций в динамике острого послеинсультного периода.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, HSV1, HSV2, HHV6, восстановление неврологических функций.

## CLINICAL-NEUROLOGICAL AND ULTRASOUND CORRELATIONS IN THE ACUTE PERIOD OF A STROKE IN PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF MANIFESTED VIRAL INFECTION IN HISTORY

*Turchyna N.S., Cherenko T.M.*

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Relevance.** Although the fact of association of infections and atherosclerosis has been proved today, but in the pathogenesis remains much unclear. Insufficient attention is being paid to the role and specific weight of certain types of viral infection in the implementation and acceleration of the atherosclerotic process. Practically nothing is known about the effects of human herpesvirus 6, 7 and 8 types. Uncertain time interval between signs of clinical manifestation of viral infection and the development of ischemic stroke. The issue of restoring neurological functions after a stroke, depending on the type of viral persistence, has not been studied.

**The aim:** to study the structure of viral and widespread 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.

**Materials and methods.** 89 patients participated in a study. All of them had an acute cerebrovascular accident on the type of ischemia with anamnestic clinical manifestations of viral infection within 3 months before the vascular catastrophe. Among the patients, 39 (44,9%) were men and 50 (55,1%) were women, aged  $62,08 \pm 1,29$  years old (from 36 to 92 years old). The ischemic stroke was determined in 61 (68,5%) patients, it was diagnosed as transient ischemic attacks in 28 (31,5 %) of them. The diagnosis was

verified using magnetic resonance imaging, and the severity of the neurological status was assessed on the National Institute of Health Stroke Scale (*NIHSS*) on the first, 7th and 21st day. Blood serum of patients was investigated for the presence of DNA of herpes viruses, influenza, adenoviruses, enteroviruses, acute respiratory infections viruses, and also common non-viral infections: mycoplasma, ureaplasma, toxoplasma, chlamydia. Polymerase chain reaction was used to extract viral DNA from blood serum, also the method of detecting viral antigens in cell culture using ELISA. The degree of cerebral atherosclerosis was determined according to the data from duplex scans of brachiocephalic arteries. The statistical processing of the obtained results was performed using the statistical analysis packages of IBM SPSS Statistics 22.

**Results.** The average period from the clinical manifestation of the infection to the development of stroke in patients with viral persistence was  $11,8 \pm 2,5$  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.

**Conclusion.** 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.

**Key words:** ischemic stroke, HSV1, HSV2, HHV6, restoration of neurological functions.