

УДК 616.831-005.1-022.6-06

Вирусные осложнения при остром геморрагическом инсульте

Васильева И.Г., Чопик Н.Г., Кульчиков А.Е., Макаренко А.Н.

**Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва, Россия**

Изучены возможности активации латентной вирусной инфекции в головном мозге мышей при моделировании аутогеморрагического инсульта. В эксперименте установлены активация персистирующего вируса простого герпеса I типа и воспалительное поражение головного мозга при моделировании острого геморрагического инсульта (ГИ). Своевременное проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволит выявить герпес-вирусы в биологических жидкостях у больных с ГИ и при проведении соответствующей терапии предупредить возникновение вирусного энцефалита. Это даст возможность улучшить качество лечения и снизить летальность при таком тяжелом заболевании, как ГИ.

Ключевые слова: *острый геморрагический инсульт, энцефалит, вирус простого герпеса, эксперимент, полимеразная цепная реакция.*

Вступление. Острая недостаточность кровообращения головного мозга (ОНКГМ) является одним из наиболее распространенных цереброваскулярных заболеваний, при котором инфекционно-воспалительные осложнения становятся важным патогенетическим фактором неблагоприятных и тяжелых последствий [3, 21]. По данным исследователей, причиной смерти более чем 80% больных после инсульта являются различные инфекционно-воспалительные осложнения, возникающие в сроки 3–5 сут от начала заболевания и позже у больных в возрасте от 50 до 59 лет и старше при тяжелом течении ОНКГМ (с выраженными неврологическими симптомами) и при наличии предрасполагающих факторов (избыточной массы тела, хронических заболеваний легких, сердечно-сосудистой недостаточности, обездвиженности и др.), их частота увеличивается в сроки с 5-х по 28-е сутки клинического наблюдения [4, 27]. С возрастом также значительно увеличиваются частота и роль осложнений как причины смерти при ОНКГМ и одновременно в ее структуре снижается доля тяжелого сосудистого поражения мозга [5, 22, 23].

В настоящее время неврологи разделяют концепцию этиологии и патогенеза инфекционно-воспалительных осложнений, в соответствии с которой инсульт-ассоциированные осложнения возникают вследствие сочетанного действия ряда неблагоприятных факторов: повреждения или гибели значительного количества нейронов в различных образованиях мозга и нарушений в иммунной системе. Нарушения иммунитета выявляют и при других нервных и психических заболеваниях, которые характеризуются признаками вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС) [1, 13]. При действии на организм стрессовых или экстремальных факторов (избыточного ультрафиолетового облучения, инсоляции,

переохлаждения, психологических факторов, вызывающих эмоциональный дисбаланс и хронический психо-эмоциональный стресс, патологии беременности, затяжных родов и др.) снижаются естественная иммунная реактивность и антивирусная иммунорезистентность [14, 24]. В этих условиях ускоренно размножается условно патогенная и патогенная микрофлора, что сопровождается инфекционным синдромом и соответствующими инфекционно-воспалительными осложнениями. В свою очередь, они усугубляют течение ОНКГМ, усиливают иммунную депрессию вследствие накопления бактериальных или вирусных токсинов, протеолитических ферментов, медиаторов воспаления, нарушающих баланс цитокинов [14], обуславливают прогрессирование неврологических симптомов и депрессивно-ипохондрических расстройств.

В то же время имеется другое обоснование возникновения инсульт-ассоциированных осложнений вследствие поражения тканей (в том числе головного мозга) реактивированной латентной инфекцией на фоне сниженного иммунитета. При воспроизведении экспериментального ГИ в головном мозге животных обнаружены воспалительные изменения, характерные для вирусных инфекций [15]. Это дало основание предположить, что воспалительный процесс в ЦНС при ГИ может быть следствием активации латентной инфекции на фоне вторичного ИДС. При ГИ ИДС формируется постепенно вследствие нарушений системного иммунного гомеостаза и отдельных его звеньев (системы интерферона и др.), изучению которых в последние годы уделяют все большее внимание. Они являются важными патогенетическими факторами возникновения не только бактериальных, но и вирусных осложнений при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях [11].

Тем не менее, до настоящего времени механизм патогенеза вирусных осложнений (в частности, острого энцефалита) при ГИ и теоретический анализ проблемы недостаточно изучены.

Целью работы явилось изучение реактивации в головном мозге животных одного из основных возбудителей острых воспалительных заболеваний (менингоэнцефалита, энцефалита и др.) — вируса простого герпеса I типа (HSV1) из латентной или персистирующей инфекции при экспериментальном моделировании острого аутогеморрагического инсульта.

Материалы и методы исследования.

Опыты проведены на 25 белых инбредных мышцах-самцах, массой тела 18–21 г, которые были распределены на 4 группы. Контрольную (1-ю) группу составили 5 интактных мышей. У 5 мышей (2-я группа) воспроизводили острый аутогеморрагический инсульт; в 3-ю группу включены 5 животных с латентной герпесной инфекцией; в 4-ю группу — 10 животных с аутогеморрагическим инсультом на фоне латентной герпесной инфекции. Острый интрацеребральный ГИ воспроизводили в области внутренней капсулы справа по оригинальной методике [17].

Для экспериментального воспроизведения герпесного менингоэнцефалита белых мышей заражали вирусом простого герпеса в сублетальной дозе. Использовали лиофилизированный вирус простого герпеса I антигенного типа (HSV1) штамм VC, полученный из музея вирусов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН (г. Москва). До заражения вирус проходил в лаборатории 24 пассажа через мозг белых мышей. Вирусосодержащий материал вводили мышам интрацеребрально (в теменную область) в объеме 0,03 мл по стандартной методике [8], величина заражающей дозы 1LD₅₀ (мышинная летальная доза).

У инфицированных и выживших через 1 мес животных моделировали ГИ, затем их умерщвляли через 1 сут методом декапитации одновременно с животными остальных групп. Наличие HSV1 в крови и головном мозге мышей определяли с помощью ПЦР [26] с использованием наборов "Amplisens" (Россия). Для верификации изменений, характерных для герпесной инфекции, проводили морфологическое исследование головного мозга животных. Ткань фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин, фронтальные срезы мозга окрашивали гематоксилином и эозином, а также тионином по Нисслю [20].

Результаты и их обсуждение. У животных 2-й группы моделировали интрацеребральный ГИ, имитирующий аналогичное заболевание у человека; при этом по данным гистологического исследования в области введения крови определяли гематому и очаговое кровоизлияние с деструкцией ткани мозга (рис. 1а). В других отделах головного мозга выявляли периваскулярный и перицеллюлярный отек, ишемические изменения некоторых нейронов, скопление 2–3 глиоцитов и более в области тел и отростков поврежденных клеток (рис. 1б). При этом эпендима желудочков сохранена, субэпендимально расположенные сосуды умеренно полнокровны, около единичных венул у 3 животных обнаружены небольшие кровоизлияния.

У мышей 3-й группы через 30 сут после заражения HSV1 на фронтальных срезах мозга определяли диффузную инфильтрацию мононуклеарными клетками мягкой оболочки головного мозга (рис. 2). В ткани мозга выявлены воспалительные изменения в виде лимфоцитарно-глиальной инфильтрации в области сосудов, расположенных под эпендимой желудочков мозга, у 6 животных обнаружены очаги глиоза. У некоторых животных

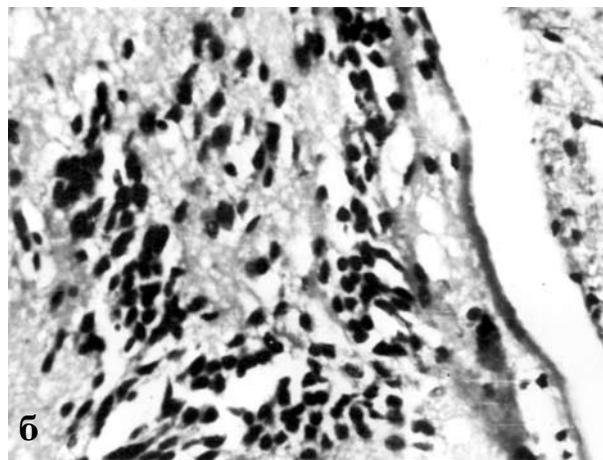


Рис. 1. Микрофото. Головной мозг мышей с острым экспериментальным аутогеморрагическим инсультом. а — кровоизлияние в зону механической деструкции в области внутренней капсулы; б — выраженные структурные изменения, глиоз, перицеллюлярный отек. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×63.

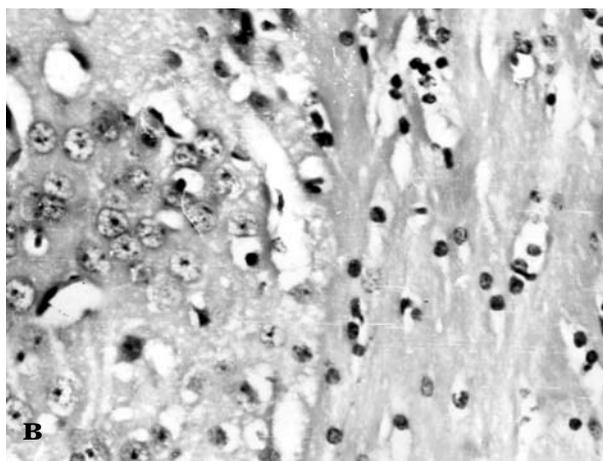
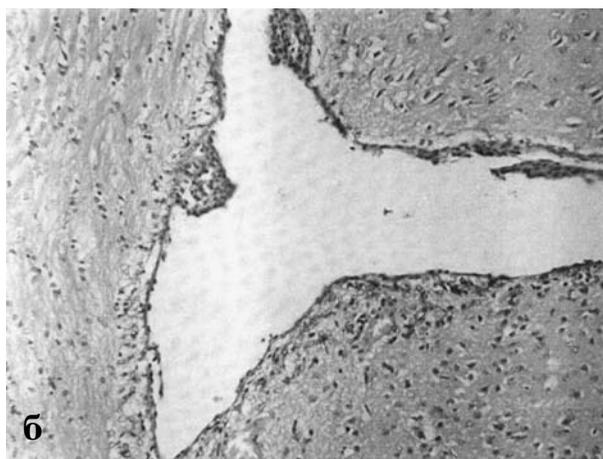
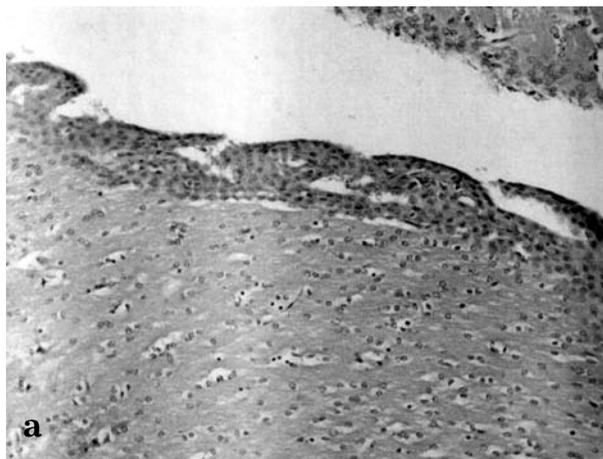


Рис. 2. Микрофото. Головной мозг мышей с персистирующей формой герпетической инфекции. а, б — субэпендимальная клеточная инфильтрация, эпендимацит. Очаговая десквамация эпителия эпендимы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 63$;
в — изменения в ядрах нейронов в зонах клеточной воспалительной инфильтрации и глиоза. Окраска азуром и эозином. Ув. $\times 63$.

отмечено повреждение эпендимы желудочков, которая местами была десквамирована, мелкоглыбчатый распад клеток (рис. 2а, б). Эндотелий сосудов, как правило, набухший, ядра гипертро-

фированы. В нейронах и глиоцитах обнаруживали дистрофические изменения, однако ядра клеток светлые, увеличены, хроматин представлен в виде интенсивно окрашенных мелких глыбок, расположенных по периферии ядра в области нуклеолеммы (рис. 2в). Внутрядерные включения не выявлены. В перичеселлюлярной области в отдельных нейронах обнаружены скопления глиальных клеток, у 2 животных — некроз нейронов с признаками нейрофагии.

Обнаруженные изменения соответствовали морфологическим признакам герпетического поражения головного мозга мышей [6, 16, 20], в частности, персистирующего варианта его течения. При этом варианте вирусной инфекции головного мозга выявляли и неспецифические изменения в виде периваскулярного и перичеселлюлярного отека, умеренно выраженной гиперемии сосудов мягкой оболочки головного мозга, другие общепатологические изменения.

У мышей 4-й группы, которым на фоне хронической герпетической инфекции моделировали интрацеребральный ГИ, выявлены воспалительные изменения, описанные у животных 2-й группы, которые усугублялись более выраженными микроциркуляторными нарушениями. В мягкой оболочке головного мозга вокруг сосудов обнаружены единичные мононуклеарные клетки. Лимфоцитарно-глиальная воспалительная инфильтрация, диапедезные кровоизлияния были очаговыми, располагались возле отдельных кровеносных сосудов под эпендимой желудочков мозга и вблизи экспериментального кровоизлияния (рис. 3а). Выявлен выраженный субэпендимальный глиоз, изменения в ядрах нейронов глиоцитов и эпителии эпендимы были аналогичны таковым у животных 3-й группы (рис. 3б).

Однако у 30% мышей 4-й группы морфологические изменения более выражены, чем у животных остальных групп. На фоне микроциркуляторных расстройств (значительного набухания эндотелия сосудов, полнокровия, стаза эритроцитов, периваскулярного отека и множественных микрокровоизлияний) определяли диффузную лимфоцитарно-моноцитарную инфильтрацию мягких оболочек головного мозга. Выявлены множественные лимфоцитарно-глиальные инфильтраты вокруг субэпендимально расположенных кровеносных сосудов на фоне выраженного глиоза (рис. 3в). В клетках эпителии эпендимы отмечены очаговая пролиферация, локальное слущивание или мелкоглыбчатый распад. Изменения в ядрах эпендимоцитов желудочков мозга, глиоцитов и нейронов напоминают таковые при хронической герпесной инфекции. На фоне перичеселлюлярного отека в ядрах нейронов и глиоцитов наблюдали маргинацию хроматина, в части нейронов — гипер-

хроматоз ядер. Выявлены некроз отдельных нейронов и нейрофагия (рис. 3г). При исследовании головного мозга мышей контрольной группы подобные изменения отсутствовали.

Таким образом, у некоторых животных 4-й группы выявлены инсульт-индуцированные воспалительные изменения в виде очагового или распространенного менингита, очагового (преимущественно субэпендимального) энцефалита и другие изменения, характерные для острого периода герпетической нейроинфекции. Обнаружение этих структурных изменений в головном мозге свидетельствует об активации персистирующего HSV1 в ЦНС мышей при моделировании острого ГИ.

Результаты морфологических исследований сопоставляли с данными ПЦР по обнаружению вируса герпеса в крови и головном мозге животных. По данным ПЦР (см. таблицу) выявлена вирусная ДНК в головном мозгу животных 3-й и 4-й групп, тогда как в крови вирус HSV1

обнаружен лишь у 3 животных 4-й группы (аутогеморрагический инсульт на фоне латентной герпесной инфекции) с выраженными воспалительными изменениями в ЦНС в виде менингита или энцефалита. В крови мышей других групп ДНК HSV1 отсутствовала.

Сопоставительный анализ гистологических изменений в нервной ткани и результатов ПЦР свидетельствует о возникновении у опытных животных менингоэнцефалита герпетической этиологии и генерализации процесса у 30% из них через 24 ч после завершения моделирования ГИ.

Анализ полученных результатов выходит за пределы конкретной темы исследования по ряду причин. При инсульте средней тяжести и, особенно, тяжелом возникают вне- и внутримозговые инфекционные осложнения (в 30% наблюдений — без признаков ишемии). На фоне инсульт-индуцированного ИДС разной выраженности HSV1 и, по-видимому, другие нейроинфекционные возбудители — экзан-

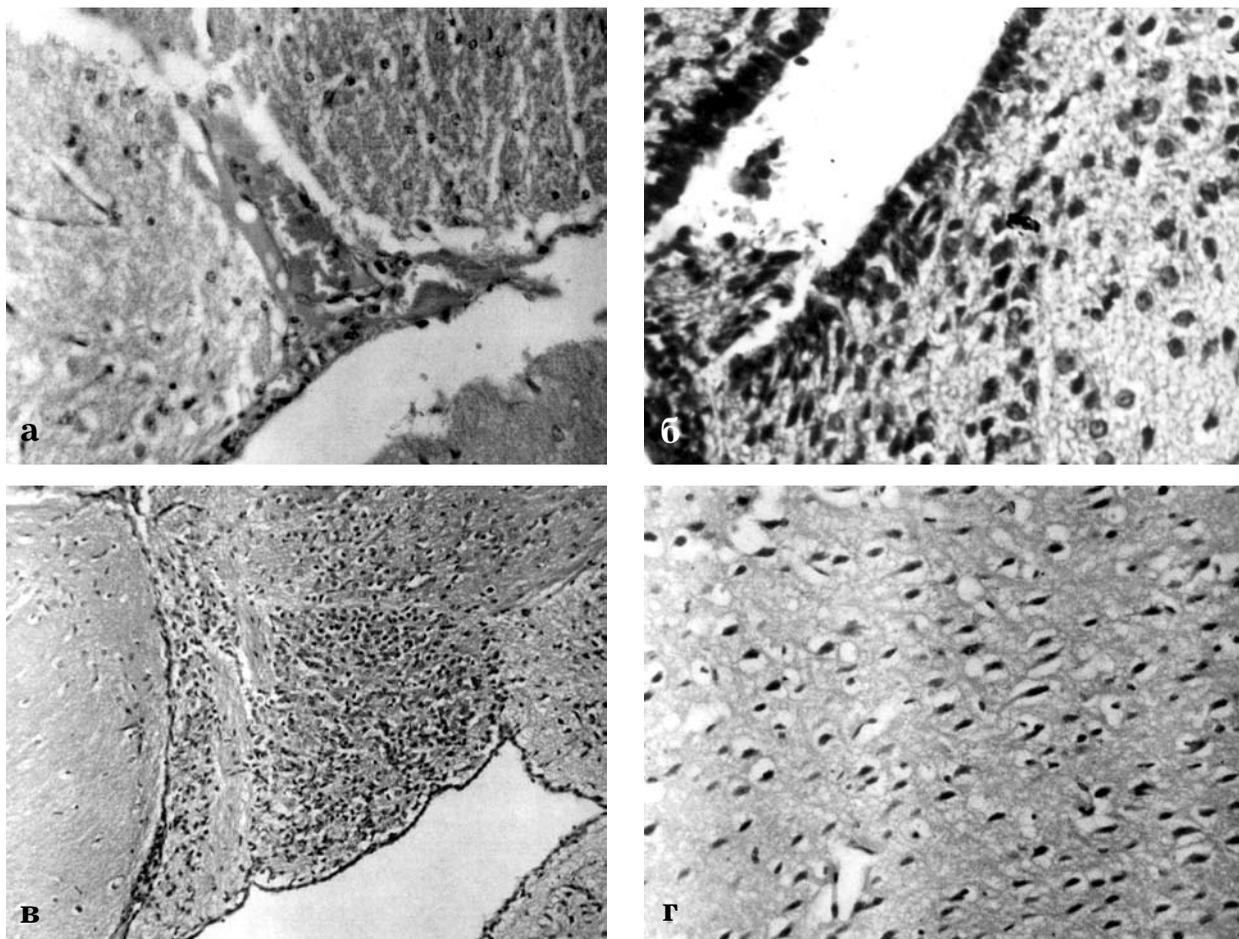


Рис. 3. Микрофото. Активация персистирующей герпетической инфекции в головном мозге мышей при остром ГИ.

а — набухание эндотелия полнокровной вены, расположенной вблизи эпендимы. Окраска азуром и эозином. Ув. $\times 63$;

б — выраженный энцефалит и эпендиматит. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 63$;

в — выраженный субэпендимарный глиоз, клеточная инфильтрация эндотелия и его набухание. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 63$;

г — выраженные ишемические изменения в нейронах коры больших полушарий головного мозга. Окраска тионином по Нисслю. Ув. $\times 63$.

Выявление ДНК HSV1 у экспериментальных животных с аутогеморрагическим инсультом и латентной герпесной инфекцией

Группы животных	Частота выявления ДНК HSV1	
	в крови	в ткани мозга
1-я (контроль)	—	—
2-я (аутогеморрагический инсульт)	—	—
3-я (латентная герпес-инфекция)	—	5
4-я (аутогеморрагический инсульт на фоне латентной герпес-инфекции)	3	10

темных инфекций (кори, краснухи, ветряной оспы), цитомегаловирус — могут реактивироваться и диссеминировать в ткани головного мозга из латентной или персистирующей форм, обуславливая возникновение острого энцефалита [10]. Можно предположить, что, подобно HSV1, многие условно патогенные и патогенные возбудители бактериальных, вирусных и паразитарных заболеваний также могут реактивироваться, что сопровождается инфекционно-воспалительным поражением тканей и органов у больных ГИ вследствие бактериальной нагрузки. Интерференции бактерий и вирусов с другими возбудителями [5]. Происходит активация эндогенной микрофлоры и бактериальная нагрузка простейшими (хламидии, трихомонады), бактериями (*Helicobacter pylori* и др.), а также активирование гельминтов и патогенных грибов, паразитировавших в организме человека еще до возникновения ГИ. И если одни осложнения не являются угрожающими жизни больного, то другие (например, вирусный или бактериально-вирусный острый энцефалит) обуславливают витальные нарушения и могут предопределять прогноз острого цереброваскулярного заболевания. Причем, особую актуальность это приобретает при повторном инсульте или мультифокальном поражении головного мозга. Угнетение иммунитета при ОНКГМ сопровождается также экзогенным заражением и ускоренным размножением возбудителей инфекций от носителей или больных в остром периоде заболевания. Анализируя оба механизма инфицирования, можно заключить, что степень нарушения системного или местного иммунитета при ГИ приобретает решающее значение для проявления инфекционно-воспалительного осложнения.

Доказано, что у больных с ГИ средней тяжести и, особенно, тяжелым значительные иммунные нарушения — угнетение иммуногенеза (в частности, Т-клеточного звена иммунитета) отмечают значительно чаще, одновременно увеличивается продолжительность постинсультного периода [9, 12]. На этом фоне у больных возникают разнообразные острые инфекционно-воспалительные осложнения и заболевания: (пневмония, бронхопневмония, респираторные нарушения, инфекции мочевых путей, конъюнктивы и роговицы — кератоконъюнктивит, энцефалит, менингит, арахноидит, офтальмогерпес в виде поверхностного кератита, хориоретинит, неврит зрительного нерва, а также гепатоспленомегалия, нефрит, желтуха, трофическое поражение кожи и подкожной основы, анемия, нарушения гемостаза, флебит, артропатия, болевой синдром, сепсис и другие [2]. Следует отметить, что герпетический менингоэнцефалит составляет до 5% в структуре осложнений острого инсульта, характеризуется тяжелым или крайне тяжелым течением и как самостоятельное заболевание (не на фоне ОНКГМ) в 80% наблюдений заканчивается летально, а у выживших больных возникают либо неврологические (постгерпетическая невралгия пожилых) и офтальмологические нарушения, либо стойкие остаточные явления с преобладанием мнестико-интеллектуальных нарушений и эпилептиформного синдрома [16]. Несмотря на сложности диагностики (у 60% больных отсутствует серологическое или по данным ПЦР подтверждение), вероятность предположить наличие вирусов HSV1 или HSV2, персистирующих в нервных клетках, в качестве этиологических факторов острого энцефалита достаточно высока. Роль вирусов при ГИ, многократно репродуцирующихся вплоть до виремии (генерализации) и оказывающих деструктивное действие на ткани и органы, существенно возрастает при наличии в анамнезе пациента сведений об эпизодах рецидивирования герпетической инфекции.

Как вне-, так и внутримозговые инфекционно-воспалительные осложнения ГИ при ИДС, независимо от инфицирующей дозы и путей проникновения возбудителя в организм, являются одной из ведущих причин низкой эффективности его лечения и, как следствие, высокой летальности больных, требуют продолжительного лечения в стационаре и использования других групп фармакологических средств. Все это существенно влияет на темпы и полноценность восстановления функций головного мозга больных, исход и прогноз основного заболевания, обуславливает социальную значимость и экономический аспект проблемы [25].

Нарушения при ОНКГМ клеточного, гуморального иммунитета и цитокин-интерферонового гомеостаза следует контролировать в динамике в целях предупреждения аллергических и аутоиммунных процессов, проведения иммунокоррекции или курса фармакотерапии с использованием эндогенных фармакоиммуномодуляторов (тималин, левамизол), цитокинов (интерлейкин-2, интерфероны), индукторов интерферонов и др. с целью профилактики, коррекции или терапии инсульт-индуцированного ИДС [12, 18]. Проблема имеет важное научное и прикладное значение, если учесть, что в настоящее время HSV характеризуется лекарственной устойчивостью. С 1994 по 2004 г., по данным ВОЗ, вирусный менингит и энцефалит при гриппозной инфекции возникал в 40 раз чаще, чем в предыдущее десятилетие, что особенно существенно, поскольку частота хронической (латентной) формы заболевания и носительства составляет более 90% населения и только у 15% пациентов — в анамнезе нет сведений об эпизодах рецидивирования данного заболевания [7].

Кроме того, высокая частота инфицирования герпетическими вирусами (HSV1, HSV2, CMV, EBV, VZV, HHV-6, HHV-7, HHV-8) слизистой оболочки рта, носа, глаз даже у здоровых лиц в условиях иммуносупрессии или после ГИ и угнетения иммунитета, ассоциированного со слизистыми оболочками, также является предпосылкой для диссеминирования их в организме и ЦНС. Другой возбудитель, часто обнаруживаемый в крови и легких взрослого населения — хламидии; рост заболеваемости отмечен в 90-е годы прошлого столетия преимущественно у лиц в возрасте 20–29 лет и старше [19].

Полученные результаты объясняет причину существенных затруднений, возникающих у неврологов при лечении инфекционно-воспалительных осложнений у больных с ГИ без использования иммуномодуляторов или специфических препаратов. В частности, в доступной литературе не обнаружено данных об использовании противовирусных препаратов для лечения герпетических осложнений (манifestных форм инфекции) при ишемическом или геморрагическом инсульте. Вероятность их возникновения у больных высока, о чем косвенно свидетельствуют результаты проведенных нами морфологических исследований и ПЦР. Причем, установлены и подтверждены предположения о реактивации при ОНКГМ латентно текущей формы в манифестную с появлением признаков острого энцефалита и ускоренном течении этого процесса, когда в сроки до 24 ч после моделирования ГИ у мышей с латентной герпес-инфекцией острое инфекционно-воспалительное поражение головного мозга регистрировали у

30% животных, по-видимому, на фоне приобретенного ИДС, формирование которого отмечено в ранее выполненных нами экспериментах [1].

Следовательно, современный подход к лечению острых цереброваскулярных заболеваний должен быть комплексным, параллельно с проведением лечебных мероприятий, направленных на спасение жизни больных в остром периоде ГИ, врачи должны иметь четкое представление о его возможных осложнениях, быть готовыми к их лечению. Необходимо понимание значения инфекционных осложнений при геморрагическом и ишемическом инсульте, поскольку такие осложнения, как герпетический энцефалит, арахноидит, демиелинизирующие и другие заболевания обуславливают снижение качества жизни, инвалидизацию и смерть больных.

Обобщение полученных данных свидетельствует также о важной роли эффективной иммунопротекции в предупреждении возникновения при ОНКГМ различных инфекционно-воспалительных осложнений, обусловленных не только реактивацией латентных форм возбудителей, но и, по-видимому, инфицированием в клинике (“внутрибольничная инфекция”, “повторно заболевшие пациенты”). Поэтому выявление выраженных иммунных нарушений у пациентов с острыми цереброваскулярными заболеваниями, их своевременная коррекция и фармакотерапия — действенный путь повышения иммунорезистентности к патогенным инфекционным возбудителям, независимо от конкретных путей их распространения, для определения прогностической значимости и разработки мероприятий, направленных на предупреждение инфекционно-воспалительных осложнений.

Выводы. 1. В острейшем периоде ГИ у 30% белых мышей с латентной герпетической инфекцией возникает энцефалит, ведущую роль в патогенезе которого играет активация вируса HSV1 из латентной или персистирующей формы на фоне инсульт-индуцированного ИДС с положительными результатами ПЦР на HSV1.

2. В настоящее время у больных ГИ с инфекционно-воспалительными осложнениями герпетический менингоэнцефалит не диагностируют, поэтому современные противовирусные препараты и иммуномодуляторы для лечения внутримозговых осложнений не применяют.

3. Своевременное проведение ПЦР позволит выявлять вирусы семейства герпеса в биологических жидкостях больных с ГИ, она должна стать обязательным диагностическим методом для назначения противовирусных препаратов. Адаптация схем лечения позволит повысить его эффективность, значительно снизить летальность после ГИ, особенно пациентов из группы риска, предупредить его неблагоприятные последствия.

Список литературы

1. Аркадьев В.Г., Новик Л.В., Пустоваров А.Ю. и др. Влияние cerebrала на иммунную систему при экспериментальном геморрагическом инсульте // Эксперим. и клин.фармакология. — 2002. — Т.65, №2. — С.20–23.
2. Благовещенский С.В., Качков И.А., Убова Ю.Е. и др. Бактериальная инфекция и иммунодефицит как ключевые факторы, определяющие характер течения и исход гнойно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы // Мед. иммунология. — 2002. — №3. — С.229–230.
3. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Инсульт: оценка проблемы // Неврол. журн. — 1999. — №5. — С.4–7.
4. Виленский Б.С. Инсульт. — СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. — 288 с.
5. Виленский Б.С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение. — СПб.: Фолиант, 2000. — 128 с.
6. Воробьев А.А., Абакумова Ю.В. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства // Вестн. РАМН. — 2003. — №4. — С.3–9.
7. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Леонтьева Н.А. Лекарственная устойчивость при герпесвирусной инфекции // Человек и лекарство. — М., 2004. — С.829.
8. Гириин А.Г., Букринская В.Г. Руководство к практическим занятиям по лабораторной диагностике вирусной инфекции. — К.: Здоров'я, 1992. — С.52–219.
9. Гузеева В.И., Чухловина М.Л., Машукатова Е.М. Иммунологические аспекты патогенеза геморрагических инсультов // Нейроиммунология. — СПб., 2000. — С.34.
10. Ерманн Н.А., Шабунина Н.Р., Тулакина Л.Г. и др. Нейроинфекции // Арх. патологии. — 1998. — №2. — С.27–31.
11. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина. — 1996. — 240 с.
12. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.Н. Нейроиммунология: Руководство. — М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. — 438 с.
13. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Т.С. Показатели системы интерферона у больных параноидной шизофренией // Архив психиатрии. — 2005. — Т.40., №1. — С.64–66.
14. Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция и беременность // Донор. — 2005. — №1. — С.30–32.
15. Макаренко А.Н., Кульчиков А.Е., Анисимова Ю.Н. Нейроиммунологическая дисрегуляционная патология при остром геморрагическом инсульте и ее коррекция // III Конгр. Патофизиологов России. — М., 2004. — С.104.
16. Недзведь Г.К., Грязнова О.А., Матусевич И.Н., Чухловина М.Л. Иммунопатогенез герпетического энцефалита // Нейроиммунология. — СПб., 2003. — С.79.
17. Патент №39735А Украина. МПК. Способ моделирования острого геморрагического инсульта у белых мышей для проведения иммунологических исследований. А.Н. Макаренко, Ю.Н. Максимов, В.Г. Аркадьев и др. Опубл. 15.06.01. // Промышленная собственность. — 2001. — Бюл. №5. — С.149.
18. Снимщикова И.А., Халилов М.А., Медведев А.И. Некоторые аспекты локальной иммунокоррекции при гнойно-воспалительных заболеваниях // Вклад орловцев в развитие и становление российской науки, культуры и образования: Тез. докл. — 2003. — Т.5, Ч.1. — С.66–67.
19. Толпегин А.А. “Враг человечества”, кажется, найден (По материалам журнала “Шпигель”) // Физкультура и спорт. — 1999. — №6. — С.18–20.
20. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза: Руководство. — СПб., 1993. — 363 с.
21. Calandra T., Cometta A. Antibiotic therapy for gram-negative bacteremia // Inf. Dis. Clin. N. Am. — 1991. — V.5. — P.817–834.
22. Eggimann P., Pittet D. Infection Control in the ICU // Chest. — 2001. — V.120. — P.2059–2093.
23. High K.P. Infection as a cause of age-related morbidity and mortality // Aging Res. Rev. — 2004. — V.3, N1. — P.1–14.
24. Infections of central nervous system / Ed. by H.P. Lampert. — Britannia, 1991. — 402 p.
25. Mattson M.P. Infection agents and age-related neurodegenerative disorders // Ageing Res. Rev. — 2004. — V.3, N1. — P.105–120.
26. Read S.J., Kurtz J.B. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay // J. Clin. Microbiol. — 1999. — N5. — P.1352–1355.
27. Zentner J., Shramm R. Chirurgische therapie zerebrovascularer erkrankungen // Zerebrovasculare Erkrankungen. — Stuttgart, 1992. — P.103–123.

Вірусні ускладнення

при гострому геморагічному інсульті
*Васильєва І.Г., Чопик Н.Г., Кульчиков А.Є.,
 Макаренко О.М.*

Вивчені можливості активації латентної вірусної інфекції в головному мозку мишей при моделюванні аутогеморагічного інсульту. В експерименті встановлені активація персистуючого вірусу простого герпесу I типу та запальне ураження головного мозку при моделюванні гострого геморагічного інсульту (ГІ). Своєчасне проведення ланцюгової полімеразної реакції дозволить виявляти герпес-віруси в біологічних рідинах хворих з ГІ під час проведення відповідної терапії, попереджати виникнення вірусного енцефаліту. Це дасть можливість покращити якість лікування та знизити летальність за такого тяжкого захворювання, як ГІ.

Viral complications

after acute hemorrhagic stroke

*Vasilyeva I.G., Chopik N.G., Kul'chikov A.E.,
 Makarenko A.N.*

The possibility of latent viral infection activation in mouse brain after autohemorrhagic stroke modelling were studied. Persistent herpes simplex virus infection activation and inflammatory changes in the mouse brain after acute hemorrhagic stroke were detected in the experiment. Timely PCR assay allows to reveal herpes viruses in biological fluids of patients with hemorrhagic stroke and to prevent the possibility of viral encephalitis appearance. Taking into account the results obtained permits to improve the treatment quality and to reduce patients with hemorrhagic stroke lethality.

Коментар

до статті Васильєвої І.Г. та співавторів “Вирусные осложнения при остром геморрагическом инсульте”

Робота присвячена актуальному питанню сучасної нейрохірургії та неврології — діагностиці герпетичного енцефаліту при гострому геморагічному інсульті. З цієї метою автори рекомендують своєчасно використовувати полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в біологічних рідинах у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом, що доведено в експерименті на мишах. На сьогодні метод ПЛР — найбільш швидкий та достовірний у діагностиці HSV-інфекції, має важливе значення під час встановлення діагнозу HSV-енцефаліту за умови виявлення ДНК в спинномозковій рідині (СМР). Проте, клініцисти повинні мати на увазі, що HSV може потрапити в СМР з домішками крові, тому ПЛР, на наш погляд, доцільно робити паралельно у різних біологічних середовищах хворого.

Матеріал, наведений авторами, достатній. Методики діагностики сучасні та інформативні. Отримані авторами дані мають важливе практичне та наукове значення в діагностиці та лікуванні HSV-енцефаліту у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом.

*Р.В.Гавриш, канд. мед. наук,
завідувач відділення гнійної нейрохірургії і запальних ускладнень
Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України*

Коментар

до статті Васильєвої І.Г. та співавторів “Вирусные осложнения при остром геморрагическом инсульте”

У статті висвітлені можливості активації вірусної (герпетичної) інфекції в головному мозку у мишей на тлі перенесеного гострого геморагічного інсульту.

Віруси герпесу — одні з найбільш часто виявляємих, вони спричиняють захворювання людини, серед яких ураження нервової системи посідає чільне місце. Сьогодні відомі 8 вірусів родини Herpes viridae, кожний з яких може бути причиною неврологічних розладів. Найбільш часті форми герпетичної нейроінфекції — енцефаліт та менінгіт. В останні роки кількість захворювань, пов'язаних з вірусами герпесу, значно збільшилась. Поява нових діагностичних методів та етіотропних препаратів сприяла підвищенню уваги дослідників до цієї патології. Однією з основних особливостей герпес-вірусів є їх здатність переходити в латентний стан з періодичною реактивацією. Вірусна реактивація проявляється різними клінічними формами, її тяжкість залежить від виду вірусу та стану організму господаря.

Геморагічний інсульт — це крововилив в речовину головного мозку (паренхіматозний) або в підболоновий простір (субарахноїдальний), а також їх поєднання (паренхіматозно-субарахноїдальний, паренхіматозно-вентрикулярний), що виникає внаслідок патологічних змін судин мозку різної етіології. Його частота становить 18–39% у структурі судинних захворювань головного мозку. Летальність при консервативному лікуванні сягає 70–85%, при хірургічному — 28–39%. Більшість хворих з геморагічним інсультом перебувають у сопорозному або коматозному стані, часто з порушенням вітальних функцій. На цьому тлі виникає реактивація як бактеріальної, так і вірусної інфекції. Серологічний скринінг свідчить, що 70–80% дитячого населення (віком 13–14 років) інфіковані вірусами герпесу, у віці до 50 років — кількість інфікованих сягає 90%.

В цьому аспекті представлена авторами робота має важливе теоретичне та практичне значення, оскільки проведені експериментальні дослідження підтверджують реактивацію персистуючого вірусу простого герпесу I типу та виникнення запального ураження головного мозку при моделюванні гострого геморагічного інсульту.

Автори зазначають, що своєчасне проведення полімеразної ланцюгової реакції дає можливість виявляти герпес-віруси в біологічних рідинах хворих з геморагічним інсультом та за умови проведення адекватно підбраної терапії попередити виникнення вірусного енцефаліту або менінгіту.

Одержані дані мають важливе значення і в лікувальній практиці судинних стаціонарів, оскільки дають змогу поліпшити стан хворих, знизити летальність, підвищити реадaptaцію цього контингенту хворих.

*О.А.Цімейко, д-р мед. наук, професор,
завідувач клініки судинної нейрохірургії
Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України*