

УДК 616.831-005.1-085

ГЕРЦЕВ В.Н.¹, ВАСИЛЬЕВА И.Г.², МАКАРЕНКО А.Н.³, СОН А.С.¹¹ Одесский национальный медицинский университет² Государственное учреждение «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова» НАМН Украины, г. Киев³ Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

МЕХАНИЗМ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Резюме. В обзоре освещается проблема осложнений острого периода геморрагического инсульта, возникших вследствие вторичного инсульт-индуцированного иммунодефицитного состояния и активации латентной или персистирующей герпетической инфекции, приводящей к развитию острого герпетического менингоэнцефалита. Рассматривается необходимость использования современных противовирусных препаратов и иммуномодуляторов у пациентов с положительной полимеразной цепной реакцией на вирус простого герпеса первого типа, что будет способствовать повышению эффективности лечения больных.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, герпетический менингоэнцефалит, инсульт-индуцированное иммунодефицитное состояние.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одним из наиболее распространенных цереброваскулярных заболеваний, при котором развитие инфекционно-воспалительных осложнений становится важным патогенетическим фактором исходов заболевания, неблагоприятных и тяжелых его последствий [3, 25]. По данным исследователей, причиной смерти свыше 80 % больных, перенесших инсульт, являются различные инфекционно-воспалительные осложнения, которые развиваются в течение первых 3–5 суток с момента развития заболевания, но могут возникать и позднее — у больных 50–59 лет, лиц пожилого и старческого возраста при тяжелом течении ОНМК с выраженной неврологической симптоматикой и при наличии предрасполагающих неблагоприятных факторов (избыточная масса тела, хронические заболевания легких, сердечно-сосудистая недостаточность, обездвиженность и др.). Эти осложнения количественно нарастают с 5-го по 28-й день клинического наблюдения [4, 31]. С возрастом существенно увеличивается частота и роль осложнений как причины смерти при ОНМК и одновременно снижается значение тяжести собственно сосудистого поражения мозга [5, 26, 27].

В настоящее время среди неврологов превалирует следующая концепция этиопатогенеза инфекционно-воспалительных осложнений острого инсульта. Считается, что инсульт-ассоциированные осложнения развиваются вследствие сочетания ряда неблагоприятных факторов — повреждения или гибели значительного количества нейронов различных образований мозга

и нарушений, возникающих в иммунной системе. Последние встречаются и при других нервных, психических заболеваниях, характеризуясь основными признаками вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС) [1, 13]. Известно также, что при действии на организм других стрессовых или экстремальных факторов (избыточное ультрафиолетовое облучение, инсоляция, переохлаждение, психотравмирующие факторы, эмоциональный дисбаланс и хронический психоэмоциональный стресс, патологическая беременность и затяжные роды и др.) снижаются неспецифические, а также иммунологические виды реактивности и антивирусная иммунорезистентность [14, 28]. В этих условиях происходит ускоренное развитие условно-патогенной и патогенной микрофлоры, сопровождающееся возникновением инфекционного синдрома и соответствующих инфекционно-воспалительных осложнений. Развившиеся осложнения, в свою очередь, резко усугубляют течение ОНМК, усиливают иммунную депрессию организма. При этом отмечается накопление бактериальных или вирусных токсинов, антигенов, протеолитических ферментов, медиаторов воспаления, нарушающих баланс ряда цитокинов, усугубляющих неврологическую симптоматику основного заболевания, в том числе депрессивно-ипохондрическими расстройствами [14]. В то же время в литературе накапливаются сведения о существовании другого обособления развития инсульт-ассоциированных осложнений в результате гибели клеток (в том числе мозга) и реактивации латентной или персистирующей инфекции на

фоне сниженного иммунитета. При воспроизведении экспериментального геморрагического инсульта (ГИ) в головном мозге животных были обнаружены воспалительные изменения, характерные для герпесвирусных инфекций [15, 16]. Это позволило предположить, что воспалительный процесс в центральной нервной системе (ЦНС) при ГИ может быть следствием активации латентной вирусной инфекции на фоне развивающегося вторичного иммунодефицитного состояния, а не экзогенного инфицирования. При геморрагическом инсульте ИДС развивается постепенно вследствие нарушений системного иммунологического гомеостаза и отдельных его звеньев (система интерферона, соотношение иммунокомпетентных клеток в крови и тканях, нейроиммунные нарушения и др.), изучению которых в последние годы уделяется все большее внимание клинических неврологов. Эти нарушения являются важными патогенетическими факторами развития не только бактериальных, но и вирусных осложнений при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях [10]. Следовательно, в настоящее время патогенетический механизм развития вирусных осложнений (в частности, острого энцефалита) при геморрагическом инсульте и теоретический анализ проблемы изучены недостаточно. В связи с этим исследована возможность и проведен теоретический анализ аспекта реактивации в мозге животных основного возбудителя острых инфекционно-воспалительных заболеваний ЦНС (менингоэнцефалит, энцефалит и др.) — вируса простого герпеса типа 1 (HSV1) из латентной или персистирующей форм при экспериментальном моделировании аутогеморрагического инсульта. Установлено, что при инсульте средней и особенно тяжелой степени тяжести заболевания развиваются вне- и внутримозговые инфекционно-воспалительные осложнения (в 30 % — без клинических проявлений). На фоне инсульт-индуцированного ИДС разной степени выраженности HSV1 и, по-видимому, другие возбудители нейроинфекций — цитомегаловирус, экзантемные инфекции (корь, краснуха, ветряная оспа) — могут реактивироваться в мозге и организме из латентной или персистирующей форм (бессимптомных — при носительстве или хроническом течении заболеваний), и, диссеминируя, вызывать развитие острого энцефалита [9]. Поэтому можно предположить, что при ИДС, подобно HSV1, многие условно-патогенные и патогенные возбудители бактериальных, вирусных и паразитарных заболеваний могут активироваться или реактивироваться, что будет сопровождаться развитием инфекционно-воспалительных поражений тканей и органов у больных инсультом, а также интерференцией влияния бактерий и вирусов с другими возбудителями [5]. Происходит активация эндогенной микрофлоры, развитие бактериальной нагрузки простейшими (хламидии, трихомонады), бактериями (*Helicobacter pylori* и др.), а также активирование гельминтов и патогенных грибов, паразитировавших в организме человека еще до развития инсульта. Если одни осложнения не являются угрожающими для жизни больных, то другие (например, вирусный или

бактериально-вирусный острый энцефалит) вызывают витальные нарушения и могут предопределять прогноз острого цереброваскулярного заболевания. Причем особую актуальность этот вопрос приобретает при повторном инсульте или мультифокальном поражении мозга [5]. Снижение иммунитета у пациентов с ОНМК может сопровождаться также экзогенным заражением и ускоренным размножением в организме возбудителей инфекционных заболеваний от носителей или больных в остром периоде заболевания. Анализируя оба механизма инфицирования, можно заключить, что степень нарушения системного и местного иммунитета, а также нейроиммунной системы при инсульте приобретает решающее значение для манифестации инфекционно-воспалительного осложнения.

Рассмотрим детальнее этот аспект проблемы.

1) У больных со средним и особенно тяжелым течением геморрагического инсульта резкие иммунные нарушения, такие как угнетение фагоцитоза и иммуногенеза (в частности, Т-клеточного звена), учащаются при одновременном увеличении постинсультного периода [8, 11]. На этом фоне у больных с ОНМК развиваются разнообразные острые инфекционно-воспалительные осложнения и заболевания (пневмонии и бронхопневмонии с респираторными нарушениями, инфекции мочевыводящих путей, нефрит, конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты, офтальмогерпес в виде поверхностного кератита (80 %), хориоретинита, неврита зрительного нерва, а также энцефалиты, менингиты, арахноидиты, гепатоспленомегалия, желтухи, трофические поражения кожи и подкожной клетчатки, анемии, различные нарушения гемостаза, флебиты, артропатии, болевые синдромы, сепсис и др.) [2]. Следует отметить, что герпетические менингоэнцефалиты развиваются менее чем у 5 % пациентов с инсультами, носят тяжелый или крайне тяжелый характер и, как заболевание на фоне ОНМК, в 80 % заканчиваются летальными исходами. При этом у выживших пациентов развиваются выраженные неврологические нарушения (постгерпетические невралгии у пожилых) и офтальмологические осложнения или стойкие остаточные явления с преобладанием мнестико-интеллектуальных нарушений и эпилептиформным синдромом [18]. Несмотря на сложности диагностирования вирусного энцефалита и виремии у пациентов (в 60 % случаев отсутствует серологическое или ПЦР-подтверждение), вероятность заподозрить вирусы HSV1 или HSV в качестве этиологических факторов развития острого вирусного энцефалита достаточно высока. Роль вирусов, многократно репродуцирующихся при остром инсульте вплоть до развития виремии (т.е. генерализации процесса) и оказывающих деструктивное действие на ткани и органы, существенно возрастает при наличии в анамнезе пациента сведений о предшествующих эпизодах рецидивирования герпетической инфекции (данные так называемого вирусологического анамнеза).

2) Вне- и внутримозговые инфекционно-воспалительные осложнения инсульта, развивающиеся при

ИДС независимо от инфицирующей дозы и путей проникновения возбудителя в организм, являются ведущими причинами низкой эффективности лечения ГИ и, как следствие, высокой летальности больных. Данная группа осложнений требует более продолжительного лечения в стационаре, использования специфических фармакологических препаратов, не предназначенных для лечения ОНМК. Это, в свою очередь, существенно влияет на темпы и полноценность восстановления функций мозга, исход и прогноз основного заболевания, составляя значительный социальный и экономический аспекты данной проблемы [30].

3) Выявленные при ОНМК нарушения клеточного, гуморального иммунитета и цитокин-интерферонового гомеостаза организма больных должны отслеживаться в процессе заболевания с целью предупреждения развития аллергических и аутоиммунных процессов. При этом возможно использование препаратов-иммунокорректоров или проведение курсов лечения фармакотерапии с помощью фармакоиммуномодуляторов (тималин, левамизол), цитокинов (ИЛ-2, интерфероны), индукторов интерферонов и других терапевтических средств для профилактики, коррекции или терапии инсульт-индуцированных ИДС [11]. Данная проблема имеет важное теоретическое и прикладное значение в контексте изучаемой проблемы, если учесть, что в настоящее время вирусы HSV1 характеризуются лекарственной устойчивостью. По данным ВОЗ, вирусные менингиты и энцефалиты с 1994 по 2004 г. развивались при гриппозной инфекции в 40 раз чаще, чем в предыдущее десятилетие. Это особо важно, так как хронической (т.е. латентной) формой заболевания и носительства нейроинфекции страдает более 90 % населения и лишь у 15 % отсутствуют анамнестические данные об эпизодах рецидивирования данного вирусного заболевания [17]. Кроме того, высокая частота инфицированности различными вирусами (HSV1/2, CMV, VZV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8) слизистой оболочки рта, носа, глаз даже у здоровых индивидуумов в условиях развития иммуносупрессии, вызванной инсультом, снижением иммунитета, ассоциированным с патологией слизистых оболочек, также является предпосылкой диссеминирования вирусов герпес-семейства в организме и ЦНС [7, 12, 14, 21].

4) Приведенные результаты исследований в полной мере объясняют причину существенных затруднений, возникающих в работе неврологов в связи с лечением инфекционно-воспалительных осложнений у больных инсультом без использования иммунокорректоров или специфических противовирусных препаратов. В частности, в доступной литературе мы не обнаружили данных об использовании противовирусных препаратов для лечения больных с герпес-инфекционными осложнениями (манифестные формы инфекции), которые развиваются при ишемическом или геморрагическом инсульте. Вероятность развития последних у больных довольно высока, о чем косвенно свидетельствуют результаты выполнения эксперимен-

тальных морфологических и ПЦР-исследований [15, 16]. При этом было обнаружено явление ускоренной реактивации при ОНМК латентной инфекционной формы HSV1 в манифестную с развитием острого энцефалита, когда в течение первых 24 часов после воспроизведения у мышей ОНМК приблизительно у 30 % из них развивается острое инфекционное герпес-индуцированное воспалительное поражение мозга [7, 12, 24]. Данное осложнение развивается на фоне приобретенного при ГИ иммунодефицита, что было продемонстрировано в ходе ранее выполненных экспериментов [1, 2, 3].

Следовательно, современный подход к лечению острых цереброваскулярных заболеваний должен быть существенно пересмотрен. Параллельно с лечебными мероприятиями, направленными на спасение жизни больных в остром периоде геморрагического и ишемического инсульта, врачи должны иметь четкое представление о возможных осложнениях данного заболевания, быть готовыми к их лечению и профилактике. Понимание особенностей развития и значения инфекционных осложнений при геморрагическом и ишемическом инсульте является насущной и острой неврологической проблемой, потому что такие осложнения, как герпетические энцефалиты, арахноидиты, демиелинизирующие и другие патологии, приводят к снижению качества жизни, инвалидизации и смерти больных [5, 23, 24].

Анализ и обобщение полученных данных свидетельствуют также о важной роли эффективной иммунокоррекции, используемой для предупреждения развития при ОНМК различных инфекционно-воспалительных осложнений, возникающих не только из-за реактивации латентных форм вирусной инфекции или коинфекций, но и, по-видимому, в результате инфицирования заболевших уже в больнице (так называемая внутрибольничная инфекция или заражение от повторно заболевших пациентов).

Поэтому выявление иммунологических нарушений у больных с острыми цереброваскулярными заболеваниями, их своевременная коррекция или фармакотерапия — действенный путь повышения резистентности организма по отношению к патогенным инфекционным возбудителям независимо от конкретных путей распространения инфекции, оценки прогностической значимости и разработки мероприятий, направленных на своевременное предупреждение развития и лечение инфекционно-воспалительных осложнений.

Выводы

1. В острейшем периоде геморрагического инсульта активация латентной или персистирующей герпетической инфекции сопровождается развитием острого энцефалита с положительной ПЦР-реакцией на HSV1.

2. В патогенезе развития острого энцефалита ведущую роль играют активация латентных форм вируса HSV1 на фоне вторичного инсульт-индуцированного иммунодефицитного состояния и развитие генерализованной вирусной инфекции.

3. У больных ОНМК с инфекционно-воспалительными осложнениями герпетический менингоэнцефалит не всегда диагностируется, поэтому современные противовирусные препараты и иммуномодуляторы для лечения данных осложнений инсульта не применяются.

4. Подлежит обсуждению необходимость проведения ПЦР-исследований, позволяющих выявить в крови и тканях больных с геморрагическим и ишемическим инсультом вирусы герпес-семейства с целью своевременного назначения противовирусных препаратов. Адаптация современных схем лечения может позволить повысить эффективность лечения больных, а также снизить летальность среди больных, перенесших инсульт, особенно среди лиц, входящих в группу риска.

Список литературы

1. Аркадьев В.Г., Новик Л.В., Пустоваров А.Ю., Максимов Ю.Н., Макаренко А.Н. Влияние церебрала на иммунную систему при экспериментальном геморрагическом инсульте // *Эксп. и клин. фармакол.* — 2002. — Т. 65, № 2. — С. 20-23.
2. Благовещенский С.В., Качков И.А., Зубова Ю.Е. и др. Бактериальная инфекция и иммунодефицит как ключевые факторы, определяющие характер течения и исход гнойно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы // *Мед. иммунол.* — 2002. — № 3. — С. 229-230.
3. Верецагин Н.В., Пирадов М.А. Инсульт: оценка проблемы // *Неврол. журн.* — 1999. — № 5. — С. 4-7.
4. Виленский Б.С. Инсульт. — СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. — 288 с.
5. Виленский Б.С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение. — СПб.: Фолиант, 2000. — 128 с.
6. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Леонтьева Н.А. Лекарственная устойчивость при герпесвирусной инфекции // *Человек и лекарство.* — М., 2004. — С. 829.
7. Герцев В.Н., Макаренко А.Н. Механизмы развития вирусных осложнений при инсульте // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные направления исследования функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга» (2–3 декабря 2010, Москва, РФ).* — М., 2010. — С. 402-406.
8. Гузева В.И., Чухловина М.Л., Машукатова Е.М. Иммунологические аспекты патогенеза геморрагических инсультов // *Нейроиммунология.* — СПб., 2000. — С. 34.

9. Ерманин Н.А., Шабунина Н.Р., Тулакина Л.Г. и др. Нейроинфекции // *Архив патологии.* — 1998. — № 2. — С. 27-31.
10. Еришов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
11. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сенишвили Р.Н. Нейроиммунология. Руководство. — М.: Изд-во НИИ общей патол. и патоф., 2003. — 438 с.
12. Кульчиков А.Е., Макаренко А.Н. Реактивация латентной герпетической инфекции при остром ишемическом инсульте и ее коррекция церебрализином // *Цитокины и воспаление.* — 2007. — Т. 4, № 1. — С. 47-53.
13. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Показатели системы интерферона у больных параноидной шизофренией // *Архив психиатрии.* — 2005. — 40, № 1. — С. 64-66.
14. Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция и беременность // *Доктор.* — 2005. — № 1. — С. 30-32.
15. Макаренко А.Н., Васильева И.Г., Голик Н.Г., Кульчиков А.Е. Вирусные осложнения при остром геморрагическом инсульте // *Укр. нейрохирург. журн.* — 2006. — Т. 34, № 2. — С. 41-48.
16. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Кульчиков А.Е., Васильева И.Г. Роль латентных форм вирусной инфекции центральной нервной системы при остром геморрагическом инсульте // *Вопр. вирусологии.* — 2009. — Т. 54, № 4 (июль-август). — С. 23-27.
17. Мальцев Д.В., Казмирчук В.Є., Євтушенко С.К. До питання сучасної клініко-вірусологічної класифікації герпесвірусних нейроінфекцій. *МНЖ.* — 2012, № 2. — С. 14-29.
18. Недзведь Г.К., Грязнова О.А., Матусевич И.Н., Чухловина М.Л. Иммунопатогенез герпетического энцефалита // *Нейроиммунология.* — СПб., 2003. — С. 79.
19. 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.
20. Eggimann P., Pittet D. Infection Control in the ICU // *Chest.* — 2001. — 120. — P. 2059-2093.
21. High K.P. Infection as a cause of age-related morbidity and mortality // *Aging. Res. Rev.* — 2004. — Vol. 3, № 1. — P. 1-14.
22. Infections of central nervous system / Ed. by H.P. Lampert. — London: Britannia, 1991. — 402 p.
23. Mattson M.P. Infection agents and age-related neurodegenerative disorders // *Aging. Res. Rev.* — 2004. — Vol. 3, № 1. — P. 105-120.
24. Zentner J., Schramm R. Chirurgische Therapie Zerebrovasculärer Erkkankungen // *Zerebrovasculäre Erkkankungen — Stuttgart, 1992.* — S 103-123.

Получено 02.11.11 □

Герцев В.Н.¹, Васильева И.Г.², Макаренко О.М.³, Сон А.С.¹

¹ Одеський національний медичний університет

² Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова» НАМН України, м. Київ

³ Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

МЕХАНІЗМ І ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ ІНФЕКЦІЙНИХ І ЗАПАЛЮВАННЯ ВІРУСНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

Резюме. В огляді висвітлюється проблема ускладнень гострого періоду геморагічного інсульту, що виникають внаслідок вторинного інсульт-індукованого імунодефіцитного стану й активації латентної або персистуючої герпетичної інфекції з розвитком гострого герпетичного менингоенцефаліту. Розглядається необхідність використання сучасних противірусних та імуномодуючих засобів у пацієнтів із позитивною полімеразною ланцюговою реакцією на вірус простого герпесу першого типу, що буде сприяти підвищенню ефективності лікування хворих.

Ключові слова: геморагічний інсульт, герпетичний менингоенцефаліт, інсульт-індукований імунодефіцитний стан.

Gertsev V.N.¹, Vasilyeva I.G.², Makarenko A.N.³, Son A.S.¹

¹ Odessa National Medical University, Odessa

² State Institution «Institute of Neurosurgery named after prof. A.P. Romodanov» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

³ Kyiv National University named after Taras Shevchenko, Kyiv, Ukraine

MECHANISM AND LAWS OF DEVELOPMENT OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY VIRAL COMPLICATIONS IN HEMORRHAGIC STROKE

Summary. In the review there is considered the problem of complications of acute period of hemorrhage stroke due to secondary stroke-induced immunodeficiency state and activation of latent or persistent infection leading to development of acute herpetic meningoencephalitis. Necessity of use of the modern antiviral drugs and immunomodulators in patients with positive polymerase chain reaction on a herpes simplex virus of the first type that will help increase the efficiency of patients' treatment is considered.

Key words: hemorrhage stroke, herpetic meningoencephalitis, stroke-induced immunodeficiency state.