

Клінічні та УЗДГ кореляції у хворих на ішемічний інсульт із маніфестацією вірусної інфекції в анамнезі

Наталія Турчина

Тетяна Черенько

Юлія Гелетюк

Лариса Тренет

Національний медичний університет імені О.О.

Богомольця

НМУ імені О.О. Богомольця

НМУ імені О.О. Богомольця

Олександрівська клінічна лікарня

Мета. Метою роботи було вивчення структури вірусної і не вірусної інфекції у хворих на ішемічний інсульт, а також зв'язку між неврологічним відновленням і вираженістю церебрального атеросклерозу залежно від виду інфекційного агента

Матеріали та методи. В дослідження увійшло 89 хворих із ГПМК за типом ішемії з анамнестичними клінічними проявами вірусної інфекції протягом 3 місяців до судинної катастрофи. Серед хворих 44 (44,9 %) чоловіки і 54 (55,1 %) жінки в середньому віці $62,08 \pm 1,29$ років (від 36 років до 92 років). В 61 (81,9 %) хворого визначено ішемічний інсульт, у 28 (18,1 %) діагностовано ТІА.

Діагноз верифікувався за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), тяжкість неврологічного статусу оцінювалась за шкалою Національного інституту здоров'я NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) в першу, 7-му та на 21-у добу. Сироватка крові хворих досліджувалась на наявність ДНК вірусів герпесу, РНК вірусів грипу, аденовірусів, ентеровірусів, вірусів гострої респіраторної інфекції - аденовірусів, а також поширених невірусних інфекцій: мікоплазми, уроплазми, токсоплазми, хламідій. Застосовувались метод поліцитомеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для екстракції ДНК та РНК вірусів із сироватки крові (6;8) та метод визначення ентеровірусних АГ в культурі клітин за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА)(21;24;40).

Ступінь церебрального атеросклерозу визначалась за даними дуплексного сканування (УЗДС) брахіоцефальних артерій

Застосовувались методи дискриптивної статистики

Результати дослідження. Середній термін від клінічної маніфестації інфекції до розвитку інсульту в хворих із вірусною персистенцією складав $11,8 \pm 2,5$ доби (від 1 доби до 90 діб).

До 7 діб 32 (36,0 %) хворих, від 7 діб до 14 діб включно - 44 (49,4 %), понад 14 діб - 13 (14,6 %)

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

Найчастіше в гострому періоді інсульту виявлявся HSV1 (51) 57% хворих, ($p<0,05$); персистенція HSV2 та HHV6 - в 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 29 (32,6 %) хворих $p<0,05$

Коефіцієнти кореляції між наявністю певних типів вірусів, кількістю стенозів та кількістю гемодинамічно позначених стенозів коливались від 0,19 при ГРВІ до 0,33 у разі поєднання ННВ6-грипу.

Не виявлено достовірного зв'язку між тяжкістю неврологічного дефіциту на першу добу після інсульту та типом вірусної інфекції або її комбінації за виключенням аденовірусів ($r = 0,27$, $p = 0,01$).

Відсоток зниження балу NIHSS на 7-му та 21 добу від'ємно корелював з наявністю деяких вірусів та їх поєднань, зокрема герпесвірусів або їх асоціацій HSV1, HSV1+2; HSV1+2+ННВ6.

Висновки. Найчастіше в хворих на ішемічний інсульт із клінічною маніфестацією гострої вірусної інфекції в анамнезі (протягом 1-90 днів до розвитку симптомів) виявлялись ДНК вірусів HSV1, HSV2, ННВ6, EBV, CMV.

Наявність стенозу магістральних судин в екстракраніальному відділі, кількість стенозів та наявність гемодинамічно значимих стенозів корелювали з наявністю вірусної персистенції ННВ6 та/або асоціації ННВ6 та грипу.

Наявність HSV1, HSV2, ННВ6 вірусів та/або їх асоціацій погіршує відновлення неврологічних функцій в динаміці гострого післяінсультного періоду.

Актуальність

Причини дестабілізації атеросклеротичної бляшки (АБ), що призводять до виникнення таких гострих церебральних клінічних проявів атеросклерозу (АС), як ішемічний інсульт (ІІ), до кінця невідомі та активно дискутуються вченими [1].

Відбулася зміна парадигми, в результаті якої припинила існування теорія за якою АС - наслідок порушення метаболізму холестерину та затверджується нова - про запальну природу захворювання [2]. Джерелом такого запалення може слугувати інфекція [3]. 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 [4]. Здатність хронічних інфекцій викликати запалення в тканинах може бути причиною прогресування АБ [5, 6, 7].

На сьогодні в літературі описані та систематизовані майже 250 чинників ризику АС [8]. Аналіз показав, що всі вони так чи інакше пов'язані із вірусною інфекцією, що персистує, та лише через неї - з АС [9].

Виходячи з того, що АС є багатофакторною хворобою, найвірогіднішим фактором ризику (ФР) є «тягар інфекцій» [10]. 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 ФР, і саме поєднання інфекцій ймовірніше асоціюється із ризиком виникнення інсульту [11].

На сьогодні факт асоціації інфекцій та АС можна вважати доведеним, хоча в патогенезі залишається багато нез'ясованого [12]. Зокрема це стосується проміжку часу між ознаками клінічної маніфестації вірусної інфекції та розвитком інсульту.

Багато досліджень сфокусовано на часі між проявами вірусної інфекції та розвитком інсульту,

термін виникнення інсульту після перенесеної вірусної інфекції відрізняється за різними авторами (Nagel M.A., Sreenivasan N., 2008, 2013). Найчастіше неврологічні симптоми інсульту виникали протягом від одного дня до 1 місяця після варіцелла зостер вірусу (VZV) або герпес зостер (HZ) [13, 14]. За даними Nagel M.A., Sreenivasan N. (2011, 2013) [14, 15, 16] підвищення ризику інсульту після HZ найчастіше спостерігається через 3 місяці. Більш довгий проміжок спостерігався тільки в людей, які перенесли HZ в молодому віці [14]. Аналіз 30 випадків гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), асоційованого із HZ, свідчить про появу неврологічних симптомів інсульту протягом 2,5 місяців після висипки [15, 17]. Найбільш небезпечним вважався ризик інсульту через 4 тижні (1,63), через 5-12 тижнів (1,42), через 13-26 тижнів (1,23). Зазначають, що в 55% осіб, що приймали протівірусну терапію при HZ ризик виникнення інсульту знижувався порівняно з нелікованими хворими [18].

Зв'язок між інфекцією та розвитком інсульту прослідковується на різних етапах розвитку цереброваскулярної патології. Повідомляється про вплив інфекції та запального процесу на підтип інсульту, ураження великих церебральних артерій, розвиток кардіогенної емболії, особливо в пацієнтів без судинних ФР [19, 20]; зазначається, що атеротромботичний та кардіоемболічний інсульти з високою частотою виникають у пацієнтів, які перенесли інфекції дихальних шляхів [11, 21, 22, 23, 24].

На сьогодні факт асоціації інфекцій та АС можна вважати доведеним, хоча в механізмі патогенезу залишається багато неясного. Великого значення в розвитку «інфекційного» направлення в дослідженні проблеми ІІ відіграло накопичення даних про АС, як хронічний запальний процес, ініціатором якого є ушкодження судин, що викликається різними факторами: від АГ та куріння, до гіпергомоцистемії та інфекційних патогенів [7, 25, 26, 27]. Розповсюджена гіпотеза хронічного ураження ендотелію на тлі бактеріальної та вірусної інфекції, дії вільних радикалів, зниження рівня закису азоту та деякі інші. Скоріше за все ці фактори, що ведуть до атеросклеротичного процесу взаємопов'язані та є ланками одного ланцюга [28].

Причини дестабілізації АБ, що призводять до виникнення таких клінічних проявів АС, як ІІ 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 [29, 30, 31]. Водночас питання щодо ролі певних видів вірусної інфекції у реалізації та прискоренні атеросклеротичного процесу недостатньо висвітлені в літературі [2, 32, 33]. Практично нічого не відомо про вплив HHV 3, 6, 7 та 8-го типів на патогенез АС [33]. Напроти, за даними Y. Shi, O. Tokunaga цитомегаловірус частіше виявляється в ділянках з АС порівняно з контрольними: 40 проти 4% відповідно. Також при дослідженні 33 зразків тканини аорти методом ПЛР, причому 10 з них з гістологічними ознаками АС, ВГЛ 1-го типу достовірно частіше виявлявся у групі саме із гістологічними ознаками АС порівняно із зразками аорти без таких (80 проти 13% відповідно) [17]. В інших випадках не знайшли кореляції між наявністю ДНК цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ) та структурою атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. ЦМВ було виявлено лише в половині зразків артерій [34]. Відносно недавно описана асоціація між інсультом та аденовірусною інфекцією [35]. Дані Kutleza M. та ін. (2009) [35], зазначають про асоціацію стенозуючих ушкоджень артерій з наявністю аденовірусної інфекції. Ризик первинного інсульту значно вище після гострої інфекції - протягом перших 3 днів, та залишається значно підвищеним протягом 3 місяців [32].

Досі практично не вивчено питання про питому вагу різних типів вірусної інфекції у хворих на ішемічний інсульт, який розвинувся на тлі маніфесної вірусної інфекції та відновлення неврологічного дефіциту залежно від типу вірусної персистенції.

Метою роботи було вивчення структури вірусної і не вірусної інфекцій у хворих на ішемічний інсульт із клінічною маніфестацією в анамнезі, а також зв'язків між неврологічним



відновленням та типом інфекційного агента.

Матеріал та методи досліджень

Робота виконувалась в період з 2015-2019 р.р. на базах неврологічних відділень Олександрівської та МКЛ № 4 м. Києва.

В дослідження увійшло 89 хворих із ГПМК за типом ішемії з анамнестичними клінічними проявами вірусної інфекції протягом 3 місяців до судинної катастрофи. Серед хворих 44 (44,9 %) чоловіки і 54 (55,1 %) жінки в середньому віці $62,08 \pm 1,29$ років (від 36 років до 92 років). В 61 (81,9 %) хворих визначено ішемічний інсульт, у 28 (18,1 %) діагностовано ТІА.

Діагноз інсульт доводився за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), використовувались шкала оцінки тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale). Сироватка крові хворих досліджувалась на наявність ДНК вірусів герпесу людини: простого герпесу 1 та 2 типу (HSV1, HSV2), Епштейна-Бар (EBV), цитомегаловірус (CMV), HHV6; РНК вірусу грипу (Flu), вірусів гострої респіраторної інфекції, аденовірусів, ентеровірусів, а також ДНК мікоплазми, уреоплазми, токсоплазми, хламідій

Застосовувались вірусологічні методи дослідження: метод визначення ДНК та РНК вірусів в сироватці крові за допомогою поліцитомеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [36, 37] та метод визначення АГ ентеровірусів в культурі клітин за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) [38, 39, 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 КІМ у внутрішній сонній, загальній сонній, середній мозковій, передній мозковій та задній мозковій, хребетних (ВСА, ЗСА, СМА, ПМА, ЗМА, ХА) та базилярній артеріях відповідно. Визначали патогенетичний підтип інсульту користуючись TOAST критеріями [41].

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 %) кардіоемболічний (КЕ), лакунарний (ЛАК) - у 7 (7,9 %), у 12 (13,5 %) - гемодинамічний (ГД) та у 11 (12,4 %) - був остаточно не визначений (ОНВ).

З 89 хворих на ІІ та ТІА у 67 - (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 на інсульт і ТІА. У разі ІІ частіше відмічалось ураження судин каротидного басейну: лівої та правої середньої мозкових артерій (ЛСМА та ПСМА), у разі ТІА - вертебрально-базиллярного басейну (ВББ), $p=0,042$, Табл. 1.

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

Басейн ураження	Інсульт		ТІА		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всього	61	100,0	28	100,0	89	100,0

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

Тяжкість неврологічного дефіциту за NIHSS знаходилась у межах від 7 до 15 балів, в середньому становила $9,42 \pm 0,26$ балів,

Середній термін клінічної маніфестації в хворих із вірусною персистенцією склав $11,8 \pm 1,5$ доби (від 1 доби до 90 діб).

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

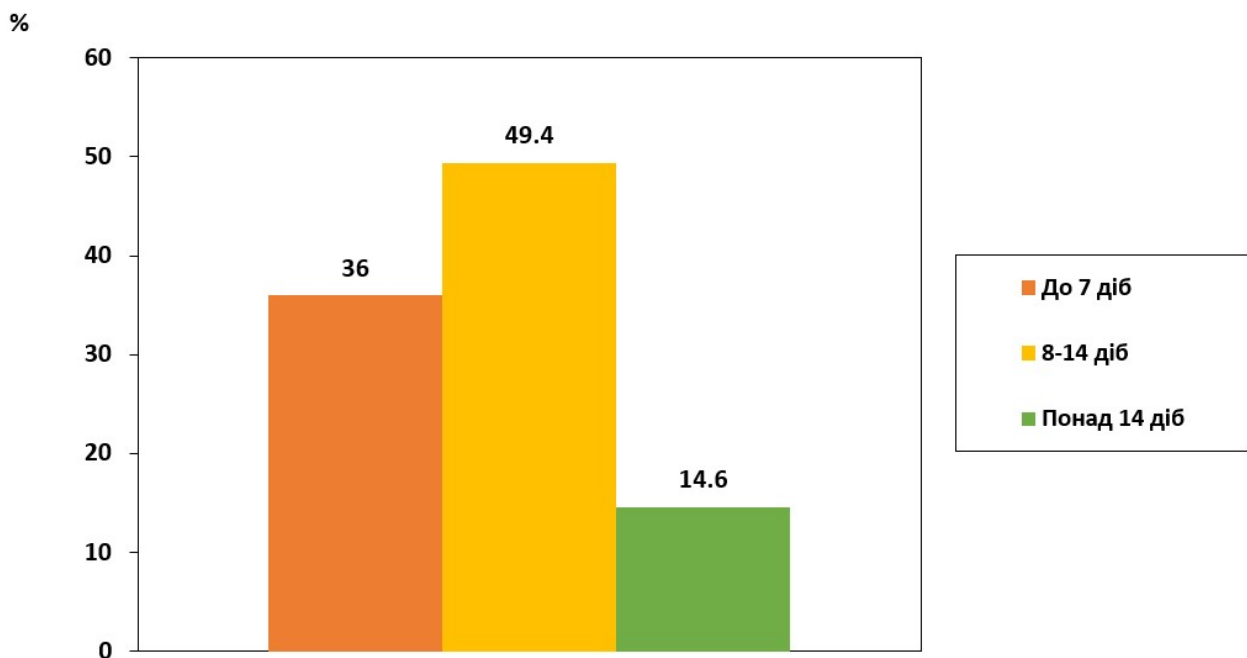


Рисунок 1. Розподіл хворих за терміном вірусної маніфестації в анамнезі до розвитку судинної події

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 типу вірусної персистенції та їх комбінацій свідчить, що найчастіше виявлявся HSV1 (51) 57% хворих, більше третини хворих – 38,2% та 32,6% відповідно мала ознаки персистенції HSV2 та HHV6. Дещо рідше визначались CMV- 23,6% та EBV- 28,1%. Майже п'яту частину склали пацієнти інфіковані Flu (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 – в 9% та 10,1% випадків відповідно, Табл. 2.

Вірус	Абс.	%
HSV 1	51	57,3
HSV 2	34	38,2
HHV6	29	32,6
EBV	25	28,1
CMV	21	23,6
Flu	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 2. Частота виявлення ДНК різних видів вірусної інфекції та інших інфекційних агентів

Слід зазначити, що у 84 (89,9 %) хворих відмічалася комбінація двох різних вірусів і у 6 (6,7 %) хворих – трьох (HSV 1+HSV 2+HHV6). Учасниками комбінації з двох вірусів були HSV1 – у 38 (45,2 %) хворих, Flu – у 34 (40,5 %), HHV6 – у 34 (40,5 %). Найчастіше спостерігалася комбінація HSV1+HSV2 – у 29 (32,6 %) хворих, всі $p < 0,05$, [Табл. 3](#).

Комбінації	Абс.	%
HSV1/HSV2	29	32,6
HHV6/Flu	13	14,6
HHV6 +EBV	11	12,4
HHV6+ CMV	10	11,2
HSV1+Flu	9	10,1
EBV+Flu	7	7,9
HSV2+Flu	5	5,6

Таблиця 3. Частота інфікування в комбінації двох видів вірусної інфекції

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

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

В пацієнтів зі стенозуванням судин більше половини (63,2%) склали хворі серед яких гемодинамічно позначений стеноз виявлявся хоча б в одній судині.

Встановлено, що наявність стенозу, достовірно корелювала з певними типами вірусів або їх асоціаціями, Рис. 2-4.

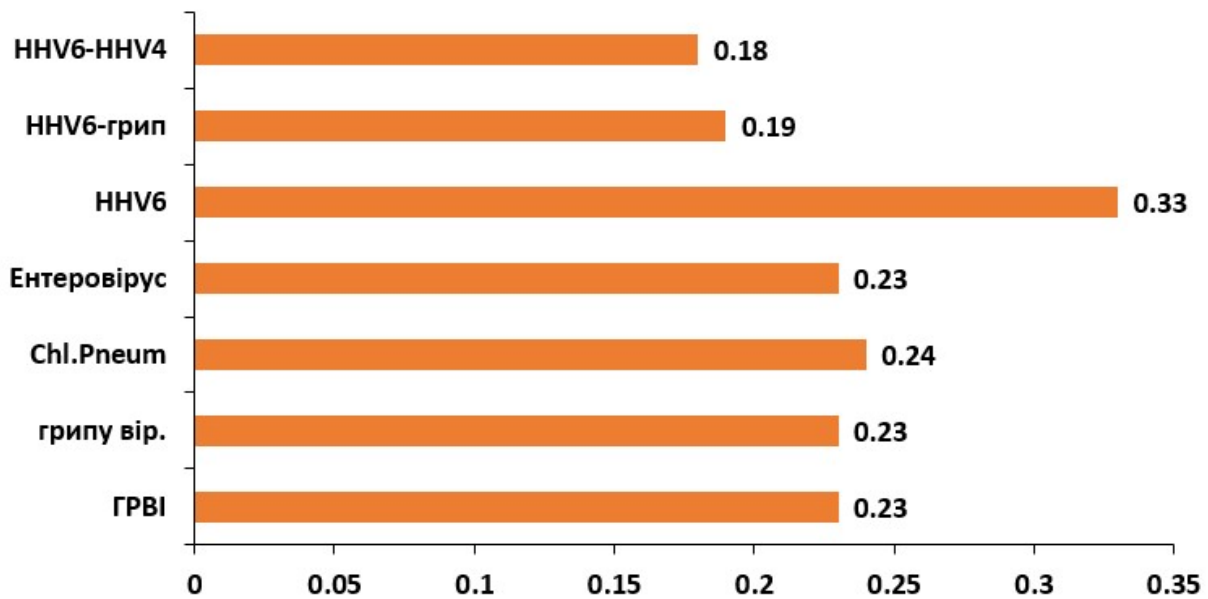


Рисунок 2. Коефіцієнти кореляції між наявністю вірусної персистенції та наявністю стенозу екстракраніальних судин

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

Виявлені також кореляції між певними типами вірусів та кількістю гемодинамічно позначених стенозів, Рис. 3.

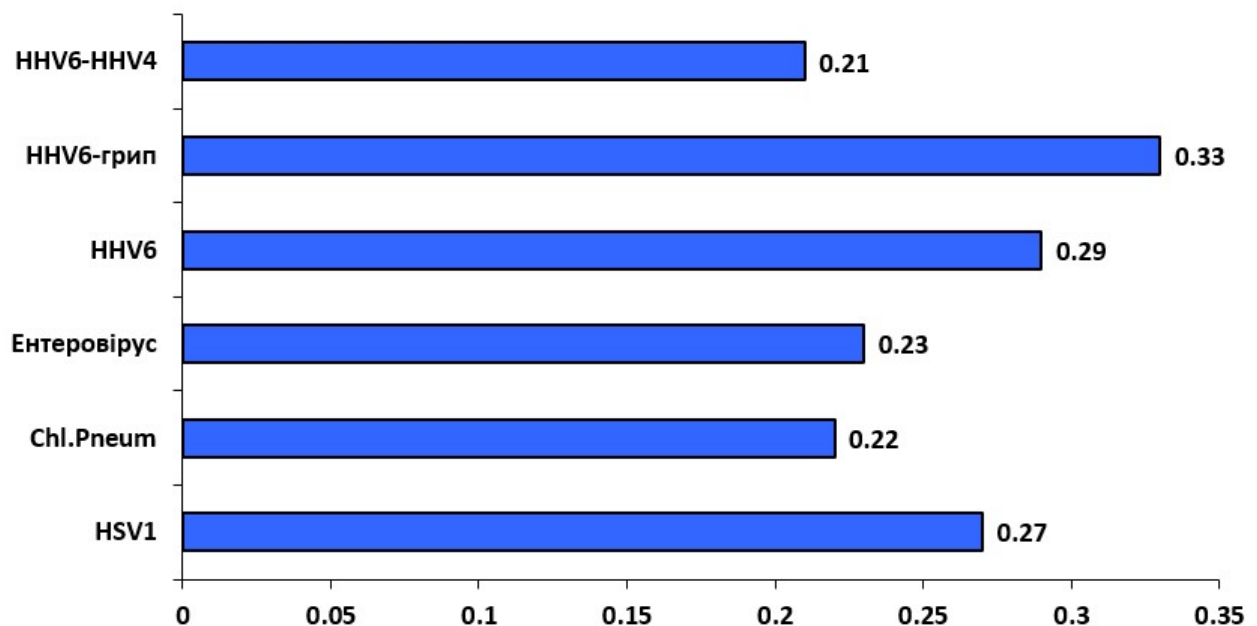


Рисунок 3. Коефіцієнти кореляції між наявністю вірусної персистенції та кількістю гемодинамічно позначених судинних стенозів

Нами не виявлений достовірний зв'язок між тяжкістю неврологічного дефіциту на першу добу II та типом вірусної інфекції або її комбінації за виключенням аденовірусів: $r = -0,268$, $p = 0,011$, [Табл. 4](#).

Virus	r	p
HSV1	0.035	0.748
HSV2	0.011	0.922
HHV6	0.144	0.179
CMV	0.035	0.747
EBV	0.026	0.808
Ентеровірус	0.056	0.604
Уроплазма	0.064	0.551
ГРВІ	0.103	0.336
Мікоплазма	0.075	0.485
Хламідії	0.105	0.327
Токсоплазма	0.079	0.464
Аденовірус	0.268	0.011
Грип	0.137	0.201
HSV1+ HSV2	0.001	0.996
HSV1+HSV2+ HHV6	0.117	0.275
HHV6+Flu	0.148	0.167
HHV6+EBV	0.156	0.143
HHV6+CMV	0.026	0.807
EBV+Flu	0.085	0.427
HSV1+Flu	0.041	0.703
HSV2+Flu	0.041	0.705
HSV1+ HSV2	0.001	0.996

Таблиця 4. Кореляції між вірусом і тяжкістю NIHSS на першу добу

Динаміка неврологічного дефіциту була позитивною у 86,4% хворих. Середнє зниження балів за NIHSS на 7-му 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-му добу від'ємно корелював тією чи іншою мірою з наявністю вірусної інфекції, тобто персистенція певного типу вірусів або їх асоціацій пригнічувала відновлення неврологічних функцій (рис. 4).

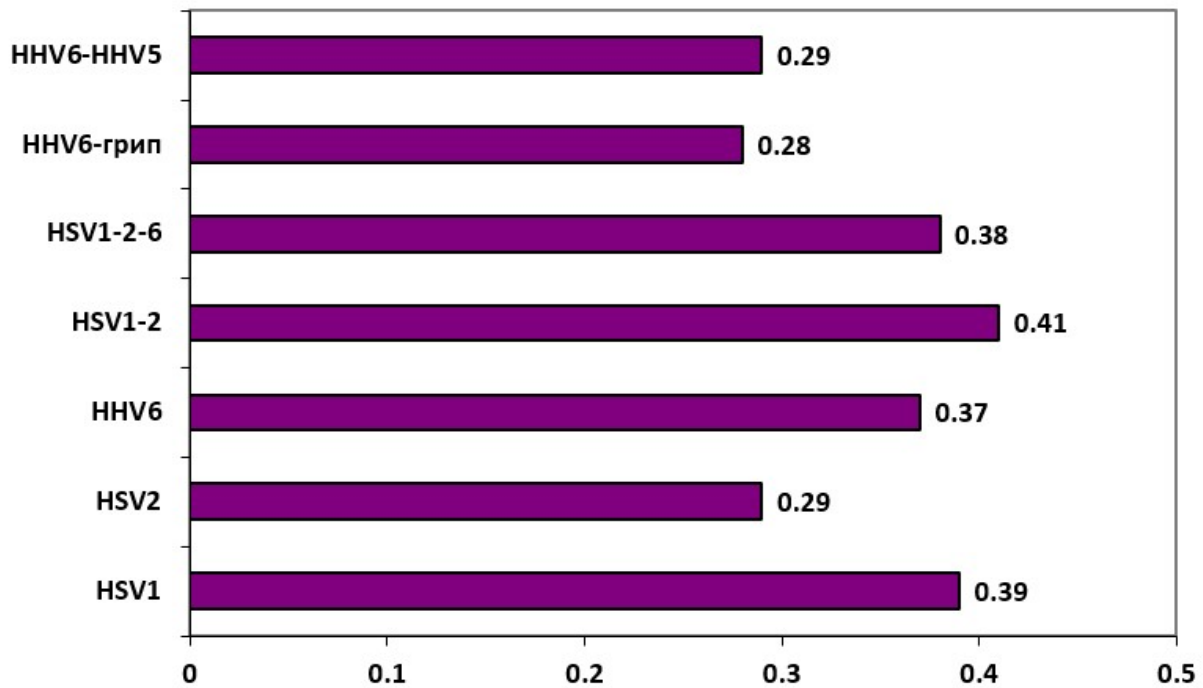


Рисунок 4. Абсолютна величина статистично значимого ($p < 0,05$) коефіцієнта кореляції між наявністю вірусної персистенції та відсотком зниження балів NIHSS на 7-му добу

Найнегативніше на відновлення неврологічних функцій на момент завершення гострого періоду інсульту позначалась наявність герпесвірусів: HSV1, асоціація HSV1+2 або HSV1+HSV2+HHV6.

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.

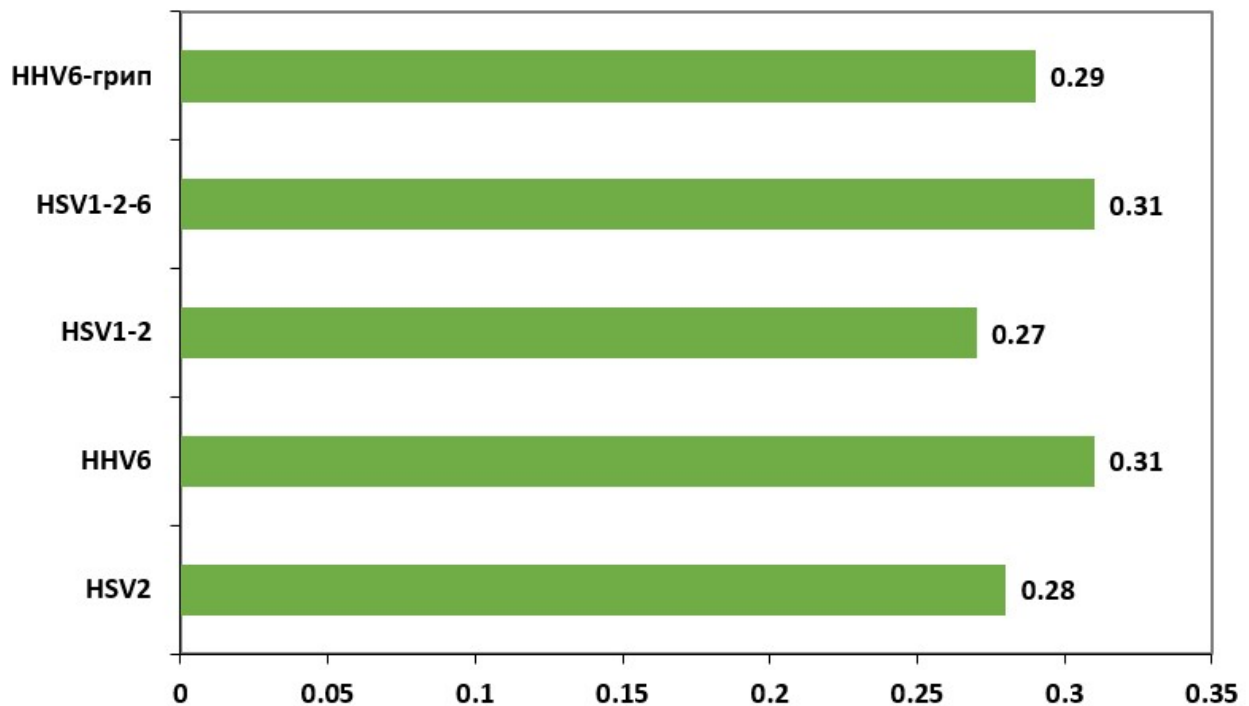


Рисунок 5. Абсолютна величина коефіцієнту кореляції (у разі його статистично значимої величини, $p < 0,05$) між наявністю вірусної персистенції та відсотком зниження балів NIHSS на 21-у добу

Таким чином, вивчення питомої ваги різних типів вірусів як герпетичної групи, так і Flu, гострої респіраторної інфекції - аденовірусів, ентеровірусів а також деяких розповсюджених інфекцій не вірусного походження у хворих на ІІ з ознаками перенесеної гострої інфекції в анамнезі протягом 3 місяців до судинної катастрофи засвідчив, що у більшій половини хворих виявлявся HSV1 (51) 57%, більше ніж у третини хворих -38,2% та 32,6% HSV2 та HHV6 відповідно. Слід зазначити, що більше ніж у 50% хворих з ознаками вірусної маніфестації в анамнезі виявлено поєднання двох різних вірусів, причому достовірно частіше спостерігалась комбінація HSV1 + HSV2.

Зміни властивостей АБ під впливом гострої інфекції, можуть призводити до порушення її стабільності із тромбозом, емболією та розвитком клінічних проявів ТІА/ІІ, що залишається предметом активних дискусій (38).

В зв'язку з цим важливим завданням роботи було дослідження частоти стенотичного ураження судин головного мозку та їх ступеню вираженості. У більше ніж половини пацієнтів на інсульт із вірусною персистенцією (64,0 %) було діагностовано стенози церебральних та прецеребральних судин, причому в 58% хворих у атеросклеротичний процес були залучені два судинних басейни. З числа хворих, в 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 кількість та наявність гемодинамічно значимих стенозів корелювали з виявленою вірусною інфекцією. Отримані дані вочевидь є свідченням не тільки зв'язку між вірусною інфекцією та активністю атеросклеротичного процесу у хворих, але ймовірно демонструють своєрідність впливу певного вірусу на перебіг церебрального атеросклерозу. Існує точка зору про виражену тяжкість перебігу та негативні наслідки ІІ, якщо йому передують інфекція, в тому числі вірусна

[43, 44, 45, 46, 47, 48]. Як свідчить аналіз отриманих даних - відсоток зниження балу неврологічного дефіциту за NIHSS на 7-му добу та на 21 добу (відносно до значень на першу добу) від'ємно корелював із наявністю деяких вірусів та їх асоціацій: HSV1,2; HHV6+CMV; HHV6+Flu, тобто 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, HHV6, EBV, CMV.

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.

Посилання

1. Breuer J, Pacou M, Gautier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology*. 2014;83(2):e27-e33. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000038. PMID: 24384645.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95. DOI: 10.1056/NEJMra043430.
3. Hug A, Dalpke A, Wiczorek N, et al. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection. *Stroke*. 2009;40(10):3226-32. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.557967. PMID: 19661470.
4. Gomez E, Lares A, Baltar JM, Melon S, Díez B, De Ona M. Cytomegalovirus replication and "herpesvirus burden" as risk factor of cardiovascular events in the first year after renal transplantation. In *Transplantation proceedings*. 2005;37(9):3760-3.
5. Abakumova YuV, Ardamatkiy NA. Morfologicheskie, funktsionalnyie, infeektsionnyie aspektyi aterogeneza. *Mezhdunarodnyiy meditsinskiy zhurnalyu*. 2000;(6):522-4.
6. Vinichuk SM, Cherenko TM. Ishemicheskii Insult: evolyutsiya vzglyadov na strategiyu lecheniya. Kyiv: Kosmopolis; 2003:120.
7. Gafurov BG, Rakhmanova SP. Some clinical-pathological characteristics of the first and recurrent cerebral stroke. *Mezhdunarodnyiy nevrologicheskii zhurnal*. 2011;(1):59-62.
8. Manousakis G, Jensen MB, Chacon MR, Sattin JA, Levine RL. The interface between stroke and infectious disease: infectious diseases leading to stroke and infections complicating stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(1):28-34. DOI: 10.1007/s11910-009-0005-x. PMID: 19080750.
9. Hiryna OM. Immunopatohenetychni ta endokrynni zminy pry riznykh formakh ishemichnoi khvoroby sertsia v umovakh virusnoi infektsii i yikh terapevtychna korektsiia. Kyiv: Kosmopolis; 1996.
10. O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, Epstein S, Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(5):780-788. DOI: 10.3201/eid0705.010503. PMID: 11747688.
11. Elkind MS, Ramakrishnan P, Moon YP, et al. Infectious burden and risk of stroke: the northern Manhattan study. *Arch Neurol*. 2010;67(1):33-38. DOI: archneurol.2009.271. PMID: 19901154.
12. Yarullina DR, Ilinskaya NI, Silkin MKh, Salakhov RN, Khairullin. infectious nature of atherosclerosis: facts and hypotheses. *Uchenyie zapiski Kazanskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2010;152(Kn 1):136-154.

13. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology*. 2008;70(11):853-860. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304747.38502.e8. PMID: 18332343.
14. 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;8(7):e69156. DOI: 10.1371/journal.pone.0069156. PMID: 23874897.
15. Nagel MA, Traktinskiy I, Azarkh Y, et al. Varicella zoster virus vasculopathy: analysis of virus-infected arteries. *Neurology*. 2011;77(4):364-370. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182267bfa. PMID: 21753174.
16. Nagel MA, Choe A, Khmeleva N, et al. Search for varicella zoster virus and herpes simplex virus-1 in normal human cerebral arteries. *J Neurovirol*. 2013;19(2):181-185. DOI: 10.1007/s13365-013-0155-0. PMID: 23456953.
17. Span AH, Van Dam-Mieras MC, Mullers W, Endert J, Muller AD, Bruggeman CA. The effect of virus infection on the adherence of leukocytes or platelets to endothelial cells. *Eur J Clin Invest*. 1991;21(3):331-338. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1991.tb01378.x. PMID: 21753174.
18. Nagel MA, Gilden D. The relationship between herpes zoster and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(4):16. DOI: 10.1007/s11910-015-0534-4. PMID: 25712420.
19. Loseva MI, Masyicheva VI., Beltsova AI., Kosmachyova TA. Opyit primeneniya ridostina dlya lecheniya grippa i ORVI. B: Materialy kruglogo stola Primenenie ridostina dlya lecheniya virusnyh i bakterialnyh infektsiy i perspektivy ego ispolzovaniya pri zabolevaniyah infektsionnoy prirody. *Berds*;1998:64-67.
20. Maltsev DV. Herpesvirusni neiroinfektsii liudyny. Kyiv: Nats. med. un-t im. O.O. Bohomoltsia, In-t imunolohii ta alerholohii; 2014. 366 s.
21. Kuznetsova SM. Faktory riska i profilaktika insulta. *Likuvannia ta diahnozyka*. 1998;(3):22-25.
22. Marychev IL. Herpesvirusy 1 ta 2 typu-poshyrenist ta diahnozyka. *Laboratorna diahnozyka*. 2008;(3):18-21.
23. Hosseinipour MC, Smith NH, Simpson EP, Greenberg SB, Armstrong RM, White AC. Middle cerebral artery vasculitis and stroke after varicella in a young adult. *South Med J*. 1998;91(11):1070-1072. DOI: 10.1097/00007611-199811000-00018. PMID: 9824195.
24. Puskas LG, Tiszlavicz L, Rázga Z, Torday LL, Krenacs T, Papp JG. Detection of nanobacteria-like particles in human atherosclerotic plaques. *Acta Biologica Hungarica*. 2005;56(3-4):233-245.
25. Zhukova YV, Masycheva VI, Nikitin YuP. The effect of acute respiratory viral infection on the coronary heart disease. *Byulleten SO RAMN*. 2008;(4): 56-59.
26. Knobler SL, O'Connor S, Lemon SM, et al., eds. *The Infectious Etiology of Chronic Diseases: Defining the Relationship, Enhancing the Research, and Mitigating the Effects: Workshop Summary*. Washington: National Academies Press; 2004. DOI: 10.17226/11026. PMID: 22379643.
27. Stassen FR, Vainas T, Bruggeman CA. Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis. *Pharmacol Rep*. 2008;60(1):85-92.
28. Bobrychev YV., Andreeva ER., Michailova LA, et al. Correlation between lipid deposition ,immune-inAamatory cell content and MNC class II expression in diffuse intimal thickening of the human aorta. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):171-183.
29. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(7):1282-1292. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179739. PMID: 20554950.
30. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, 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;34(38):2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs296. PMID: 23996286.
31. Yasuda C, Okada K, Ohnari N, Akamatsu N, Tsuji S. Cerebral infarction and intracranial aneurysm related to the reactivation of varicella zoster virus in a Japanese acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patient. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013;53(9):701-705. DOI: 10.5692/clinicalneuro.53.701. PMID: 24097317.

32. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Influenza virus infection, infectious burden, and atherosclerosis. *Stroke*. 2002;33(6):1454-1455. DOI: 10.1161/01.str.0000018667.77849.95. PMID: 12052970.
33. Flamand L, ed. *Human Herpesviruses HHV6A, HHV-6B & HHV-7: diagnosis and clinical management*. 3rd ed. Oxford, UK: Elsevier; 2014. 368 p.
34. Virok D, Kis Z, Kari L, et al. Chlamydomphila pneumoniae and human cytomegalovirus in atherosclerotic carotid plaques-combined presence and possible interactions. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2006;53(1):35-50. DOI: 10.1556/AMicr.53.2006.1.3. PMID: 16696549.
35. Kutlesa M, Tesović G, Knezović I, Mise B, Visković K, Barisić N. Ischemic stroke associated with adenoviral infection in a 4-year-old boy. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(23-24):776-779. DOI: 10.1007/s00508-009-1286-4. PMID: 20047116.
36. Huralia AL, Spivak OM. *Praktychnyi posibnyk z imunofermentnoho analizu*. Kyiv: Polimed; 2003. 51 s.
37. Leneva IA, Fadeeva NI, Fedyakina IT. *Primenenie immunofermentnoy indikatsii virusspetsificheskikh antigenov v izuchenii novogo protivogrippoznogo preparata arbidola*. *Himiko-farmarmakologicheskii zhurnal*. 1994;(9):4-8.
38. Graham FL, Van der Eb AJ. A new technique for the assay of infectivity of human adenovirus 5 DNA. *Virology*. 1973;52(2):456-467. DOI: 10.1016/0042-6822(73)90341-3. PMID: 4705382.
39. Crowther JR *The ELISA Guidebook*. 2nd ed. Humana Press. 2009:566.
40. Burke S, ed. *PCR:DIOS Essential techniques*. New York: John Wiley & Sons; 1996:153.
41. Chapman N, Huxley R, Anderson C, et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke*. 2004;35(1):116-121. DOI: 10.1161/01.STR.0000106480.76217.6F. PMID: 14671247.
42. Niessner A, Sato K, Chaikof EL, Colmegna I, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha. *Circulation*. 2006;114(23):2482-2489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642801. PMID: 17116765.
43. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(2):496-501. DOI: 10.1161/01.STR.0000110789.20526.9D. PMID: 14707235.
44. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):341-353. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70061-9. PMID: 18339349.
45. Hennerici MG. The unstable plaque. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17 Suppl 3:17-22. DOI: 10.1159/000075300. PMID: 14730254.
46. Macko RF, Ameriso SF, Gruber A, et al. Impairments of the protein C system and fibrinolysis in infection-associated stroke. *Stroke*. 1996;27(11):2005-2011. DOI: 10.1161/01.str.27.11.2005. PMID: 8898806.
47. Paganini-Hill A, Lozano E, Fischberg G, et al. Infection and risk of ischemic stroke: differences among stroke subtypes. *Stroke*. 2003;34(2):452-457. DOI: 10.1161/01.str.0000053451.28410.98. PMID: 12574559.
48. Palasik W, Fiszer U, Lechowicz W, Czartoryska B, Krzesiewicz M, Lugowska A. 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;53(4):188-193. DOI: 10.1159/000086355. PMID: 15956787.