

Нейроиммунокорригирующая терапия у больных с герпетическими осложнениями инсульта

КУЛЬЧИКОВ А.Е., МОРОЗОВ С.Г., ГРИНЕНКО Е.А.

ФГБУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва, Россия.
E-mail: andrey.kulchikov@gmail.com

Результаты проведённого исследования показали, что у больных с острым ишемическим инсультом на фоне иммунодефицита наблюдается реактивация латентной герпетической инфекции (наличие в крови больных ДНК вируса простого герпеса и клинические её проявления). Применение Церебролизина® («Ever neuro pharm», Австрия) у больных с инсульт-индуцированной герпетической инфекцией, приводит к ускоренному восстановлению нарушенных неврологических функций, нормализации иммунной системы и саниации периферической крови уже к 10-м суткам заболевания, с достоверными различиями ($p < 0,01$).

Ключевые слова: реактивация латентной герпетической инфекции, иммунопатология, острый ишемический инсульт, церебролизин

Введение

При остром нарушении мозгового заболевания (ОНМК) причинами смерти являются внутричерепные и соматические осложнения, сопровождающиеся гибелью 70–83% больных [4]. В структуре соматических осложнений одно из ведущих мест занимает инфекционная патология: пневмонии, трахеобронхиты, инфекции мочевыводящих путей, гнойные поражения конъюнктивы и роговицы, а также другие заболевания, существенно повышающие степень тяжести первичного и повторного инсультов [3]. Установлено, что причинами развития осложнений инфекционной природы являются нарушение метаболизма, поражение центральной регуляции функции органов и систем, а также нарушения в системном и региональном иммунном ответе [3, 9, 11]. Это позволило высказать предположение и подтвердить в эксперименте, возможность участия активированной бактериальной и особенно, ДНК-содержащей вирусной инфекции в развитии воспалительных заболеваний, не только в ткани лёгких, мочевыделительных путей и глаз, но и в центральной нервной системе при снижении иммунологической реактивности организма [1]. Степень иммунных нарушений, во многом определяющая характер и исход ОНМК, может быть частично откорректирована при назначении ряда базисных препаратов для лечения инсульта. Однако более выраженный эффект может быть достигнут в результате использования различных цитокинов, нейротрофинов и ростовых факторов, а также индукторов их синтеза, характеризующихся иммунокорригирующим действием [8]. К числу их относится пептидергический ноотроп с нейроиммунотрофическим и γ -интерферониндуцирующим действием — «Церебролизин» [8]. В проведённых исследованиях доказано, что церебролизин обладает нейроиммунокорригирующей и противовирусной активностью при вирусных нейроинфекциях, а также при инфекционных осложнениях ОНМК [12].

Целью данного исследования была оценка эффективности нейроиммунокорректирующей терапии церебролизином у больных с герпетическими осложнениями инсульта.

Материалы и методы

В исследование включены 98 больных (возраст 55–85 лет) с первым в жизни с инфарктом головного мозга в каротидном бассейне, которые поступили в стационар в первые сутки от момента развития заболевания и у которых при поступлении в периферической крови обнаружена ДНК ВПГ типа 1 и типа 2 и клинические проявления герпетической инфекции в виде герпетических высыпаний на слизистых оболочках и полости рта: 49 чел., получавшие церебролизин, и 49 чел., составивших контрольную группу. Каждый пациент получал полную информацию о препарате, его свойствах цели и принципах исследования. Перед началом исследования каждый больной или его родственник давал письменное согласие на участие в нем. Церебролизин в дозе 10 мл назначался в течение первых суток от начала заболевания в течение 10 дней. Препарат разводился в 100 мл физиологического раствора и вводился внутривенно капельно в течение 30 мин, на фоне применения ацикловира и максимально унифицированной базисной терапии, включавшей применение ацетилсалициловой кислоты, пентоксифиллина, а при необходимости гепарина в низких дозах. Блокаторы кальциевых каналов и препараты с нейротрофическими и иммуномодулирующими свойствами не использовались. Оценку степени неврологического дефицита у пациентов, включённых в исследование проводили с помощью шкалы степени тяжести американского института неврологических расстройств и инсульта (NIH-NINDS), функциональный статус больного оценивался с помощью модифицированной шкалы Рэнкина и индекса Бартел. Оценку системной воспалительной реакции проводили с помощью шкалы синдрома системного воспалительного ответа («Systemic Inflammatory Response Syndrome» — SIRS). ВПГ типа 1 и типа 2 в крови выявляли с помощью ПЦР и иммуноферментного анализа, индекс avidности антител определяли с помощью метода дифференциации высоко- и низкоавидных антител с помощью обработки комплексов антиген-антитело раствором мочевины, вызывающую денатурацию белка. Проводили исследование иммунного

статуса. Оценивали Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD4+), Т-супрессоры (CD8+) и В-лимфоциты (CD20+) методом проточной цитометрии. Иммуноглобулины А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Фагоцитарное звено иммунитета оценивали с помощью прямого визуального метода. Проводились следующие лабораторные исследования: С-реактивный протеин, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень лейкоцитов. Данные показатели определяли при поступлении 1-сутки (визит 1), на 3-и, 10-е и 28-е сутки заболевания (визит 2, 3 и 4). КТ/МРТ головного мозга выполнялось в течение 1 суток от начала заболевания. На полученных томограммах определяли наличие и локализацию инфаркта мозга. ЭКГ исследование выполняли при поступлении пациента для исключения острой сердечной патологии (инфаркт миокарда и т.д.). В статистический анализ были включены все пациенты, получавшие хотя бы одну дозу исследуемого препарата (анализ *intention-to-treat*). Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ «BIOSTAT» и «Statistica-6.0». Достоверность различий средних значений устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента. При оценке летальности использован точный критерий Фишера.

Результаты исследования

Исследование подтвердило безопасность церебролизина, нежелательных явлений отмечено не было. В основной группе по сравнению с контрольной отмечалась тенденция к более высокой летальности — соответственно 3 случая (6,1%) и 1 случай (2,0%), — не достигая уровня достоверности. Во всех случаях смерть имела место у больных с исходно тяжёлым инсультом (балл по NIH-NINDS). Оценку неврологического дефицита, функционального состояния больных и эффективность проводимой терапии проводили по шкале NIH-NINDS, модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел. До начала терапии обе группы были сопоставимы по тяжести клинической симптоматики по шкалам NIH-NINDS (основная: $14,3 \pm 4,5$; контрольная: $14,0 \pm 5,2$) и модифицированной шкале Рэнкина (основная: $3,9 \pm 0,6$; контрольная: $4,0 \pm 0,2$). К 3-м суткам заболевания наблюдается регресс клинического балла во всех группах: шкала NIH-NINDS (основная: $10,3 \pm 4,6$; контрольная: $10,9 \pm 5,1$) и модифицированная шкала Рэнкина (основная: $3,3 \pm 0,2$; контрольная: $3,7 \pm 0,3$), без достоверных различий. К 10-м суткам острого ишемического инсульта (завершение проводимой терапии церебролизин) в группах получавшей церебролизин, наблюдается ускоренное восстановление

нарушенных неврологических функций и функционального состояния больных согласно шкалам NIH-NINDS (основная: $6,5 \pm 4,0$; контрольная: $8,2 \pm 4,1$), модифицированной шкале Рэнкина (основная: $2,5 \pm 1,1$; контрольная: $3,4 \pm 1,2$) и индекса Бартел (основная: $72,5 \pm 19,2$; контрольная: $58,3 \pm 20,1$) ($p < 0,01$). Данные различия сохраняются к 28-м суткам заболевания: шкала NIH-NINDS (основная: $3,8 \pm 3,5$; контрольная: $6,1 \pm 3,6$), модифицированная шкала Рэнкина (основная: $1,4 \pm 0,9$; контрольная: $2,6 \pm 0,8$) и индекс Бартел (основная: $83,6 \pm 13,2$; контрольная: $65,2 \pm 14,5$), ($p < 0,01$).

Динамику системного воспалительного ответа у больных оценивали с помощью шкалы SIRS. В момент включения пациентов в исследование обе группы были сопоставимы по степени синдрома системного воспалительного ответа шкале SIRS (основная: $1,9 \pm 0,7$; контрольная: $1,8 \pm 0,5$). К 3-м суткам заболевания, в контрольной группе наблюдается повышение клинического балла ($3,5 \pm 0,6$), а в группе получавшей церебролизин наблюдается регресс клинического балла ($1,3 \pm 0,4$), с достоверными различиями ($p < 0,01$). К 10-м суткам острого ишемического инсульта в основной группе наблюдается ускоренная санация согласно шкале SIRS (основная: $1,1 \pm 0,3$; контрольная: $2,3 \pm 0,5$) ($p < 0,01$). Данные различия сохраняются к 28-м суткам заболевания (основная: $0,4 \pm 0,2$; контрольная: $1,1 \pm 0,4$) ($p < 0,01$).

Для диагностики реактивации латентной герпетической инфекции при остром ишемическом инсульте и оценки эффективности терапии церебролизином использовали ИФА на выявление иммуноглобулинов класса М и G к вирусу простого герпеса типа 1 и типа 2 в периферической крови. Данные о динамике показателей ИФА в периферической крови представлены на рис. 1.

Все положительные сыворотки с иммуноглобулином G тестировали на индекс avidности антител. Во всех случаях индекс avidности был более 50%, следовательно, сыворотки содержат высокоавидные антитела, что указывает на давнюю инфекцию. До начала терапии у всех больных основной и контрольной группы (100%) наблюдается наличие антител класса G и M к ВПГ. К 3-м суткам заболевания, в группе получающей церебролизин наблюдается снижение количества пациентов до 76,8% с иммуноглобулинами класса M к ВПГ, по сравнению с контрольной 91,8% с достоверными различиями ($p < 0,05$); при этом антитела к иммуноглобулинам класса G к ВПГ наблюдаются у всех больных основной и контрольной группы (100%). К 10-м суткам ОИИ, в обеих группах наблюдается снижение количества пациентов с иммуноглобулинами класса M (основная: 30,6%; контрольная: 79,6%) и G (основная: 18,4%; контрольная: 59,2%) к ВПГ с достоверными различиями в основной группе ($p < 0,01$). Данные различия сохраняются к 28-м суткам заболевания, соответственно, количество пациентов с иммуноглобулинами класса M (основная: 0%; контрольная: 38,8%) и G (основная: 10,2%; контрольная: 40,8%) к ВПГ ($p < 0,01$).

С целью включения пациентов в исследование и оценки эффективности терапии церебролизином использовали метод ПЦР на выявление наличия ДНК вируса простого герпеса типа 1 и типа 2 в периферической крови. Данный метод дополняет и уточняет ИФА поскольку является «золотым стандартом» в диагностике герпетической инфекции. Данные о динамике показателей ПЦР в периферической крови представлены в таблице.

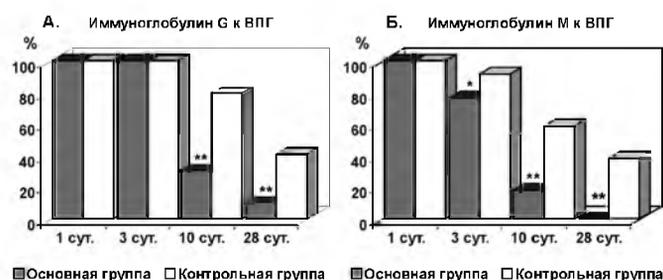


Рис. 1. Динамика показателей ИФА на ВПГ в периферической крови: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

Динамика показателей ПЦР на ВПГ в периферической крови, % положительных случаев

Группа	День заболевания			
	1-е сутки	3 сутки	10-е сутки	28-е сутки
Основная	100	76,8*	18,4**	0**
Контрольная	100	100	59,2	38,8

Примечание. * - $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

Из приведённых данных следует, что при поступлении (1-е сутки), как в основной, так и в контрольной группах ПЦР положительна у всех больных, включённых в исследование (100%). К 3-м суткам заболевания в группе получавшей церебролизин наблюдается ускоренная санация периферической крови от вируса простого герпеса типа 1 и типа 2 (т.е. уменьшение количества больных с положительным результатом ПЦР на выявление ДНК ВПГ типа 1 и типа 2 в периферической крови) с достоверными различиями ($p < 0,05$). К 10-м суткам ОИИ в основной группе отмечалось санация периферической крови, с достоверными различиями ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой), данные различия сохранялись к 28-м суткам заболевания ($p < 0,01$). У всех больных динамика наличия в крови ДНК ВПГ была сопоставима с динамикой клинической картины.

В процессе исследования у пациентов проводили забор крови для определения состояния клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета. Данные о динамике показателей некоторых показателей иммунной системы представлены на рис. 2 и 3.

При поступлении у больных обеих групп наблюдается нарушение во всех звеньях иммунитета в равной степени. Клеточное звено иммунитета проявляется снижением CD3+ (основная: $12,1 \pm 2,4\%$; контрольная: $13,1 \pm 1,9\%$), CD4+ (основная: $19,2 \pm 2,7\%$; контрольная: $20,3 \pm 2,9\%$), и повышением CD8+ (основная: $12,1 \pm 2,4\%$; контрольная: $13,1 \pm 1,9\%$). В гуморальном звене иммунитета наблюдается повышение CD20+ (основная: $48,2 \pm 3,7\%$; контрольная: $47,4 \pm 4,3\%$) и иммуноглобулинов класса А (основная: $831,5 \pm 67,1$ мг/дл; контрольная: $783,1 \pm 45,7$ мг/дл), М (основная: $277,1 \pm 25,8$ мг/дл; контрольная: $264,2 \pm 38,2$ мг/дл), G (основная: $1798,2 \pm 98,4$ мг/дл; контрольная: $1806,3 \pm 100,2$ мг/дл). Неспецифический иммунитет проявляется снижением количества активных фагоцитов (основная: $1,1 \pm 0,3 \cdot 10^9$ /л; контрольная: $1,3 \pm 0,2 \cdot 10^9$ /л), фагоцитарного числа (основная: $1,8 \pm 0,1$ у.е.; контрольная: $1,9 \pm 0,7$ у.е.), абсолютного фагоцитарного показателя (основная: $3,1 \pm 1,2 \cdot 10^9$ /л; контрольная: $3,3 \pm 1,1 \cdot 10^9$ /л), и

индекса завершенности фагоцитоза (основная: $0,7 \pm 0,1$ у.е.; контрольная: $0,5 \pm 0,2$ у.е.). К 3-м суткам заболевания в группе получавшей церебролизин, происходит нормализация содержания CD4+ (основная: $19,3 \pm 1,9\%$; контрольная: $14,2 \pm 2,6\%$), CD20+ (основная: $40,1 \pm 2,9\%$; контрольная: $45,3 \pm 3,6\%$), количества активных фагоцитов (основная: $2,5 \pm 0,9 \cdot 10^9$ /л; контрольная: $1,5 \pm 1,1 \cdot 10^9$ /л) и индекса завершенности фагоцитоза (основная: $1,1 \pm 0,3$ у.е.; контрольная: $0,7 \pm 0,1$ у.е.) с достоверными различиями ($p < 0,01$).

К 10-м суткам заболевания в основной группе отмечалось нормализация содержания CD3+ (основная: $47,5 \pm 3,1\%$; контрольная: $20,3 \pm 4,2\%$), CD8+ (основная: $25,2 \pm 3,5\%$; контрольная: $46,5 \pm 4,3\%$), IgA (основная: $318,4 \pm 29,1$ мг/дл; контрольная: $430,9 \pm 54,1$ мг/дл), IgM (основная: $156,2 \pm 31,1$ мг/дл; контрольная: $238,1 \pm 14,9$ мг/дл), IgG (основная: $1439,3 \pm 86,1$ мг/дл; контрольная: $1686,5 \pm 76,2$ мг/дл), фагоцитарного числа (основная: $4,6 \pm 1,1$ у.е.; контрольная: $2,7 \pm 0,4$ у.е.) и абсолютного фагоцитарного показателя (основная: $14,9 \pm 1,7 \cdot 10^9$ /л; контрольная: $7,4 \pm 0,7 \cdot 10^9$ /л) с достоверными различиями ($p < 0,01$). То есть к 10-м суткам ОИИ в основной группе наблюдается нормализация всех нарушенных показателей иммунной системы, данные различия сохранялись к 28-м суткам острогипоциемического инсульта ($p < 0,01$). В контрольной группе к 28-м суткам ОИИ нарушенный иммунитет восстанавливается медленно и сохраняется нарушения (но не такой степени выраженности, как в 1-е сутки ОИИ) во всех звеньях иммунитета. Так, в клеточное звено характеризуется снижением CD3+ ($32,1 \pm 3,9\%$), CD4+ ($27,3 \pm 3,2\%$), и повышением CD8+ ($37,4 \pm 3,5\%$); гуморальное звено проявляется повышением CD20+ ($42,1 \pm 2,7\%$), IgA ($416,3 \pm 32,1$ мг/дл), IgM ($218,0 \pm 13,1$ мг/дл) и IgG ($1609,5 \pm 110,4$ мг/дл); неспецифический иммунитет проявляется снижением количества активных фагоцитов ($2,3 \pm 1,3 \cdot 10^9$ /л), фагоцитарного числа ($3,4 \pm 1,5$ у.е.), абсолютного фагоцитарного показателя ($9,3 \pm 1,4 \cdot 10^9$ /л) и индекса завершенности фагоцитоза ($0,9 \pm 0,7$ у.е.).

В процессе исследования в 1-е, 3-и, 10-е и 28-е сутки заболевания у пациентов определяли уровень лейкоцитов,

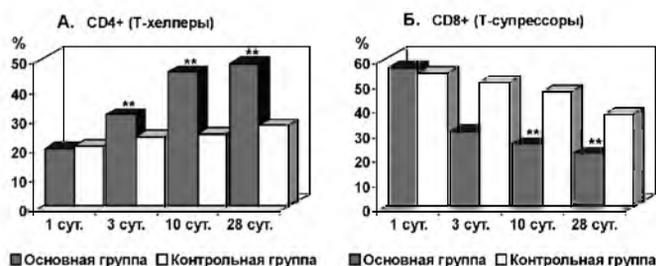


Рис. 2. Динамика показателей субпопуляций Т-лимфоцитов — CD4+ и CD8+ у больных с ишемическим инсультом:

** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

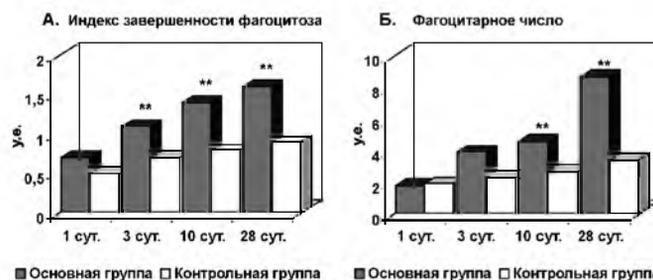


Рис. 3. Динамика показателей неспецифического звена иммунитета у больных с ишемическим инсультом:

** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

C-реактивный протеин и скорость оседания эритроцитов. До начала терапии обе группы были сопоставимы по степени воспалительных изменений со стороны крови т.е. лейкоцитоза (основная: $11,3 \pm 3,5 \cdot 10^9/\text{л}$; контрольная: $12,4 \pm 3,2 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ (основная: $17,5 \pm 4,2$ мм/ч; контрольная: $18,5 \pm 3,5$ мм/ч) и появление в периферической крови C-реактивного протеина (основная: $15,7 \pm 3,4$ мг/л; контрольная: $16,6 \pm 1,9$ мг/л). К 3-м суткам заболевания в группе получавшей церебролизин, наблюдалось нормализация количества лейкоцитов (основная: $8,8 \pm 2,1 \cdot 10^9/\text{л}$; контрольная: $14,2 \pm 4,1 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ (основная: $7,6 \pm 1,2$ мм/ч; контрольная: $17,5 \pm 3,3$ мм/ч) и уровня C-реактивного протеина (основная: отрицательный; контрольная: $14,9 \pm 3,5$ мг/л) с достоверными различиями ($p < 0,01$). То есть на третьи сутки ОИИ в группе, получавшей церебролизин происходит нормализация всех нарушенных показателей. Данная тенденция в основной группе наблюдается к 10-м суткам заболевания ($p < 0,01$). К 28-м суткам ОИИ в обеих группах прослеживается нормализация данных показателей.

Электрокардиографию проводили в течение 1-х суток от момента развития заболевания. Во всех случаях острой коронарной патологии выявлено не было. КТ или МРТ исследование головного мозга проводилось в момент поступления пациента в стационар. Данные исследования были проведены повторно у всех больных, включённых в исследование. В контрольной группе 20 пациентов исследовали на 7-й день, 9 пациентов на 10-й день и 10 пациентов на 14-й день от момента развития заболевания. В группе получавшей церебролизин данные исследования выполнялись у 14 пациентов на 8-й день, у 15 пациентов на 10-й день и у 20 пациентов на 12-й день от момента развития заболевания. При этом не было выявлено случаев с геморрагической трансформацией, гематомой, кровоизлиянием, повторного инсульта и субарахноидальном кровоизлиянием. Отмечено, что у всех больных, включённых в исследование, очаг инсульта затрагивает лимбико-ретикулярные структуры ЦНС.

Обсуждение полученных результатов

В проведённом клиническом исследовании показано, установлено, что при ишемическом инсульте с затрагиванием лимбико-ретикулярных структур ЦНС, отмечается нарушения всех звеньев иммунной системы. Это проявляется со стороны клеточного иммунитета: снижением CD3+ (Т-лимфоцитов) и CD4+ (Т-хелперов), а также повышением CD8+ (Т-супрессоров). Гуморальный иммунитет характеризуется увеличением содержания CD20+ (В-лимфоцитов) и иммуноглобулинов А, М и G. Нарушение неспецифического иммунитета проявляется снижением количества активных фагоцитов, фагоцитарного числа, абсолютного фагоцитарного показателя и индекса завершенности фагоцитоза. Данную реакцию можно объяснить, развитием на фоне ОНМК стресс-обусловленного вторичного иммунодефицита, который снижает противоинфекционного иммунитета и как следствие, развитие инсульт-индуцированной герпетической инфекции. Для вируса герпеса общепризнанным является факт его паразитирования или пожизненного персистирования в латентном состоянии в ядрах (встраивание в геном) и some нервных клеток сенсорных ганглиев тройничного нерва, в нейронах вегетативных ганглиев и лимфоцитах. Это сопровождается развитием клеточного энергодифицита и, возможно, активацией процессов свободнорадикального окисления [5]. При этом вирусы индуцируют синтез внутриклеточного холестерина, что сопро-

вождается нарушением деятельности клеток и развитием атеросклероза даже без вовлечения в реакцию холестеринного метаболизма организма [14]. Одновременно в нервной ткани может быть обнаружено сразу несколько типов вируса герпеса, находящегося в конкурентно-антагонистических взаимоотношениях за общие ресурсы клеток, блокирующих встраивание друг друга в геном нервных клеток и непрерывно циркулирующих по нейронам. При этом исчезновение герпеса одного типа сопровождается активацией в ЦНС другого [15]. Одним из доказательств важности механизмов специфической антивирусной резистентности является значительное количество пострадиационных энцефалопатий в результате аварии на Чернобыльской АЭС (настоящее клиническое исследование проходило в радиационной зоне действия Чернобыльской АЭС) [7]. Их развитие, являлось результатом снижения системного и регионарного иммунитета, сопровождалось активацией герпетической инфекции, проникновением вирусов в ткань мозга как гематогенным, так и нейрогенным (аксонный транспорт, перенервально) путём, что свидетельствует о выраженном нейротопизме ВПГ [11]. Обобщая полученные данные, развитие реактивации латентной герпетической инфекции при ОНМК, можно объяснить следующим образом. При хроническом герпетическом инфицировании и персистировании в нейронах латентных форм возбудителей, специфические и общие показатели иммунной защиты организма характеризуются признаками нестабильности, вариативности и, даже, дефектностью (недостаточностью выработки антител к белковой оболочке капсиду) вируса) [6]. С другой стороны, в условиях ОНМК, а также при тяжёлом течении заболевания у больных отмечается резкое снижение показателей неспецифической и специфической иммунной защиты, что сопровождается развитием инфекционных осложнений [6]. Более того, удалось установить, что пик развития герпес-инфекционных заболеваний, в том числе и энцефалита приходится на ноябрь — декабрь календарного года и совпадает с одним из пиков уровня антигена вируса простого герпеса (HSV₁), например, у больных с атеросклерозом [5]. Данные изменения напоминают сезонную динамику частоты развития первичных и повторных мозговых инсультов и, эти показатели находятся в корреляционной связи [10]. Следует отметить, что в проведённом исследовании именно за эти два месяца у 76,8% пациентов произошла реактивация латентной герпетической инфекции. Существует и ещё один аспект данной проблемы. Эффективность препаратов для лечения ОНМК, повышается, если их фармакологический эффект дополняется иммуностропным, или иммуномодулирующим действием. Как показали результаты данного исследования, при остром ишемическом инсульте «Церебролизин» способствует ускоренному восстановлению нарушенных неврологических функций, способствует ускоренной санации крови, обладает антивирусным действием и нормализует нарушенные показатели иммунной системы. Один из механизмов иммунокорректирующего и антивирусного действия «Церебролизина» по-видимому, связан с индукцией γ -интерферона, поскольку данные цитокин обладает иммуномодулирующим действием [8].

Выводы

Нейроиммуоокорректирующая терапия церебролизином у больных с герпетическими осложнениями инсульта оказывает выраженный нейроиммунокорректирующий эффект.

Список литературы

1. Борисенко Р.И., Василенко Ф.И. Значение иммунных сдвигов в патогенезе некоторых осложнений у больных при мозговом инсульте // Иммунопатология нервных и психических заболеваний: Тез. Докл. Всес. науч. конф., г.Уфа. — М., 1983. — С. 121—124.
2. Васильева И.Г., Чопик Н.Г., Кульчиков А.Е., Макаренко А.Н. Вирусные осложнения при остром геморрагическом инсульте. — 2006. — №2. — С. 41—48.
3. Виленский Б.С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение. — СПб.: Фолиант, 2000. — 128 с.
4. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб., 1999. — 336 с.
5. Воробьев А.А., Абакумова Ю.В. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства // Вестн. РАМН. — 2003. — №4. — С. 3—9.
6. Ерохина Г.Р. Особенности иммунного статуса больных ишемическим инсультом // Здравохран. Таджикистана. — 1987. — №6. — С. 32—35.
7. Зозуля Ю.П., Атаманюк Н.А., Барабой В.А. и др. Хроническое влияние малых доз облучения на нервную систему. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения. — Киев: Здоровье, 1998. — 481 с.
8. Кульчиков А.Е., Евзелман М.А., Сивакова Л.Я., Макаренко А.Н. Изучение интерферониндуцирующего действия церебролизина // Сб. докладов XII Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» (18—22 апреля 2005 г., Москва). — С. 22—23.
9. Малахшия Ю.А., Надарешвили З.Г., Малахшия Н.Ю. Мозг как орган иммунитета. Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1999. — №9. — С. 62—65.
10. Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Blankeberg S. et al. Stroke induced immunodeficiency in patients // Stroke. — 2000. — Vol. 31, №9. — P. 2127—2131.
11. Lampert H.P. Infection of Central Nervous Systems. — Britannia, 1991. — 402 p.
12. Makarenko A.N., Kulchikov A.E. Treatment of infection complication of the acute stroke by Cerebrolysin // International Journal of Stroke. — 2006. — Nov. — Vol. 1. — Suppl. 1, Book of Abstracts, Joint World Congress on Stroke: International Stroke Society, Mediterranean Stroke Society and Southern African Stroke Foundational, Cape Town, South Africa, October 26—29, 2006. — P. 81.
13. Makarenko A.N., Poznyakov R., Evzelman M., Kulchikov A., Vasilyeva I. Morphological changes in the brain of rats in acute period of experimental hemorragik stroke // 12th European Stroke Conference (Valencia, Spain, May 21—24, 2003). — Valencia, 2003. — P. 22.
14. Melnick J.L., Petrie B., Dreesman G. Herpes virus and Cholesterol-induced diseases // Lancet. — 1983. — Vol. 118. — P. 644—646.
15. Querda C., Cjirra I., Laguna F. et al. Diagnostic Utility of a Multiplex Herpes virus PCR Assay Performed with Cerebrospinal Fluid from Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Neurological Disorders // J. Clin. Microbiol. — 2009. — Vol. 38, №8. — P. 3061—3067.

Neuroimmunocorrective therapy in stroke patients with herpetic complications

KULCHIKOV A.E., MOROZOV S.G., GRINENKO E.A.

Institute of Neurosurgery named acad. N.N. Burdenko RAMS, Moscow, Russia

The results of conducted study have shown that the patients with an acute ischemic stroke had the reactivation of the latent herpes infection against immunodeficiency (HSV DNA in blood of patients). Cerebrolysin® («Ever neuro pharma», Austria) at patients with stroke-induced herpes infection contamination leads to the accelerated regeneration of the disturbed neurological functions, normalization of immune system dates and treated of a peripheral blood by 10th day of disease with authentic differences ($p < 0,01$).

Key words: latent herpes infection contaminations reactivation, immunopathological dates, an acute ischemic stroke, Cerebrolysin