

Э. К. Сидорович, Т. В. Амвросьева, С. А. Лихачев, Н. В. Гончарова

**ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ И ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ
С ИНФАРКТОМ МОЗГА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ
И ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ, ИНСУЛЬТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУНОДЕПРЕССИИ**

Е. К. Сидорович, Т. В. Амвросьева, С. А. Лихачев, Н. В. Гончарова

**Тяжкість перебігу і загальна виживаність пацієнтів з інфарктом мозку при атеросклерозі
екстракраніальних артерій в залежності від вираженості системного запалення,
попередніх і хронічних інфекцій, інсульт-індукованої імунодепресії**

E. Sidorovich, T. Amvrosieva, S. Likchachev, N. Goncharova

**Ischemic stroke severity and cumulative proportion surviving in the patients
with extracranial arteries atherosclerosis according to the severity of systemic
inflammation, previous and chronic infections, stroke-induced immunodepression**

На основании анализа данных анамнеза, лабораторных исследований у 308 пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий установлена вариабельность выявления и выраженности системного воспаления, предшествующих и хронических инфекций, наличия иммунодепрессии. Применено фенотипирование с аббревиатурой ВИДА («В» — воспаление, «И» — инфекции, «Д» — депрессия иммунного ответа, «А» — антитела иммуноглобулины (Ig) класса М к вирусу простого герпеса) с градацией каждой из составляющей в зависимости от наличия и/или выраженности.

Выявлена связь суммарного балла фенотипа ВИДА 7 и более с более выраженным неврологическим и функциональным дефицитом, а также со снижением общей выживаемости на 3-м году наблюдения до 45,5 % в сравнении с 88,0 % при суммарном балле ВИДА 6 и менее ($P < 0,05$). Наиболее низкой выживаемостью на 3-м году наблюдения отличались пациенты с сочетаниями составляющих ВИДА наиболее высоких градаций «V_{3,4}I_{2,3}D₂A_{1,0}» ($P < 0,05$). Фенотипирование по критериям ВИДА может иметь важное практическое значение при разработке стратегий патогенетического противовоспалительного и иммуномодулирующего лечения пациентов с инфарктом мозга.

Ключевые слова: фенотипирование инфаркта мозга, системное воспаление, инфекции, иммунодепрессия, антитела иммуноглобулины М к вирусу простого герпеса, общая выживаемость

На підставі аналізу даних анамнезу, лабораторних досліджень у 308 пацієнтів з інфарктом мозку при атеросклерозі екстракраніальних артерій встановлена варіабельність виявлення і вираженості системного запалення, попередніх і хронічних інфекцій, наявності імунодепресії. Застосовано фенотипування з аббревіатурою ВИДА («В» — запалення, «І» — інфекції, «Д» — депресія імунної відповіді, «А» — антитіла імуноглобуліни (Ig) класу М до вірусу простого герпесу) з градацією кожної зі складових у залежності від наявності та/бо вираженості.

Виявлено зв'язок сумарного бала фенотипу ВИДА 7 і більше з вираженим неврологічним і функціональним дефіцитом, а також зі зниженням загального виживання на 3 році спостереження до 45,5 % в порівнянні з 88,0 % при сумарному балі ВИДА 6 і менш ($P < 0,05$). Найнижчим виживанням на 3-му році спостереження відрізнялася група з поєднаннями складових ВИДА найбільш високих градаций: «V_{3,4}I_{2,3}D₂A_{1,0}» ($P < 0,05$). Фенотипування за критеріями ВИДА може мати важливе практичне значення під час розроблення стратегій патогенетичного протизапального і імуномодулюючого лікування пацієнтів з інфарктом мозку.

Ключові слова: фенотипування інфаркту мозку, системне запалення, інфекції, імунодепресія, антитіла імуноглобуліни М до вірусу простого герпесу, загальна виживаність

Based on the analysis of medical history, laboratory studies data in 308 ischemic stroke (IS) patients with extracranial arteries atherosclerosis systemic inflammation, previous and chronic infections, stroke-induced immunosuppression severity variability was established. We applied IS phenotyping VIDA (Vospalenie, Infekcii, immunoDepressia, Antitela k virusu prostogo herpesa) with gradation of inflammation, infections, immunodepression, and serum herpes simplex virus immunoglobulin M (IgM) antibodies detection.

The total score VIDA 7 and more was associated with more pronounced neurological and functional deficits, as well as with a reduction in cumulative proportion surviving at 3 year of observation to 45.5 % compared to 88.0 % at VIDA 6 and less ($P < 0.05$). The lowest survival rate was observed in the patients with different combinations of VIDA components of highest grades: "V_{3,4}I_{2,3}D₂A_{1,0}" ($P < 0.05$). VIDA phenotyping may be of practical importance to improve the strategies of anti-inflammatory and immunomodulatory IS patients treatment.

Key words: Ischemic stroke phenotyping, systemic inflammation, infection, immunodepression, immunoglobulin M antibodies to herpes simplex virus, cumulative proportion surviving

Одним из наиболее важных достижений в изучении сущности фокальной ишемии мозга было установление ее этапности с развитием ядра ишемии и ишемической полутени (пенумбры), которая при отсутствии своевременной эффективной реперфузии неминуемо будет трансформирована в очаг некроза, обуславливая увеличение размера инфаркта мозга (ИМ) в первые 24 часа от начала окклюзии соответствующей церебральной артерии [18].

Однако в последние годы в экспериментальных и клинических исследованиях установлена возможность дальнейшего увеличения размера ИМ спустя 24 часа —

7 суток от начала ишемического поражения головного мозга [15]. Основным объяснением этому является иммунное воспаление в зоне, окружающей очаг ИМ, в которой в отсроченном периоде могут проявлять свои цитотоксические эффекты Т-лимфоциты, рекрутируемые в мозг из периферической крови вследствие выработки эндотелиоцитами и клетками мозга в очаге ишемии провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, хемоаттрактантов [6]. В результате вокруг ядра ишемического повреждения в подострой фазе (более 24 часов) может формироваться дополнительная зона поражения, которую назвали зоной «воспалительной полутени» ("inflammatory penumbra"). В то время как спасение ишемической пенумбры определяется своевременной

реперфузией вследствие тромбозиса в первые часы заболевания, спасение воспалительной пенумбры связывают со стратегией иммунной терапии, уменьшающей проявления воспаления в мозге при ИМ [13].

Помимо фокального воспаления, ИМ посредством активации провоспалительных цитокинов вызывает неспецифический системный воспалительный ответ с повышением температуры тела, числа лейкоцитов периферической крови, уровня С-реактивного белка (СРБ) [7]. Системное воспаление, вызванное другими заболеваниями, в том числе острыми и хроническими инфекциями, в свою очередь, может активизировать воспаление в мозге, тем самым способствуя инициации и/или усилению ишемического повреждения ткани мозга, ускоряя развитие хронической нейродегенерации [10, 20].

В качестве хронических инфекций, являющихся факторами риска атеросклероза (АС) и ИМ, рассматриваются инфекции периодонта, а также хронические инфекции, широко представленные в популяции, имеющие тенденцию к латентному течению и реактивации, в частности герпесвирусные инфекции [16]. По данным недавних исследований, реактивация вируса простого герпеса (ВПГ) может обусловить усиление воспаления в эндотелии, развитие преходящей ангиопатии, диссекции артерий и инфаркта мозга [8]. Асимптомная реактивация ВПГ-инфекции в центральную нервную систему способна вносить свой вклад в аггравацию локального воспаления и дегенеративного поражения (формирование phospho-tau и TauC3 протеинов) [19].

Второй стороной иммунного ответа при ИМ является так называемая инсульт-индуцированная иммунодепрессия, развивающаяся вследствие острого изменения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической нервной систем с избыточной выработкой кортизола, катехоламинов и подавлением иммунного ответа, повышением апоптоза лимфоцитов на уровне костного мозга, тимуса, периферических лимфоидных органов [5].

Установление ведущей роли воспаления в развитии ишемического поражения головного мозга определяет целесообразность поиска новых противовоспалительных/иммуносупрессирующих стратегий лечения ИМ. Однако первые попытки применения противовоспалительного лечения не были удачными, в том числе из-за повышения частоты инфекционных осложнений [9]. В последние годы разрабатываются новые стратегии противовоспалительной терапии ИМ с применением иммуномодулирующих препаратов, используемых для лечения рассеянного склероза. Получены первые обнадеживающие результаты преคลินิกеских (натализумаб) и единичных клинических испытаний с небольшим числом пациентов (финголимод) [12, 17]. В то же время положительные результаты такого лечения могут быть нивелированы инфекционными осложнениями, которые описаны как редкие у пациентов с рассеянным склерозом (активация герпесвирусной инфекции, развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии вследствие активации вируса JC [3, 11], но могут быть более частыми у пациентов с инсультом, который сам по себе приводит к развитию инсульт-индуцированной иммунодепрессии, а также к реактивации герпесвирусной инфекции.

В то же время комплексного изучения проблемы воспаления, инфекций и инсульт-индуцированной иммунодепрессии с учетом их сочетаний, выраженности

и влияния на тяжесть клинических проявлений ИМ при АС экстракраниальных артерий (ЭКА) не проводилось. Клинические подходы к оценке тяжести и исходов, а также лечению ИМ с учетом сочетаний перечисленных патогенетических механизмов не разработаны.

Целью настоящего исследования явилось изучение связи тяжести течения и общей выживаемости пациентов с ИМ при АС ЭКА с выраженностью системного воспаления, предшествующих и хронических инфекций, инсульт-индуцированной иммунодепрессии.

Объектом исследования были 308 пациентов с острым ИМ (169 мужчин, 139 женщин, в возрасте 57,0—75,0 лет; средний возраст — 68,0 лет) при атеросклерозе экстракраниальных артерий различной выраженности. Для подтверждения диагноза проводили компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и транскраниальную доплерографию.

Для комплексной оценки наличия, выраженности, сочетаний системного воспаления, инфекций, инсульт-индуцированной иммунодепрессии и наличия антител IgM ВПГ применено фенотипирование с аббревиатурой ВИДА («В» — воспаление, «И» — инфекции, «Д» — депрессия иммунного ответа, «А» — антитела иммуноглобулины (Ig) класса М к ВПГ). Среди ряда показателей, отражающих уровень системного воспаления при ИМ (общее число лейкоцитов крови, фибриноген, сывороточный ферритин, интерлейкины ИЛ-6, ИЛ-8), в качестве основного, представляющего воспаление в фенотипе ВИДА, был выбран уровень С-реактивного белка. Определение концентрации СРБ (hsСРБ) в сыворотке крови выполняли высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии на автоматическом анализаторе «Konelab 30i» фирмы «Thermo Fisher Scientific Co.» (США) с применением реактивов «DiaLab» (Австрия) и «CORMAY» (Польша). Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови пациентов производили с помощью комбинации моноклональных антител к CD4, CD8 и CD3, CD19, CD40, CD154, CD25, TcRγδ, меченных FITC — флуоресцеин-5-изотиоцианатом, PE — фикоэритрином и PC5 — фикоэритрин-цианином-5 производства фирмы Beckman Coulter. Аналитическую цитометрию проводили на лазерном (15 мВт, 488 нм) проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson) с использованием программ SELLQuest. Антитела IgM к вирусу простого герпеса определяли в сыворотке крови пациентов иммуноферментным методом с помощью коммерческих тест-систем производства Литех (Москва), Вектор-Бест (Россия).

Выраженность системного воспаления («В») оценивали с учетом уровней hsСРБ в сыворотке крови при поступлении в стационар (1—2 сутки от начала заболевания): 0 баллов — менее 1,0 мг/л, 1 балл — 1,1—1,9 мг/л, 2 балла — 2,0—2,9 мг/л, 3 балла — 3,0—10,0 мг/л, 4 балла — более 10,1 мг/л. Показатель «инфекции» — «И» ранжировали в зависимости от выраженности клинических проявлений острых или обострений хронических инфекций, предшествовавших инсульту в течение 1 месяца, и хронических инфекций с частыми обострениями (более 4 эпизодов в течение 12 месяцев) с учетом тяжести инфекций (уровня повышения температуры тела, наличия и выраженности общей интоксикации, длительности заболевания): 0 баллов — отсутствие инфекций, 1 балл — острый назофарингит, ринит; 2 балла — острый тонзиллит, цистит, острый бронхит или обострение хронического

бронхита или хронической обструктивной болезни легких, гастрит, энтерит, 3 балла — пневмония, острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита, язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки. Показатель «Иммунодепрессия» («Д») оценивали по общему числу CD3+ и/или CD3+CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови: 0 баллов — соответствовало содержанию CD3+ 57,7 % и более, CD3+CD4+ 33,5 % и более, 2 баллам — содержание CD3+ менее 57,7 %, CD3+CD4+ менее 33,5 %. Показатель «антитела к ВПГ» («А») соответствовал 0 баллов — в случаях, когда IgM к ВПГ 1/2 типов не были выявлены, 1 баллу — в случае выявления данных антител в периферической крови. Подсчитывали общий балл фенотипа ВИДА путем суммирования градаций всех представленных у пациента составляющих фенотипа. Летальные исходы от цереброваскулярных и кардиоваскулярных заболеваний прослежены в течение 3 лет от начала заболевания.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программной системы Statistica for Windows (StatSoft, USA, версия 7). Для описания вариационного ряда данных применяли медиану и межквартильный интервал (верхний и нижний квартили). Для сравнения показателей в группах пациентов применяли непараметрический тест Манна — Уитни. При анализе выживания определяли показатель общей выживаемости (метод Каплана — Мейера). При сравнении выживаемости в двух группах использовали логранговый критерий.

Как видно из таблицы 1, при анализе общей выживаемости у пациентов с различной выраженностью системного воспаления было установлено, что группы «В₀», «В₁» и «В₂» не отличались значимо по выживаемости друг от друга, тогда как в группах «В₃» и «В₄» выживаемость к 3-му году наблюдения была значимо ниже. Особенно низкой, в том числе по сравнению с группой «В₃», была выживаемость в группе пациентов с «В₄» ($P = 0,00001$).

Таблица 1. Распределение пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий в зависимости от выраженности градаций составляющих фенотипа ВИДА

Составляющие ВИДА	Градации составляющих фенотипа ВИДА; абсолютное количество пациентов (доля пациентов, %)/ выживаемость на 3-м году после заболевания, %				
	В ₀ 25 (8,1 %) 92,0 %	В ₁ 31 (10,1 %) 100 %	В ₂ 43 (14,0 %) 95,3 %	В ₃ 145 (47,1 %) 74,4 %*	В ₄ 64 (20,8 %) 46,9 %*
Воспаление («В»)					
Инфекции («И»)	И ₀ 89 (28,9 %) 89,9 %	И ₁ 29 (9,4 %) 86,2 %	И ₂ 97 (31,5 %) 73,9 % ²	И ₃ 93 (30,2 %) 60,2 %*	
Иммунодепрессия («Д»)	Д ₀ 205 (66,6 %) 84,4 %		Д ₂ 103 (33,4 %) 57,8 %*		
Антитела Ig M к вирусу простого герпеса («А»)	А ₀ 244 (79,2 %) 80,3 %		А ₁ 64 (20,8 %) 57,1 %*		

Примечание. * — Различия показателя общей выживаемости статистически значимы ($P < 0,05$) в группах пациентов «В₁» и «В₂» в сравнении с группой «В₃» и в группах «В₀», «В₁», «В₂» и «В₃» в сравнении с группой «В₄»; в группах пациентов «И₀», «И₁» и «И₂» в сравнении с «И₃»; в группах пациентов «Д₂» и «Д₀» и в группах пациентов с «А₁» и «А₀»

В группах пациентов с предшествующими острыми и хроническими инфекциями градаций «И₂» и «И₃» показатель общей выживаемости был значимо ниже, чем в группах пациентов с «И₀», «И₁». Как видно из таблицы 1, выживаемость у пациентов с наличием инсульт-индуцированной иммунодепрессии («Д₂») и выявлением в сыворотке крови антител IgM к вирусу простого герпеса («А₁») была значимо ниже в сравнении с пациентами групп «Д₀» и «А₀» соответственно.

В таблице 2 приведены данные, отражающие распределение пациентов с ИМ при АС ЭКА в зависимости от сочетаний составляющих фенотипа ВИДА. Для облегчения анализа выживаемости пациенты с воспалением градаций «В₀», «В₁», «В₂» (т. е. с уровнем hsCRP ниже 3,0 мг/л) были объединены в одну группу («В₀₋₂») с учетом отсутствия различий выживаемости между данными группами пациентов (см. табл. 1). По этому же принципу были объединены пациенты с отсутствием инфекций и легкими проявлениями инфекций (группа «И_{0,1}»), а также пациенты с проявлениями инфекций градации «И₂» и «И₃» (группа «И_{2,3}»).

Как видно из таблицы 2, отмечена широкая вариабельность фенотипов ВИДА у пациентов с ИМ при АС ЭКА с различными сочетаниями его составляющих, причем, чем больше составляющих ВИДА были пред-

ставлены у пациентов, и чем более высокими были градации данных составляющих, тем ниже был уровень общей выживаемости пациентов на 3-м году от начала заболевания. Так, у пациентов с наличием фенотипов «В₄И_{2,3}Д₂А_{0,1}» и «В₃И_{2,3}Д₂А_{0,1}» общая выживаемость была значимо ниже (25,0 % и 51,4 % соответственно), чем при большинстве других фенотипов ВИДА.

Выявлены значимые различия общей выживаемости в группах пациентов с фенотипом, включающим высокие градации «В» и «И», в зависимости от наличия или отсутствия иммунодепрессии. Выживаемость у пациентов с фенотипом «В₄И_{2,3}Д₂А_{0,1}» (25,0 %) была значимо ниже в сравнении с «В₄И_{2,3}Д₀А_{0,1}» (63,2 %, $P = 0,0004$), а также в группе «В₃И₃Д₂А_{0,1}» (51,4 %) в сравнении с «В₃И₃Д₀А_{0,1}» (74,5 %, $P = 0,03$), т. е. наличие иммунодепрессии у пациентов с «В_{3,4}И_{2,3}» определяло снижение выживаемости на 3-м году после перенесенного ИМ при АС ЭКА. Можно предположить, что сочетание патологических проявлений инфекций (прокоагуляционного сдвига, влияния системного воспаления на состояние «воспалительной пенумбры», а также постинфекционной иммунодепрессии [14]), с одной стороны, и инсульт-индуцированной иммунодепрессии в остром периоде ИМ, с другой стороны, особенно значимо усугубляло течение и прогноз ИМ.

Таблиця 2. Распределение пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий в зависимости от фенотипа ВИДА

Фенотипы ВИДА (n = 308); градации составляющих фенотипа ВИДА; абсолютное количество пациентов (доля пациентов, %)/выживаемость на 3-м году после заболевания, %							
Пациенты с градацией уровня воспаления «В ₄ » (64/20,8 %)							
В ₄ И _{2,3} Д _{0,2} А _{0,1} 47 (15,2 %) 41,7 %				В ₄ И _{0,1} Д _{0,2} А _{0,1} 17 (5,5 %) 62,5 %			
В ₄ И _{2,3} Д ₂ А _{0,1} 28 (9,1 %) 25,0 %*		В ₄ И _{2,3} Д ₀ А _{0,1} 19 (6,2 %) 63,2 %		В ₄ И _{0,1} Д ₂ А _{0,1} 9 (2,9 %) 66,7 %		В ₄ И _{0,1} Д ₀ А _{0,1} 8 (2,6 %) 62,5 %	
В ₄ И _{2,3} Д ₂ А ₁ 15 (4,9 %) 41,7 %	В ₄ И _{2,3} Д ₂ А ₀ 13 (4,2 %) 15,4 %	В ₄ И _{2,3} Д ₀ А ₁ 4 (1,3 %) 14,3 %***	В ₄ И _{2,3} Д ₀ А ₀ 15 (4,9 %) 69,2 %	В ₄ И _{0,1} Д ₂ А ₁ 6 (1,9 %) 50,0 %	В ₄ И _{0,1} Д ₂ А ₀ 3 (1,0 %) 100,0 %	В ₄ И _{0,1} Д ₀ А ₁ 2 (0,6 %) 50,0 %	В ₄ И _{0,1} Д ₀ А ₀ 6 (1,9 %) 75,0 %
Пациенты с градацией воспаления В ₃ (145/ 47,1 %)							
В ₃ И _{2,3} Д _{0,2} А _{0,1} 90 (29,2 %) 65,5 %				В ₃ И _{0,1} Д _{0,2} А _{0,1} 55 (17,9 %) 89,1 %			
В ₃ И _{2,3} Д ₂ А _{0,1} 34 (11,0 %) 51,4 %**		В ₃ И _{2,3} Д ₀ А _{0,1} 56 (18,2 %) 74,5 %		В ₃ И _{0,1} Д ₂ А _{0,1} 15 (4,9 %) 93,3 %		В ₃ И _{0,1} Д ₀ А _{0,1} 40 (12,9 %) 87,5 %	
В ₃ И _{2,3} Д ₂ А ₁ 8 (2,6 %) 57,1 %	В ₃ И _{2,3} Д ₂ А ₀ 26 (8,4 %) 51,8 %	В ₃ И _{2,3} Д ₀ А ₁ 10 (3,2 %) 55,5 %	В ₃ И _{2,3} Д ₀ А ₀ 46 (14,9 %) 78,3 %	В ₃ И _{0,1} Д ₂ А ₁ 2 (0,6 %) 75,0 %	В ₃ И _{0,1} Д ₂ А ₀ 13 (4,2 %) 90,0 %	В ₃ И _{0,1} Д ₀ А ₁ 7 (2,3 %) 85,7 %	В ₃ И _{0,1} Д ₀ А ₀ 33 (10,7 %) 84,7 %
Пациенты с градацией воспаления В ₀₋₂ (99/ 32,1 %)							
В ₀₋₂ И _{2,3} Д _{0,2} А _{0,1} 53 (17,2 %) 94,2 %				В ₀₋₂ И _{0,1} Д _{0,2} А _{0,1} 46 (14,9 %) 97,8 %			
В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₂ А _{0,1} 11 (3,6 %) 90,0 %		В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₀ А _{0,1} 42 (13,6 %) 95,2 %		В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₂ А _{0,1} 5 (1,6 %) 100,0 %		В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₀ А _{0,1} 41 (13,3 %) 95,2 %	
В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₂ А ₁ 3 (0,98 %) 50,0 %	В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₂ А ₀ 8 (2,6 %) 100,0 %	В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₀ А ₁ 5 (1,6 %) 100,0 %	В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₀ А ₀ 37 (12,0 %) 94,7 %	В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₂ А ₁ — —	В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₂ А ₀ 5 (1,6 %) 60,0 %	В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₀ А ₁ 2 (0,6 %) 100,0 %	В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₀ А ₀ 39 (12,7 %) 94,4 %

Примечания: * — различия показателя выживаемости в группе «В₄И_{2,3}Д₂А_{0,1}» в сравнении со всеми группами фенотипа ВИДА статистически значимы (P < 0,01); ** — различия выживаемости в группе «В₃И_{2,3}Д₂А_{0,1}» в сравнении с группами «В₃И_{2,3}Д₀А_{0,1}» (P = 0,03), «В₃И_{0,1}Д₂А_{0,1}» (P = 0,01), «В₃И_{0,1}Д₀А_{0,1}» (P = 0,0005), «В₀₋₂И_{2,3}Д₀А_{0,1}» (P = 0,00007), «В₀₋₂И_{0,1}Д₀А_{0,1}» (P = 0,00007) статистически значимы; *** — различие выживаемости в группе «В₄И_{2,3}Д₀А₁» и «В₄И_{2,3}Д₀А₀» статистически значимо (P = 0,004)

Как было отмечено, в целом общая выживаемость была ниже при выявлении в сыворотке крови антител IgM к ВПГ. Выявление антител IgM к ВПГ было связано со снижением выживаемости у пациентов с «В_{3,4}И_{2,3}» и отсутствием иммунодепрессии. Так, в общей группе пациентов с фенотипом «В_{3,4}И_{2,3}Д₀А₁» выживаемость была значимо ниже (50,0 %), чем у пациентов без выявления IgM к ВПГ (фенотип «В_{3,4}И_{2,3}Д₀А₀», выживаемость — 76,3 %), P = 0,009. Несколько иначе представлена зависимость выживаемости от иммунодепрессии и выявления антител к ВПГ у пациентов с отсутствием инфекций градаций «И_{2,3}». В обобщенных группах по уровню воспаления с наличием иммунодепрессии и антител IgM к ВПГ в сыворотке крови (фенотип «В₀₋₄И_{0,1}Д₂А₁») выживаемость была значимо ниже (63,6 %), чем в группе без признаков иммунодепрессии при отсутствии антител в сыворотке крови (фенотип «В₀₋₄И_{0,1}Д₀А₀»), выживаемость в которой составила 91,2 % (P = 0,02). Таким образом, без учета уровня воспаления и при отсутствии инфекций градации «И_{2,3}» вклад в снижение выживаемости вносило сочетание

иммунодепрессии с выявлением антител IgM к ВПГ. Выявление IgM к ВПГ указывает на более высокий риск неблагоприятного течения и исхода, особенно в сочетании с факторами «В_{3,4}И_{3,4}» при отсутствии иммунодепрессии «Д₂», и напротив — при сочетании с «Д₂» у пациентов без предшествующих и хронических инфекций градации «И_{2,3}».

Несмотря на значительную вариабельность фенотипа ВИДА и выживаемости в зависимости от особенностей вариантов фенотипа, у пациентов с ИМ при АС ЭКА основной тенденцией была связь тяжести неврологических и функциональных проявлений, а также выживаемости с числом и градацией составляющих фенотипа. У пациентов с суммарным баллом ВИДА 7 и более баллов был значимо более выраженным неврологический и функциональный дефицит в первые 2 дня заболевания, а также на 14 день заболевания (табл. 3). Общая выживаемость пациентов с суммарным баллом ВИДА 7 и более баллов к 3-му году от начала заболевания (45,5 %) была значимо ниже, чем в группе, где суммарный балл ВИДА составлял 6 баллов и менее (88,0 %).

Таблиця 3. Вираженість неврологічних, функціональних порушень в залежності від сумарного балла фенотипа ВИДА у пацієнтів з інфарктом мозку при атеросклерозі екстракраніальних артерій

Шкали	ВИДА ≥ 7 баллов	ВИДА ≤ 6 баллов	P
Ком Глазго_1*	14,0; 13,0—15,0	15,0; 14,0—15,0	0,000002
Ком Глазго_2*	15,0; 15,0—15,0	15,0; 15,0—15,0	> 0,05
NIHSS_1	15,0; 8,0—19,0	7,0; 5,0—12,0	< 0,00001
NIHSS_2	8,0; 4,0—11,0	4,0; 3,0—7,0	0,00005
Індекс Бартела_1	7,5; 0,0—25,0	45,0; 10,0—60,0	< 0,00001
Індекс Бартела_2	25,0; 15,0—60,0	67,5; 40,0—85,0	0,000001
Рэнкін_1	5,0; 3,0—5,0	3,0; 3,0—4,0	< 0,00001
Рэнкін_2	4,0; 2,0—4,0	2,0; 2,0—3,0	0,000003

Примечание. *_1 и *_2 — показатели в первые 2 дня и на 14 день заболевания соответственно

Виявлення поєднань складових ВИДА має велике практичне значення не тільки в плані установа особливостей патогенетичних механізмів, прогноза захворювання, але і для розробки тактики лікування пацієнтів з ІМ при АС ЕКА. Так, наприклад, спроби застосування активних противовоспалительних стратегій, направлених на подання імунних провоспалительних факторів у пацієнтів з імунідепресією, можуть привести до посилення імунідепресії і усугубленню прогноза, особливо у пацієнтів з наявністю передшляхуючих або хронічних інфекцій (фенотип « $V_{3,4}I_{2,3}D_{2A_{0,1}}$ » [10]. По даним деяких досліджень, навіть застосування статинів, противовоспалительний потенціал яких широко використовується в профілактиці і лікуванні кардіо- і цереброваскулярних захворювань при АС, може призводити до підвищенню частоти розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів, в тому числі пневмонії і герпесвірусної інфекції [2, 4]. Це послужило основою для застосування нами при ІМ инозину пранобекса (імуніомодулятора з противогерпетичним дією) в поєднанні зі статинами [1]. При призначенні противовоспалительної терапії слід враховувати наявність маркерів активації латентної герпесвірусної інфекції. Такий підхід знаходиться в повній згоді з останніми рекомендаціями по запобігання інфекційних ускладнень при призначенні фінголімода при розсіяному склерозі [3].

В результаті проведеного дослідження встановлено варіабельність вираженості і поєднань системного запалення (з урахуванням рівня hsCRP), передшляхуючих і хронічних інфекцій, імунідепресії і виявлення антител ІgM до ВПГ в сироватці крові у пацієнтів з ІМ при АС ЕКА. Фенотипування ВИДА представляє спектр цих поєднань і дозволяє виділити групи пацієнтів з визначеними прогнозом і терапевтичними стратегіями.

Виявлено залежність загальної виживаємості пацієнтів з ІМ при АС ЕКА від вираженості кожної з складових фенотипа ВИДА. Встановлено, що найнижчою виживаємостью на 3-му році спостереження відзначилися групи пацієнтів з поєднаннями складових ВИДА найвищих градаций: « $V_{3,4}I_{2,3}D_{2A_{1,0}}$ » ($P < 0,05$).

Розвиток інсульт-індукованої імунідепресії супроводжувалося зниженням виживаємості пацієнтів з ІМ, особливо при наявності запалення і передшляхуючих/хронічних інфекцій (« $V_{3,4}I_{2,3}$ »).

Виявлення антител ІgM до ВПГ в сироватці крові пацієнтів з ІМ при АС ЕКА було пов'язано зі зниженням загальної виживаємості у пацієнтів з ІМ, особливо при наявності запалення і передшляхуючих/хронічних інфекцій (« $V_{3,4}I_{2,3}$ »). У пацієнтів без передшляхуючих/хронічних інфекцій градаций « $I_{2,3}$ » більш низька виживаємость спостерігалася при поєднанні виявлення антител до ВПГ в сироватці крові з імунідепресією (фенотип « $V_{0-4}I_{0,1}D_{2A_{1}}$ »).

У пацієнтів з сумарним баллом фенотипа ВИДА 7 і більше відзначено більш виражений неврологічний і функціональний дефіцит в перші 2 дні і 14 днів захворювання зі зниженням загальної виживаємості на 3-му році спостереження до 45,5% в порівнянні з 88,0% при сумарному баллі ВИДА 6 і менше ($P < 0,05$).

Список литературы

1. Результаты применения комбинации ингибитора ГМГ-КОА-редуктазы и инозина пранобекса в комплексном лечении пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий: влияние на уровень С-реактивного белка и показатели Т- и В-клеточного иммунного ответа / Э. К. Сидорович, Н. В. Гончарова, Л. Н. Гавриленко и др. // Лечебное дело. — 2015. — Вып. 6, № 46. — С. 27—36.
2. Statins and the Risk of Herpes Zoster: A Population-Based Cohort Study / Antoniou T., Zheng H., Singh S. et al. // Clinical Infectious Diseases. — 2014. — Vol. 58. — № 3. — P. 350—356.
3. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management / A. M. Arvin, J. S. Wolinsky, L. Kappos et al. // JAMA Neurol. — 2015. — Vol. 72. — № 1. — P. 31—39.
4. Early Statin Use is Associated with Increased Risk of Infection after Stroke / K. Becker, P. Tanzi, A. Kalil et al. // J Stroke Cerebrovasc Dis. — 2013. — Vol. 22. — № 1. — P. 66—71.
5. Chamorro A. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression / A. Chamorro, X. Urra, A. M. Planas // Stroke — 2007. — Vol. 38. — № 3. — P. 1097—1103.
6. The immunology of acute stroke / A. Chamorro, A. Meisel, A. M. Planas et al. // Nat Rev Neurol. — 2012. — Vol. 8. — P. 401—410.
7. Di Napoli M. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. / M. Di Napoli, F. Papa, V. Bocola // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 917—924.
8. Herpesvirus Infections and Childhood Arterial Ischemic Stroke. Results of the VIPs Study / M. Elkind; N. Hills, C. Glaser et al. // Circulation. — 2016. — Vol. 133. — P. 732—741.
9. Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the enlimomab acute stroke trial // Neurology. — 2001. — Vol. 57. — P. 1428—1434.
10. Emsley H. C. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts / H. C. Emsley, S. J. Hopkins // Lancet Neurol. — 2008. — Vol. 7. — P. 341—353.

11. Fitzgerald S. Third PML Case Associated with Fingolimod: How to Distinguish PML from MS Relapse / S. Fitzgerald // *Neurology today*. — 2015. — Vol. 8. — P. 10—11.
12. Impact of an immune modulator fingolimod on acute ischemic stroke / Y. Fu, N. Zhang, L. Ren et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2014. — Vol. 111. — P. 18315—18320.
13. Gauberti M. The “inflammatory penumbra” in ischemic stroke: From clinical data to experimental evidence / M. Gauberti, S. M. De Lizarrondo, D. Vivien // *European Stroke Journal*. — 2016. — Vol. 1. — № 1. — P. 20—27.
14. Grimaldi D. Post-infectious immune suppression: a new paradigm of severe infections/ D. Grimaldi, J. F. Llitjos, F. Pène // *Med Mal Infect*. — 2014. — Vol. 44. — № 10. — P. 455—463.
15. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke/ A. Liesz, W. Zhou, E. Mracsko et al. // *Brain*. — 2011. — Vol. 134. — P. 704—720.
16. Lindsberg P. J. Inflammation and infection as risk factors for ischemic stroke / P. J. Lindsberg, A. J. Grau // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 2518—2532.
17. Results of a preclinical randomized controlled multicenter trial (pRCT): anti-CD49d treatment for acute brain ischemia / G. Llovera, K. Hofmann, S. Roth et al. // *Sci Transl Med*. — 2015. — Vol. 7. — № 299. — P. 299ra121.
18. Acute ischemic stroke: time, penumbra, and reperfusion / N. W. Manning, B. C. Campbell, T. J. Oxley et al. // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45. — P. 640—644.
19. Inflammatory and Neurodegeneration Markers during Asymptomatic HSV-1 Reactivation / C. Martin, B. Aguila, P. Araya et al. // *Journal of Alzheimer’s Disease*. — 2014. — Vol. 39. — № 14. — P. 849—859.
20. Perry V. H. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration / V. H. Perry, C. Cunningham, C. Holmes // *Nat Rev Immunol*. — 2007. — Vol. 7. — P. 161—167.

Надійшла до редакції 09.06.2016 р.

СИДОРОВИЧ Эмилия Константиновна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник неврологического отдела Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Республика Беларусь; e-mail: emili_sidor@tut.by

АМВРОСЬЕВА Тамара Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией инфекций с природным резервуаром ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь; e-mail: belriem@gmail.com

ЛИХАЧЕВ Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий неврологическим отделом ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Республика Беларусь; e-mail: sergeilichachev@mail.ru

ГОНЧАРОВА Наталья Васильевна, старший научный сотрудник ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск, Республика Беларусь; e-mail: rnpc@blood.by

SIDOROVICH Emiliya, MD, PhD, Leading Researcher of the neurological Department of the State Institution “Republican Research and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery”, Minsk, Belarus; e-mail: emili_sidor@tut.by

AMVROSIEVA Tamara, Doctor of Medical Sciences, Head of the laboratory of the “Republican Research and Practical Center of Epidemiology and Microbiology” SI, Minsk, Belarus; e-mail: belriem@gmail.com

LIKCHACHEV Sergey, Doctor of Medical Sciences, Head of the neurological Department of the Republican Research and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery” SI, Minsk, Belarus; e-mail: emili_sidor@tut.by

GONCHAROVA Natalia, Senior Researcher of the “Republican Research and Practical Center of transfusiology and medical biotechnologies” SI, Minsk, Belarus; e-mail: rnpc@blood.by