

Ризик розвитку рецидиву ішемічного інсульту протягом трьох років на тлі підтвердженої маніфестної вірусної інфекції

Н.С. Турчина, Т.М. Черенько

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме. Повторний інсульт викликає важчу інвалідизацію та вищу смертність, ніж перший, що зумовлює продовження пошуку й поліпшення вторинної профілактики. Перенесена інфекція є тимчасовим незалежним тригером ішемічного інсульту (ІІ) та потребує оцінки як фактор ризику (ФР) розвитку рецидиву. **Мета роботи** — оцінити ризик впливу маніфестної вірусної інфекції на розвиток повторного інсульту протягом трьох років та визначити його незалежні предиктори.

Матеріали та методи. За 5 років, у період від 2015 по 2020 рік, у неврологічному та відділенні ЦВП Олександрівської клінічної лікарні м. Києва обстежено 70 хворих на ІІ з маніфестацією вірусної інфекції протягом 2 тижнів до госпіталізації з її підтвердженням за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), які становили основну групу (ОГ) та за тяжкістю інсульту, середнім віком, гендерними показниками збігалися із групою порівняння (ГП), яку становили 220 хворих без ознак вірусної маніфестації за 2 тижні до інсульту. Тяжкість неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою оцінки тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale). Визначали патогенетичний підтип інсульту, користуючись TOAST-критеріями [2].

Результати. Кумулятивна частота рецидиву інсульту протягом трьох років була більшою у хворих ОГ: 17,4% (безрецидивне виживання, 82,6±4,58%) відносно ГП — 12,1% (безрецидивне виживання, 87,9±2,2%), $p=0,240$. У разі наявності в крові щонайменше двох типів вірусів, частота рецидиву зростала до 22,8% (імовірність безрецидивного виживання, 77,2±6,05%), у ГП — 12,1% (імовірність безрецидивного виживання, 87,9±2,2%), $p=0,0470$. За наявності HSV1 ризик розвитку рецидиву інсульту в ОГ відносно ГП підвищувався у 2,16 раз: $BP=2,16$; 95% ДІ: 1,15-4,04 ($p=0,0154$); HSV2 — в 1,69 раз: $BP=1,69$; 95% ДІ: 0,76-3,77 ($p=0,1983$); HHV6 — у 2,49 раз: $BP=2,49$; 95% ДІ: 1,05-4,56 ($p=0,0356$); CMV — у 2,82 раз: $BP=2,82$; 95% ДІ: 1,34-5,95 ($p=0,0065$); EBV — у 2,67 раз: $BP=2,67$; 95% ДІ: 1,26-5,68 ($p=0,0106$); вірусу грипу (VFlu) — у 2,64 раз: $BP=2,64$; 95% ДІ: 1,17-5,95 ($p=0,0188$). Незалежними прогностичними чинниками ризику розвитку рецидиву інсульту протягом трьох років у хворих із вірусною маніфестацією виявились HSV1 (В-коефіцієнт = 4,52), CMV (В-коефіцієнт = 3,63), VFlu (В-коефіцієнт = 4,11) та товщина комплексу інтима-медія (ТКІМ) (В-коефіцієнт = 10,77), константа -20,57. Була створена математична модель із використанням покрокової мультиваріантної бінарної логістичної регресії. Прогностична цінність моделі висока з площею фігури під кривою ROC=0,971, 95% ДІ: 0,900-0,966, із чутливістю моделі 100,0%, 95% ДІ: 71,5-100,0% та специфічністю 83,1% (95% ДІ: 71,0-91,6%).

Висновки. Ризик розвитку рецидиву інсульту з вірусною маніфестацією за наявності герпесвірусів та вірусу грипу достовірно підвищувався протягом трьох років в 1,89 раз та становив 22,8% відносно ГП 12,1%. Незалежними прогностичними чинниками ризику розвитку рецидиву інсульту протягом трьох років у хворих із вірусною маніфестацією згідно з розробленою математичною моделлю з використанням покрокової мультиваріантної бінарної логістичної регресії була наявність у хворого ДНК HSV1, CMV, РНК VFlu та ТКІМ.

Ключові слова: ішемічний інсульт, герпесвіруси, вірус грипу, ризик розвитку рецидиву, повторний інсульт, ТКІМ.

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною

© Н.С. Турчина, Т.М. Черенько

смерті в усьому світі. Щорічно від ССЗ помирає 17,5 мільйонів хворих. Очікується, що до 2030 року смертність від ССЗ збільшиться до 25 мільйонів хворих на рік [1].

Інсульт залишається ключовою проблемою охорони здоров'я у світі, зважаючи на кількість пацієнтів. Нині зростає частота ІІ не тільки в населення похилого віку, але й у так званих молодих дорослих (<55 років) [2], у яких він має значний і пролонгований вплив на якість життя, враховуючи більш тривалий вибагливий соціально-економічний етап у житті. За відсутності традиційних васкулярних ФР розвитку ІІ в молодих людей дослідники також довели роль сезонної системної інфекції в його патогенезі [3].

З давніх часів вже передбачались тісні взаємини між інфекцією та цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ), але в еру вивчення до того невідомої коронавірусної інфекції, що стартувала у 2019 році, вони набули особливого значення. Ще в ІІ сторіччі А.Д. Гален описав апоплексію, Greek — визначив термін «інсульт» як «запальне захворювання, яке відбувається в голові» [4]. У далекі 1800-ті європейські неврологи визначили зв'язок між інфекцією та інсультом у дітей [5]. З початку минулого сторіччя сифіліс став класичною інфекцією церебральних судин із виходом в інсульт [6]. У 1970-х дослідники експериментально довели розвиток атеросклерозу в курчат, які були інфіковані HSV1 [7].

На думку дослідників, герпес також є незалежним ФР транзиторних ішемічних атак (ТІА), ІІ, інфаркту міокарда. Так, ризик розвитку ІІ в герпес-носія зростає в 1,5 раза, а ТІА — відповідно у 2,4 раза. Можливо, це пов'язано із безсимптомною реактивацією вірусу, який здійснює ангіотоксичну та ангіонекротичну дію на мозкові судини. У цьому зв'язку повністю обґрунтоване передбачення, на яке вказує багато авторів, про вакцинацію протигерпетичною вакциною осіб похилого віку, яка, згідно зі спостереженням, зменшує ризик розвитку повторного ІІ в 4,3 раза [8, 9].

Відновлені епідеміологічні та лабораторні дослідження привертають увагу до шляхів потрапляння інфекції вірусного типу, яка сприяє ризику розвитку інсульту та негативному виходу після нього. Група клініцистів, епідеміологів, лікарів-лаборантів, які вивчали імунну реакцію, роль і вплив гострої інфекції, у тому числі респіраторної, особливо коронавірусу 2019 (COVID-19), а також комбінації інфекцій протягом життя людини, розглядають їх як тригерний ФР атеросклерозу,

а з часом розвитку мозкової катастрофи — інсульту із тривалим когнітивним дефіцитом та поганим функціональним виходом як наслідок. Існує попередній досвід, що ризик розвитку інсульту після SARS-CoV-2 вищий, ніж після грипу [10]. Вчених цікавить проведення майбутніх досліджень із метою визначення розміру інсультного ядра, який найхарактерніший після цієї нової специфічної коронавірусної інфекції порівняно із виявленим після інших бактеріальних та вірусних інфекцій людини.

Частота повторного інсульту суттєво відрізняється залежно від географічного розташування та економічного розвитку країни, досліджуваної вікової групи, расових відмінностей тощо. Показано, що в молодих пацієнтів існує значний ризик розвитку повторних судинних подій протягом перших років після ІІ [11-13]; через 20 років у цієї вікової категорії кумулятивний ризик становить 33% [2]. Повторний інсульт супроводжується тяжкою інвалідизацією та вищою смертністю, ніж перший, і, зрозуміло, це потребує продовження пошуку ФР із метою поліпшення вторинної профілактики.

За даними Реєстру інсультів Південного Лондона, на початку 2000 р. протягом першого, другого, третього, четвертого та п'ятого років повторний ІІ мали 8% (6,5-9,8%), 3,3% (2,2-4,9%), 3,5% (2,1-5,8%), 1,2% (0,4-3,7%) та 1,8% (0,4-7,4%) відповідно. Кумулятивні ризики рецидиву першого інсульту (95% ДІ) за 1 рік становили 8,0% (6,5-9,8%), за 3 роки — 14,1% (11,8-16,7%) і 16,6% (13,5-20,4%) — за 5 років [14]. Зазначена частота рецидивів суттєво не змінилась за останні 10 років [15]. Після першого в житті інсульту в 17% хворих розвинувся повторний інсульт протягом 5 років і його частота не відрізнялась залежно від патогенетичного підтипу. За даними Реєстру інсультів у Німеччині [16], частота п'ятирічних рецидивів становила 20,1%. Найвищий ризик рецидиву спостерігався в разі невстановленої причини ІІ в жінок — 22,3%, чоловіків — 21,4%.

Частота рецидивів інсульту за підтипом першого, за даними Jones W.S. et al., 2012 [17], становить 7,9% для атеротромботичних (АТ), 6,5% — для кардіоемболічних (КЕ) та 6,5% — для лакунарних (ЛАК) подій. За винятком ЛАК, більше ніж половина має інший патогенетичний підтип, ніж перший, і це, на думку

дослідників, передбачає мультифакторіальну природу рецидивного інсульту [14]. Незалежно від віку, статі й періоду спостереження, пацієнти з АТ, КЕ та ЛАК мають вищий ризик розвитку повторного інсульту порівняно з іншими підтипами за TOAST-критеріями [2].

Із 1393 пацієнтів із криптогенним інсультом повторні ішемічні події були зареєстровані у 29 (18,6%) випадках, з яких у 25 (86,2%) було перенесено повторно церебральну ішемію. Причому 22 (75,9%) із цих 25 пацієнтів прикривались протромботичним фактором і лише 3 (13,6%) реально його мали [18].

Нещодавні дослідження засвідчили, що перенесена інфекція є тимчасово діючим, незалежним тригерним чинником для ІІ [19]. Для хворих, що перенесли інсульт, точна оцінка ризику розвитку повторного залишається важливою з огляду на більшу загрозу для самих пацієнтів і їхньої родини. Тому точність та відтворюваність моделей прогнозування при повторному ІІ постійно потребує поліпшення, залучення нетрадиційних ФР, зокрема вірусних агентів, у пацієнтів із ЦВЗ в анамнезі та джерелом персистуючої інфекції.

Мета роботи — оцінити ризик впливу вірусної інфекції на частоту повторного інсульту протягом трьох років та визначити його незалежні предиктори.

Матеріали та методи

За 5 років, у період із 2015 по 2020 рік, у неврологічному та відділенні ЦВП Олександрівської клінічної лікарні м. Києва обстежено 70 хворих на ІІ з маніфестацією вірусної інфекції протягом 2 тижнів до госпіталізації з її підтвердженням за допомогою ПЛР, які становили ОГ та за тяжкістю інсульту, середнім віком, гендерними показниками збігалися із ГП, яку становили 220 хворих без ознак вірусної маніфестації за 2 тижні до інсульту. Тяжкість неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою оцінки тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale). Визначали патогенетичний підтип інсульту, користуючись TOAST-критеріями [2].

Наявність вірусної інфекції (сімейства герпесвірусів та VFlu) вивчалась за допомогою ПЛР: ДНК герпесвірусів та РНК VFlu з клітин виділяли з використанням набору реагентів

DNA-sorb-BDNAkit (AmpliSens, Росія) або «innuPREPVirusDNAKit» (AnalytikJenaAC, Німеччина) згідно з інструкцією фірми-виробника. Концентрацію ДНК та РНК визначали спектрофотометрично за допомогою Biophotometer (Eppendorf, Німеччина). Виявлення РНК VFlu проводилось за допомогою ПЛР. РНК VFlu з клітин виділяли з використанням набору реагентів у режимі реального часу (Real-Time RT-PCR), із застосуванням методики Real-Time RT-PCR аналізу, праймерів dPB2-Probe, dPB2-F2 та dPB2-R1.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми статистичного аналізу IBM SPSS Statistics Base v.22. Нульову гіпотезу стосовно відсутності розбіжностей між змінними відхиляли за $p < 0,05$.

Хворі досліджуваних груп статистично не відрізнялися за середнім віком: $64,2 \pm 1,2$ року (від 41 до 81 року) в ОГ, $63,6 \pm 0,6$ року (від 40 до 81 року) у ГП ($p = 0,644$).

Групи дослідження також були репрезентативні за гендерними показниками ($p = 0,440$). На час госпіталізації середнє значення бала неврологічного дефіциту за NIHSS у хворих ОГ становило $11,77 \pm 0,30$ бала, у хворих ГП — $11,81 \pm 0,17$ бала ($p = 0,913$). Гемодинамічно значущі стенози (понад 50%) серед хворих були визначені в 36 (64,3%) хворих ОГ та 102 (63,4%) хворих ГП ($p = 0,901$). Групи дослідження статистично не відрізнялися за середніми значеннями відсотка стенозу: $59,8 \pm 2,8\%$ в ОГ та $56,1 \pm 1,7\%$ у ГП ($p = 0,271$). ТКІМ становила в середньому в ОГ $1,04 \pm 0,03$ мм, у ГП — $1,09 \pm 0,02$ мм ($p = 0,181$).

У хворих ОГ ДНК HSV1 було виявлено в 43 (61,4%), HSV2 — у 30 (42,9%); EBV — у 19 (27,1%); CMV — у 18 (25,7%); HSV6 — у 27 (38,6%); РНК VFlu — у 16 (22,9%). У хворих визначався один тип вірусів або їх комбінації. Один тип вірусу був наявний у 21 (30,0%) хворого, два типи вірусу визначені в 31 (44,3%) хворого, три та більше — у 18 (25,7%) хворих. Варіанти поєднання двох типів вірусів, що траплялися найчастіше, наведено в табл. 1.

Результати та їх обговорення

Протягом трьох років дослідження рецидив інсульту відбувся в 38 хворих: у 12 в ОГ та у 26 хворих у ГП. Кумулятивна частота рецидиву інсульту протягом трьох років

Таблиця 1 Комбінації двох вірусів, що траплялися найчастіше у хворих ОГ

Асоціації вірусів	Абс.	%
HSV1+HSV2	25	35,7
HSV1+HHV6	17	24,3
HHV6+Flu	14	20,0
HSV1+EBV	11	15,7
HSV1+CMV	10	14,3
HHV6+EBV	9	12,9

з урахуванням цензурованих даних становила загалом 13,3% (безрецидивне виживання, 86,7±2,1%) і була більшою у хворих ОГ: 17,4% (безрецидивне виживання, 82,6±4,58%), ніж у ГП — 12,1% (безрецидивне виживання, 87,9±2,2%), але відмінності не сягали статистичної значущості, $p=0,240$ (рис. 1).

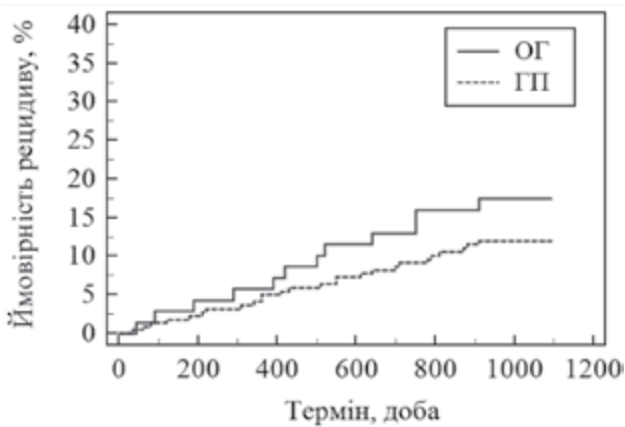


Рисунок 1 Графік Каплана – Мейєра. Кумулятивна частота рецидиву інсульту протягом трьох років у групах хворих

Наявність вірусів підвищувала кумулятивний ризик рецидиву інсульту протягом трьох років у хворих ОГ відносно ГП в 1,45 раза, але не досягала достовірності: $BP=1,45$; 95% ДІ: 0,77-2,72 ($p=0,246$).

Водночас розбіжності між групами набували статистичної значущості у випадках рецидиву ІІ протягом трьох років у хворих ОГ, які мали щонайменше 2 віруси. Так, в ОГ частота рецидиву інсульту становила 22,8% (імовірність безрецидивного виживання, 77,2±6,05%), у ГП — 12,1% (імовірність безрецидивного виживання, 87,9±2,2%), $p=0,0470$. Кумулятивну частоту ризику розвитку повторного ІІ протягом трьох років та безрецидивного виживання в ОГ (за наявності різних вірусів та вірусних комбінацій) і ГП наведено в табл. 2.

Таблиця 2 Кумулятивна частота повторного інсульту протягом трьох років та безрецидивного виживання в ОГ (за наявності різних типів вірусів та вірусних комбінацій) і ГП

Показник	Повторний інсульт, %	Безрецидивне виживання, %	p порівняно із ГП
ГП	12,1	87,9±2,2	—
ОГ	17,4	82,6±4,58	0,240
ОГ (щонайменше 2 типи вірусів)	22,8	77,2±6,05	0,0470
ОГ (HSV1)	23,8	76,2±6,59	0,0144
ОГ (HSV2)	20,0	80,0±7,30	0,5015
ОГ (HHV6)	26,7	73,3±8,65	0,0309
ОГ (CMV)	33,3	66,7±11,1	0,010
ОГ (EBV)	31,7	68,4±10,7	0,0140
ОГ (VFlu)	32,7	67,3±12,0	0,0124
ОГ (HSV1+ HSV2)	24,7	76,0±8,54	0,0486
ОГ (HSV1+ HHV6)	35,3	64,7±1,6	0,0037
ОГ (HSV1 + EBV)	45,5	54,5±15,0	0,0006
ОГ (HHV6+ CMV)	28,6	71,4±17,1	0,1942
ОГ (HSV1+ CMV)	60,0	40,0±15,5	0,0001
ОГ (HHV6+VFlu)	37,7	62,3±13,4	0,0034
ОГ (HHV6+VFlu)	57,1	42,9±18,7	0,0001

Наявність двох та більше вірусів підвищувала кумулятивний ризик рецидиву ІІ протягом трьох років у хворих ОГ відносно ГП в 1,89 раза: $BP=1,89$; 95% ДІ: 1,08-3,57 ($p=0,047$). Спостерігались відмінності в частоті розвитку рецидиву протягом трьох років за наявності певних вірусів, зокрема в складі інших вірусних комбінацій.

Так, за наявності у хворих ОГ HSV1 ризик рецидиву ІІ протягом трьох років відносно ГП підвищувався у 2,16 раза: $BP=2,16$; 95% ДІ: 1,15-4,04 ($p=0,0154$); HSV2 — в 1,69 раза: $BP=1,69$; 95% ДІ: 0,76-3,77 ($p=0,1983$); HHV6 — у 2,49 раза: $BP=2,49$; 95% ДІ: 1,05-4,56 ($p=0,0356$); CMV — у 2,82 раза: $BP=2,82$; 95% ДІ: 1,34-5,95 ($p=0,0065$); EBV — у 2,67 раза: $BP=2,67$; 95% ДІ: 1,26-5,68 ($p=0,0106$); VFlu — у 2,64 раза: $BP=2,64$; 95% ДІ: 1,17-5,95 ($p=0,0188$).

У хворих досить часто (у 44,3%) визначались два типи вірусів в асоціації, три та більше (у 25,7%). За наявності певних комбінацій вірусів, у тому числі в складі інших вірусних асоціацій, відносний ризик розвитку рецидиву ІІ збільшувався протягом трьох років (рис. 2).

Для визначення незалежних прогностичних чинників рецидиву ІІ нами була створена математична модель із використанням

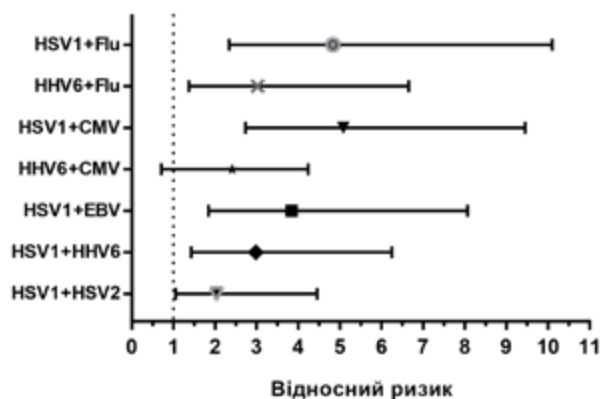


Рисунок 2 Відносний ризик рецидиву інсульту протягом трьох років у хворих ОГ відносно ГП за наявності комбінації двох вірусів

покрокової мультиваріантної бінарної логістичної регресії.

До аналізу включено такі змінні, як: вік; стать; індекс маси тіла (ІМТ); патогенетичний підтип інсульту (АТ, КЕ, ЛАК); басейн ураження (ЛСМ, ПСМА, ВББ); ступінь тяжкості первинного інсульту за NIHSS; наявність стенозу ВСА; ступінь стенозу ВСА; ТКІМ; тип вірусів (HSV1, HSV2, HHV6, EBV, CMV, VFlu), комбінація вірусів (щонайменше 2). Зазначені змінні включено до кореляційного аналізу (табл. 3).

Таблиця 3 Коефіцієнти кореляції між рецидивом інсульту протягом трьох років та обраними показниками

Показник		Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	p
Вік		0,052	0,668
Стать		0,089	0,463
ІМТ		0,138	0,260
Підтип інсульту	АТ	0,136	0,262
	КЕ	0,032	0,792
	ЛАК	0,048	0,693
Басейн інсульту	ПСМА	0,032	0,791
	ЛСМА	0,007	0,954
	ВББ	0,074	0,540
NIHSS при госпіталізації		0,214	0,064
Віруси	HSV1	0,262	0,029
	HSV2	0,102	0,401
	HHV6	0,232	0,049
	CMV	0,285	0,017
	EBV	0,266	0,026
	VFlu	0,242	0,045
	Комбінація вірусів	0,283	0,018
Стеноз ВСА		0,198	0,101
Гемодинамічно значущий стеноз		0,093	0,443
% стенозу		0,054	0,657
Кількість стенозів		0,167	0,171
ТКІМ		0,497	0,000

Після проведення кореляційного аналізу до багатофакторного покрокового логістичного регресійного аналізу було залучено 9 змінних (усі типи вірусів, що визначались, ТКІМ, наявність асоціації (2 та більше типи вірусів), бал NIHSS при госпіталізації).

Згідно з даними аналізу, незалежними прогностичними маркерами рецидиву ІІ протягом трьох років виявились ТКІМ (В-коефіцієнт = 8,522) та наявність комбінації вірусів (В-коефіцієнт = -20,537), значення константи = -10,917. Отже, імовірність рецидиву протягом трьох років для кожного хворого ОГ можна розрахувати за формулою:

$$P = \frac{1}{1 + \beta^z}$$

де $Z = -10,917 + 8,522 * ТКІМ - 20,537 * \text{наявність комбінації вірусів}$.

Прогностична цінність моделі щодо прогнозування рецидиву інсульту протягом трьох років за наявності вірусної маніфестації виявилась високою, з площею фігури під кривою ROC=0,919, 95% ДІ: 0,829-0,971. Чутливість даної математичної моделі становила 81,82%, специфічність — 88,14%.

Ця модель свідчить про те, що будь-яка комбінація за наявності двох та більше типів вірусів більш значуща для прогнозу повторного порушення мозкового кровообігу. Натомість важливо знати, чи відрізняються між собою окремі типи персистуючої вірусної інфекції за впливом на ризик розвитку рецидиву. Тому в наступній математичній моделі ми вирішили не враховувати зазначений предиктор. Згідно з такою моделлю незалежними прогностичними ФР розвитку рецидиву ІІ протягом трьох років у хворих із вірусною маніфестацією виявились HSV1 (В-коефіцієнт = 4,52), CMV (В-коефіцієнт = 3,63), VFlu (В-коефіцієнт = 4,11) та ТКІМ (В-коефіцієнт = 10,77), константа -20,57.

Отже, імовірність ризику розвитку рецидиву ІІ протягом трьох років для кожного хворого ОГ можна розрахувати за наведеною вище формулою, де:

$$Z = -20,562 + 4,523 * HSV1 + 3,628 * CMV + 4,110 * VFlu + 10,773 * ТКІМ.$$

Прогностична цінність моделі виявилась високою з площею фігури під кривою ROC=0,971, 95% ДІ: 0,900-0,966, з чутливістю моделі — 100,0%, 95% ДІ: 71,5-100,0% та специфічністю — 83,1% (95% ДІ: 71,0-91,6%) — див. рис. 3.

Привертає увагу той факт, що при однофакторному регресійному аналізі ймовірність розвитку рецидиву ІІ протягом трьох років більша за 50% прогнозується за значення ТКІМ понад 1,3 мм (рис. 4).

Таким чином, проведене дослідження ризику розвитку повторного ІІ протягом трьох років у хворих із першим перенесеним, із підтверженою ПЛР маніфестною вірусною інфекцією, встановило, що частота рецидиву в ОГ загалом становить 17,4%, що перевищує аналогічний показник у ГП — 12,1%. Проте відмінності між групами досягали рівня достовірності лише за наявності в крові щонайменше двох типів вірусів, при цьому частота рецидиву зростала до 22,8%. Для певних вірусних комбінацій, зокрема HSV1+EBV; HSV1+CMV — до 45,5 та 60% відповідно,

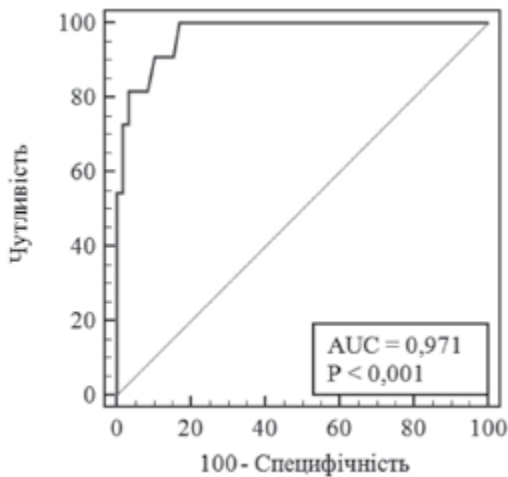


Рисунок 3 Площа фігури під кривою ROC прогностичної моделі ризику рецидиву розвитку інсульту протягом трьох років у хворих ОГ

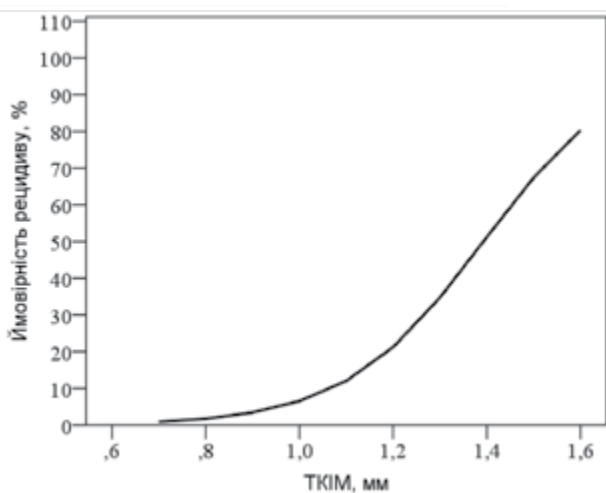


Рисунок 4 Ймовірність розвитку рецидиву інсульту протягом трьох років залежно від ТКІМ у хворих ОГ

перевищуючи частоту рецидиву в ГП у 3,5-5 разів.

Наші дані стосовно збільшення ризику розвитку ІІ в разі активації EBV- та CMV-інфекції узгоджуються з даними інших авторів [19, 20]. Зростання ризику розвитку рецидиву інсульту за умов збільшення вірусного навантаження за наявності декількох типів герпесвірусів одночасно із клінічною маніфестацією, можливо, зумовлює прискорення розвитку атеросклеротичного процесу і його ускладнень, з одного боку, та більший дисбаланс прозапально-протизапальних медіаторів унаслідок імуносупресії — з іншого. Підтвердженням останнього є підвищений ризик розвитку ІІ в імуноскомпрометованих осіб із гострою CMV-інфекцією або її реактивацією [19, 21].

Одним із свідчень впливу вірусів на розвиток церебрального атеросклерозу є значне збільшення ризику розвитку рецидиву ІІ протягом трьох років за умов ТКІМ понад 1,3 мм. Отримані факти, серед яких прогностична роль VFlu, привертають увагу до необхідності диференційованих заходів вторинної профілактики у хворих за наявності персистуючої вірусної інфекції, а також активного застосування в групах ризику вакцинації проти грипу та герпесвірусів, а в сучасних умовах і коронавірусу.

Проведеними сучасними дослідженнями підтвердження персистенції герпесвірусної інфекції відбувається за клінічними та лабораторними критеріями. Сьогодні також проводиться вакцинація проти герпесвірусів (VZV вакциною) та лікування за певною модифікацією, що дозволяє проводити профілактику й лікування людських герпесвірусів і зменшити ризик розвитку інсульту протягом декількох років після перенесеного першого [22].

Висновки

Ризик розвитку рецидиву інсульту у хворих із вірусною маніфестацією за наявності герпесвірусів та вірусу грипу достовірно підвищувався за наявності двох і більше типів вірусів в 1,89 раза та становив 22,8% відносно ГП — 12,1%. Кумулятивна частота ризику розвитку рецидиву інсульту протягом трьох років становить 17,4% у хворих із вірусною маніфестацією та наявністю герпесвірусів і вірусу грипу.

Незалежними прогностичними чинниками ризику розвитку рецидиву інсульту протягом трьох років у хворих із вірусною маніфестацією згідно з розробленою математичною моделлю з використанням покрокової мультиваріантної бінарної логістичної регресії була наявність у хворого ДНК HSV1, CMV, РНК VFlu та ТКІМ.

Прогностична цінність моделі висока з площею фігури під кривою ROC=0,971, 95% ДІ: 0,900-0,966, чутливістю моделі — 100,0%, специфічністю — 83,1%.

У хворих із маніфестною інфекцією, підтвердженою ПЛР, ТКІМ понад 1,3 мм пов'язана з високою (понад 50%) імовірністю ризику розвитку рецидиву інсульту протягом трьох років.

Список використаної літератури

- World Health Organization. URL: who.int>gho/publications/world_health., 2017/en/ 1 (дата обращения 1.04.2020).
- Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, Arntz RM, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van der Vlugt MJ, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: the FUTURE study. *Ann Neurol.* 2013;74:592-601. doi: 10.1002/ana.23953.
- Hindfelt B, Nilsson O. Brain infarction in young adults (with particular reference to pathogenesis). *Acta Neurologica Scandinavica.* 1977;55:145-57. [PubMed: 842286].
- Karenberg A, Hort I. Medieval descriptions and doctrines of stroke: preliminary analysis of select sources. Part I: The struggle for terms and theories — late antiquity and early Middle Ages. *J Hist Neurosci.* 1998;7:162-73. [PubMed: 11623840].
- Marie P. Hémiplégie cérébrale infantile et maladies infectieuses. *Prog Med. Paris;* 1885;13:167-9].
- Ophüls W. Arteriosclerosis and cardiovascular disease: their relation to infectious diseases. *JAMA.* 1921;76:700-1].
- Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med.* 1978;148:335-40. [PubMed: 209124].
- Попова ТЕ, Шнайдер НА, Петрова ММ и др. Герпес-вирус ассоциированные поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(2):28-34.
- Улицкий ЛА, Чухловина МЛ. Диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. СПб: Питер, 2001.
- Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, Lantos J, Schenck EJ, Goyal P, Bruce SS, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol.* 2020: e202730.
- Camerlingo M, Casto L, Censori B, et al. Recurrence after first cerebral infarction in young adults. *Acta Neurol Scand.* 2000;102(2):87-93.
- Nedelchev K, der Maur TA, Georgiadis D, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(2):191-195.
- Putala J, Haapaniemi E, Metso AJ, et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2010;68(5):661-671.
- Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD; South London Stroke Register. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register Stroke. 2003 Jun;34(6):1457-63. doi: 10.1161/01.STR.0000072985.24967.7F.
- Clery A, Bhalla A, Bisquera A, Skolarus LE, Marshall I, McKevitt C, Rudd A, Sackley C, Martin FC, Manthorpe J, Wolfe C, Wang Y. Long-Term Trends in Stroke Survivors Discharged to Care Homes: The South London Stroke Register Stroke. 2020 Jan;51(1):179-185. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026618.
- Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, Bhalla A, Douiri A. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence: A Population-Based Cohort Study Stroke. 2020 Aug;51(8):2435-2444. doi: 1161/STROKEAHA.120.028992.
- Jones WS, Patel MR, Dai D, Vemulapalli S, Subherwal S, Stafford J, Peterson ED. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *Am Heart J.* 2013;165:809-815, 815.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.12.00.
- Prothrombotic factors do not increase the risk of recurrent ischemic events after cryptogenic stroke at young age: the FUTURE study / Mijntje MI Schellekens, Mayte E van Alebeek, Renate M Arntz, Nathalie E Synhaeve, Noortje AMM Maaijwee, Hennie C Schoonderwaldt, Maureen J van der Vlugt, Ewoud J van Dijk, Loes CA RuttenJacobs, FrankErik de Leeuw. Published online: 26 February 2018© The Author(s) 2018. This article is an open access publication.
- Forbes ID, Harriet J, Williamson E, et al. Association of herpesviruses and stroke: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Nov 21;13(11): e0206163. doi: 10.1371/journal.pone.0206163.
- Wu YP, Sun DD, Wang Y, Liu W, Yang J. Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 Infection Increases Atherosclerosis Risk: Evidence Based on a Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:2630865. doi:10.1155/2016/2630865.
- Wang H, Peng G, Bai J, He B, Kecheng H, Hu X, Liu D. Cytomegalovirus Infection and Relative Risk of Cardiovascular Disease (Ischemic Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Death): A Meta-Analysis of Prospective Studies Up to 2016/ *Journal of the American Heart Association.* 2017 Jul;6(7): e005025. doi: 10.1161/JAHA.116.005025.
- Forbes HJ, Williamson E, Benjamin L, Breuer J, Brown MM, Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL, Warren-Gash C. Faculty of Epidemiology & Population Health. LSHTM, London, United Kingdom. *PLoS One.* 2018;1(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206163>

Надійшла до редакції 08.12.2021