

Ризик незадовільних функціональних наслідків інсульту у пацієнтів з клінічною маніфестацією персистуючої вірусної інфекції

Т.М. Черенько¹, Н.С. Турчина¹, С.Л. Рибалко², Д.І. Старосила²

¹Національний медичний інститут імені О.О. Богомольця, м. Київ

²ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних захворювань імені Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) становлять близько 75–85% інсультів в Україні. Значне поширення герпесвірусної інфекції в країнах, що розвиваються (з поширеністю у межах 35–40%), а також вірусу грипу, засвідчує, що врахування вірусного чинника разом з традиційними факторами ризику інсульту та його несприятливих наслідків є актуальним завданням, особливо у разі маніфестації вірусної інфекції у передінсультному періоді.

Мета дослідження: аналіз впливу найпоширеніших типів вірусної інфекції (сімейства герпесвірусів та вірусу грипу) на неврологічні і однорічні функціональні наслідки інсульту та визначення предикторів незадовільного відновлення хворих.

Матеріали та методи. У період з 2016 до 2020 рр. на базах неврологічних відділень Олександрівської та МКЛ № 4 проведено дослідження щодо наявності вірусів герпесгрупи. Обстежено 70 хворих на ішемічний інсульт з помірно тяжким та тяжким неврологічним дефіцитом, у яких на тлі вірусної маніфестації протягом 2 тиж до госпіталізації було виявлено віруси герпесгрупи та грипу в крові (основна група – ОГ). У групу порівняння (ГП) включено 220 хворих без клінічних ознак вірусної маніфестації, порівняні з ОГ за тяжкістю інсульту, середнім віком та гендерними показниками. Тяжкість неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою NIHSS. Функціональне відновлення оцінювали за індексом Бартель (ІБ). Наявність вірусної інфекції (сімейства герпесвірусів та вірусу грипу) вивчали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати. ДНК HSV1 було виявлено у 43 (61,4%) пацієнтів, HSV2 – у 30 (42,9%), EBV4 – у 19 (27,1%), CMV5 – у 18 (25,7%), HNV6 – у 27 (38,6%), РНК грипу – у 16 (22,9%). Виключно один тип вірусу був наявний у 21 (30,0%) хворого, два типи вірусів визначені у 31 (44,3%), три та більше типів вірусів – у 18 (25,7%). За наявності вірусної інфекції відносний ризик незадовільного відновлення неврологічних функцій в ОГ підвищується в 1,99 разу відносно ГП: ВР=1,99 (95% ДМ: 1,60–2,48). Наявність вірусної інфекції дозволяла прогнозувати незадовільний регрес з чутливістю 74,3%, специфічністю 62,7% та площею під кривою ROC=0,69. Виявлено від'ємний кореляційний зв'язок між збільшенням кількості типів вірусів у хворих та відсутністю неврологічного покращання: $r=0,370$ ($p=0,002$).

Наявність вірусної інфекції достовірно підвищувала ризик помірної (ПІ) та тяжкої інвалідизації (ТІ) через рік після інсульту, відносний ризик ПІ/ТІ у хворих ОГ щодо хворих ГП становив: ВР=1,668 (95% ДМ: 1,256–2,214), причому бал ІБ згідно з лінійним регресійним аналізом обернено залежав від кількості вірусів у хворих, лінійний $R^2=0,423$ (коефіцієнт кореляції $r=-0,660$). За наявності у крові двох типів вірусів ймовірність незадовільного відновлення збільшувалась в 1,5 разу (ВР=1,562; 95% ДМ: 1,064–2,265), трьох і більше вірусів – у 2,5 разу (ВР=2,511; 95% ДМ: 1,888–3,340).

Через рік після інсульту відзначали достовірний кореляційний зв'язок між меншим балом ІБ та наявністю в асоціаціях HSV1: $r=0,323$, CMV: $r=0,351$, EBV: $r=0,430$. За наявності у крові щонайменше двох типів вірусів, зокрема HSV1+CMV та HNV6+CMV, відносний ризик ПІ та ТІ зростає в 2,9 разу.

Заключення. Наявність вірусної інфекції достовірно підвищує ризик незадовільного регресу неврологічного дефіциту, дозволяє прогнозувати несприятливе неврологічне відновлення з достатньо високою чутливістю та специфічністю.

У пацієнтів з вірусною маніфестацією та виявленням вірусу в крові функціональне відновлення через рік після інсульту достовірно гірше, ніж у хворих без такого. Це стосується меншого середнього балу ІБ та відсотку хворих з мінімальним обмеженням функцій.

При збільшенні кількості персистуючих вірусів до двох та понад два підвищується відносний ризик ПІ та ТІ через рік після інсульту, з найбільшим показником у разі наявності EBV та CMV в асоціаціях.

Ключові слова: ішемічний інсульт, вірусна інфекція, функціональні наслідки.

Risk of unsatisfactory functional outcome of stroke in patients with clinical manifestation of persistent viral infection

T.M. Cherenko, N.S. Turchina, S.L. Rybalko, D.I. Starosyla

Acute cerebrovascular disorders represent up to 75–85% of strokes in Ukraine. The wide spread of herpesvirus infection in developing countries (with a prevalence of 35–40%), as well as influenza virus, requires consideration of the viral risk factor of stroke for prognostic purposes.

The objective: to study the influence of the most common types of viral infection: the family of herpesviruses and influenza virus on the neurological and one-year functional outcome of stroke and to determine the predictors of unsatisfactory recovery of patients.

Materials and methods. In the period from 2016–2020, on the basis of the neurological departments of Alexander Hospital and Clinical Hospital № 4 we performed research on the presence of herpes viruses. 70 patients with ischemic stroke with moderate and severe neurological disorders were examined, in whom herpes and influenza viruses were detected in the blood (the main group) within 2 weeks before hospitalization against the background of viral manifestation.

The comparison group consisted of 220 patients without clinical signs of viral manifestations were compared with the main group by stroke severity, average age and gender. The severity of neurological disorders was assessed by the NIHSS scale. Functional recovery was assessed by the Barthel index. The presence of viral infection (family of herpesviruses and influenza virus) was studied using polymerase chain reaction.

Results. HSV1 DNA was detected in 43 (61.4%) cases, HSV2 – in 30 (42.9%), EBV4 – in 19 (27.1%), CMV5 – in 18 (25.7%), HNV6 – in 27 (38.6%), Influenza RNA – in 16 (22.9%). Only one type of virus was present in 21 (30.0%) patients, two types of viruses were identified in 31 (44.3%), three or more types of viruses – in 18 (25.7%). In the presence of viral infection, the relative risk of unsatisfactory recovery of neurological functions in the main group increases 1.99 times relative to the comparison group: RR=1.99 (95% CI: 1.60–2.48). The presence of viral infection predicted unsatisfactory recovery with a sensitivity of 74.3%, a specificity of 62.7% and an area under the curve ROC=0.69. There was a negative correlation between increasing the number of virus types in patients and the lack of neurological improvement: $r=0.370$ ($p=0.002$). The presence of viral infection significantly increased the risk of moderate and severe disability one year after stroke, the relative risk of disability in patients of the main group relative to patients of comparison group was: RR=1,668 (95% CI: 1,256–2,214), and IB score according to the linear

regression analysis inversely depended on the number of viruses in patients, linear $R^2=0.423$ (correlation coefficient $r=-0.660$). In the presence of two types of viruses in the blood, the probability of unsatisfactory recovery increased – 1.5 times (RR=1,562; 95% CI: 1,064–2,265), three or more viruses 2.5 times (RR=2,511; 95% CI: 1,888–3,340).

One year after stroke, there was a significant correlation between lower IB score and the presence of HSV1 in associations: $r=0.323$; CMV: $r=0.351$; EBV: $r=0.430$. If there are at least 2 types of viruses in the blood, in particular HSV1+CMV and HHV6+CMV, the relative risk of PI and TI increases 2.9 times.

Conclusions. The presence of a viral infection significantly increases the risk of unsatisfactory regression of neurological disorders, allows to predict poor neurological recovery with a sufficiently high sensitivity and specificity.

In patients with viral manifestations and detection of the virus in the blood, functional recovery one year after stroke is significantly worse than in patients without it; this applies to a lower mean score of IB and the percentage of patients with minimal limitation of function.

When the number of persistent viruses increases to two or more, the relative risk of PI and TI increases one year after stroke, with the highest rate in the presence of EBV and CMV associations.

If there are at least 2 types of viruses in the blood, in particular HSV1+CMV, HHV6+CMV, HSV1+EBV the relative risk of PI and TI increases 2.9 times.

Keywords: ischemic stroke, functional outcome, viral infection.

Риск неблагоприятных функциональных последствий инсульта у пациентов с клинической манифестацией персистирующей вирусной инфекции

Т.М. Черенько, Н.С. Турчина, С.Л. Рибалко, Д.И. Старосила

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) составляют в Украине около 75–85% инсультов. Широкое распространение герпесвирусной инфекции в развивающихся странах (с распространенностью в пределах 35–40%), а также вируса гриппа, показывает, что учет вирусного фактора наряду с традиционными факторами риска инсульта и его неблагоприятных последствий является актуальной задачей, особенно в случае манифестации вирусной инфекции в предынсультном периоде.

Цель исследования: изучение влияния распространенных типов вирусной инфекции (семейства герпесвирусов и вируса гриппа) на неврологические и однолетние функциональные последствия инсульта и определение предикторов неблагоприятного восстановления больных.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2020 гг. на базах неврологических отделений Александровской и ГКБ № 4 проведено исследование относительно наличия вирусов герпесгруппы. Обследованы 70 больных с ишемическим инсультом с умеренно тяжелым и тяжелым неврологическим дефицитом, у которых на фоне вирусной манифестации в течение 2 нед до госпитализации были обнаружены вирусы герпесгруппы и гриппа в крови (основная группа – ОГ). В группу сравнения (ГП) включены 220 больных без клинических признаков вирусной манифестации, сравнимые с ОГ по тяжести инсульта, средним возрастом и гендерными показателями. Тяжесть неврологического дефицита оценивали по шкале NIHSS. Функциональное восстановление оценивали по индексу Бартель (ИБ). Наличие вирусной инфекции (семейства герпесвирусов и вируса гриппа) изучали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. ДНК HSV1 было обнаружено в 43 (61,4%) случаях, HSV2 – в 30 (42,9%), EBV4 – в 19 (27,1%), CMV5 – в 18 (25,7%), HHV6 – в 27 (38,6%), РНК гриппа – в 16 (22,9%). Только один тип вируса зафиксированы у 21 (30,0%) больного, два типа вирусов определены у 31 (44,3%), три и более типов вирусов – у 18 (25,7%). При наличии вирусной инфекции относительный риск неблагоприятного восстановления неврологических функций в ОГ повышается в 1,99 раза относительно ГП: ОР=1,99 (95% ДМ: 1,60–2,48). Наличие вирусной инфекции позволяло прогнозировать неблагоприятный регресс с чувствительностью 74,3%, специфичностью 62,7% и площадью под кривой ROC=0,69. Выявлена отрицательная корреляционная связь между увеличением количества типов вирусов у больных и отсутствием неврологического улучшения: $r=0,370$ ($p=0,002$).

Наличие вирусной инфекции достоверно повышало риск умеренной (УИ) и тяжелой инвалидизации (ТИ) через год после инсульта, относительный риск ПИ/ТЕ у больных ОГ относительно больных ГП составил: ОР=1,668 (95% ДМ: 1,256–2,214), причем балл ИБ согласно линейному регрессионному анализу обратно зависел от количества вирусов у больных, линейный $R^2=0,423$ (коэффициент корреляции $r=-0,660$). При наличии в крови двух типов вирусов вероятность неблагоприятного восстановления увеличивалась в 1,5 раза (ОР=1,562; 95% ДМ: 1,064–2,265), трех и более вирусов – в 2,5 раза (ОР=2,511; 95% ДМ: 1,888–3,340).

Через год после инсульта отмечали достоверную корреляционную связь между меньшим баллом ИБ и наличием в ассоциациях HSV1: $r=0,323$, CMV: $r=0,351$, EBV: $r=0,430$. При наличии в крови менее двух типов вирусов, в частности HSV1+CMV и HHV6+CMV, относительный риск ПИ и ТЕ повышается в 2,9 раза.

Заключение. Наличие вирусной инфекции достоверно повышает риск неблагоприятного регресса неврологического дефицита, позволяет прогнозировать неблагоприятное неврологическое восстановление с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

У пациентов с вирусной манифестацией и выявлением вируса в крови функциональное восстановление через год после инсульта достоверно хуже, чем у больных без такового. Это касается меньшего среднего балла ИБ и процента больных с минимальным ограничением функций.

При увеличении количества персистирующих вирусов до двух и более двух повышается относительный риск УИ и ТИ через год после инсульта, с наибольшим показателем при наличии EBV и CMV в ассоциациях.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вирусная инфекция, функциональные последствия.

Гострі порушення мозгового кровообігу (ГПМК) продовжують залишатись однією з провідних причин смертності та інвалідизації дорослого населення [1].

Наслідки інсульту, особливо у хворих з помірно тяжким та тяжким інсультом, призводять до суттєвої інвалідизації, прискорюють розвиток повторних судинних подій та смерті. Після перенесеного мозкового інсульту (МІ) у 48% хворих спостерігається інвалідність через геміпарез, у 30% – розвивається психоорганічний синдром, 46% хворих на інсульт помирають протягом першого місяця [2, 3].

Інсульт посідає перше місце серед причин стійкої втрати працездатності (53%), до праці повертаються лише 10% хворих [3].

Неврологічний дефіцит, що гостро розвивається після інсульту, робить пацієнтів функціонально залежними від сім'ї; турбота про них стає головною проблемою для родичів, лягає

значним економічним тягарем не тільки на родину, а й на суспільство в цілому [4, 5].

Вихід з інсульту, його наслідки та функціональний прогноз залежить від складної взаємодії різних патогенетичних чинників, нерідко його складно передбачити, що зумовлює перманентну необхідність пошуку предикторів наслідків інсульту [6, 7]. Кілька досліджень продемонстрували, що вік є незалежним предиктором інсульту, особливо ішемічного інсульту [8, 9]. Вік також є незалежним фактором внутрішньолікарняної смертності та поганого одужання після інсульту [10]. Lee M. et al. [11] засвідчили, що в Північно-Західному Китаї поганий функціональний статус у хворих на ішемічний інсульт був пов'язаний зі старішим віком, історією інсульту та високим балом за шкалою NIHSS. Lin J.H. et al. [12] продемонстрували, що оцінювання функціональної незалежності під час госпіталізації, тяжкість інсульту та вік були найсиль-

нішими прогностичними чинниками результату функціонального відновлення при виписці хворих на першій ішемічний інсульт.

Неодноразово вивчалися прогностичні фактори, пов'язані з функціональним статусом після інсульту [13, 14]. Серед таких чинників, як вік, стать, паління, самотність, існування АГ, ІХС, фібриляція передсердь, деменція, серцева недостатність, цукровий діабет, ТІА, периферичний атеросклероз, тяжкість інсульту лише вік, тяжкість неврологічного дефіциту та серцева недостатність асоціювалися залежно від оточуючих у повсякденному житті через рік після інсульту.

Порівняльне оцінювання досліджуваних чинників ризику та методологічних підходів у роботах, присвячених прогнозуванню функціональних наслідків інсульту, проведено в системному огляді та мета-аналізі Fahey M. et al. [15]. Проаналізувавши 66 різних моделей прогнозування ризику, зокрема залежності від сторонньої допомоги після гострого періоду інсульту в 109 статтях, автори виявили погану методологічну якість і високий ризик тенденційності у більшості моделей. Водночас не було виявлено жодних досліджень, що оцінювали здатність покращувати результати функціонального відновлення.

Не викликає сумніву, що залучення лише традиційних чинників до передбачення ризику розвитку та несприятливих наслідків МІ не здатні вичерпно реалізувати складне та соціально-економічно важливе завдання прогнозування функціональних наслідків інсульту та покращити реабілітацію післяінсультних хворих і вторинну профілактику інсульту.

Герпесвірусна інфекція значно поширена у країнах, що розвиваються, з поширеністю в межах 35–40% [16].

Роль хронічної інфекції в розвитку та перебігу інсульту підтверджується диференційованим часовим зв'язком між цими станами та множинними патофізіологічними шляхами, що пов'язують інфекцію, запалення, тромбоз та інсульт [17]. Обсерваційні спостереження свідчать, що вакцинація проти грипу здійснює профілактичну дію щодо інсульту [18].

Молекулярно-біологічні та епідеміологічні дослідження підкріплюють гіпотезу, що віруси герпесу – важливий чинник ризику інсульту, оскільки відіграють значну роль в розвитку та прогресуванні атеросклерозу [19, 20].

Отримані докази щодо ризику помірного ступеня зв'язку вітряної віспи з підвищеним ризиком інсульту в дітей, щодо підвищеного ризику інсульту у разі нещодавньої інфекції/реактивації цитомегаловірусу (CMV) та герпесвірусів (HSV1,2), хоча і слабого ступеня [18].

Також підвищений ризик інсульту може бути пов'язаний з недавньою CMV-інфекцією чи реактивацією в імуносупресивній популяції [21]. Ураховуючи основні патогенетичні механізми дії вірусної інфекції на ендотелій судин та систему коагуляційного гемостазу, можна передбачити пролонгацію її патологічного впливу і в післяінсультному періоді. Водночас дослідження впливу маніфестної вірусної інфекції сімейства герпесу та вірусу грипу на наслідки інсульту, що вже розвинувся у хворого, на ступінь його функціонального відновлення, на ризик розвитку функціональної залежності не проводились.

Мета дослідження: аналіз впливу вірусної інфекції сімейства герпесвірусів і вірусу грипу на неврологічні та однорічні функціональні наслідки інсульту, визначення прогностичних чинників та ризику незадовільного відновлення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У період з 2016 до 2020 рр. на базах неврологічних відділень Олександрівської та МКЛ № 4 проведено дослідження на наявність вірусів герпесгрупи. Обстежено 70 хворих на МІ з помірно тяжким та тяжким неврологічним дефіцитом згідно зі шкалою NIHSS [22], у яких на тлі вірусної маніфестації протягом 2 тиж до госпіталізації було виявлено віруси в крові

(основна група – ОГ). У групу порівняння (ГП) увійшли 220 хворих без ознак вірусної маніфестації за 2 тиж до госпіталізації. Хворі досліджуваних груп статистично не відрізнялися за середнім віком: у хворих ОГ середній вік становив $64,2 \pm 1,2$ року, у хворих ГП – $63,6 \pm 0,6$ року ($p=0,64$). Групи дослідження також були репрезентативні за гендерними показниками ($p=0,44$).

При надходженні до стаціонару у хворих на першу/другу добу перебування з ліктьової вени брали 5 мл венозної крові взятої натщесерце, з якої видаляли сироватку. Наявність вірусної інфекції (сімейства герпесвірусів та вірусу грипу) вивчали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР): ДНК герпесвірусів та РНК вірусу грипу з клітин виділяли з використанням набору реагентів DNA-sorb-BDNAkit (AmpliSens, Росія) або «innuPREP Virus DNA Kit» (Analytik Jena AC, Німеччина) згідно з інструкцією фірми-виробника. Концентрацію ДНК та РНК визначали спектрофотометрично за допомогою приладу Biophotometer (Eppendorf, Німеччина).

Застосовували метод напівкількісної ПЛР, з використанням набору реагентів «AmpliSens®» (AmpliSens, Росія) згідно з рекомендаціями виробника. Кожна проба, що була проаналізована методом ПЛР, містила 50 нанограмів ДНК. Продукти ампліфікації і GeneRuler™ DNA Ladder Mix (Fermentas, Литва) були проаналізовані в 1,7% агарозному гелі, що містив 0,01% етидид броміду. Цифрові зображення продуктів ПЛР отримували в УФ-світлі транслюмінатора за допомогою фотокамери Canon Digital IXUS 80IS. Аналіз цифрових зображень проводили за допомогою програмного забезпечення Gel Imager (DNA-technology, Росія). Окрім цього дослідження проводили RT-PCR з використанням набору «АмпліСенс» (AmpliSens, Росія) та «ЭБАРПОЛ» (ООО НПФ. Литех, РФ) відповідно до рекомендацій виробника (ампліфікатор qTOWER 2.2., Німеччина).

Під час госпіталізації середнє значення бала NIHSS у хворих ОГ становило $11,77 \pm 0,30$ бала, у хворих ГП – $11,81 \pm 0,17$ бала, $p=0,913$. Групи дослідження суттєво не відрізнялися і за співвідношенням хворих із тяжким і середньо-тяжким інсультом ($p=0,681$). Покращення неврологічних функцій оцінювали за зменшенням неврологічного дефіциту на чотири та більше балів за NIHSS; зменшення бала NIHSS нижче 4 балів вважали за відсутність покращення або незадовільною динамікою відновлення неврологічних функцій. Функціональне відновлення оцінювали за індексом Бартель (ІБ) [23], виділяли мінімальне обмеження функцій, помірну інвалідизацію (ІІ), тяжку інвалідизацію (ТІ).

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програми статистичного аналізу IBM SPSS Statistics Base v.22. Використовували описову статистику, лінійний регресійний аналіз. Порівняння двох незалежних груп за однією ознакою проводили з використанням U-критерію Манна–Уїтні, χ^2 Пірсона. Кореляційний аналіз здійснювали за Спірменом.

Прогностичну цінність показника оцінювали за допомогою ROC-аналізу із розрахунком чутливості та специфічності. Площу під кривою (AUC) розраховували із 95% довірчим інтервалом (ДІ) для цих змінних. Нульову гіпотезу щодо відсутності розбіжностей між змінними відхиляли у разі $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначали вплив вірусної інфекції на неврологічні наслідки гострого періоду інсульту для герпесвірусів та вірусу грипу, які найчастіше виявлялися у хворих як один тип або в асоціації з іншими. Так, у хворих основної групи ДНК HSV1 було виявлено у 43 (61,4%) випадках, HSV2 – у 30 (42,9%), EBV4 – у 19 (27,1%), CMV5 – у 18 (25,7%), HHV6 – у 27 (38,6%), РНК грипу – у 16 (22,9%). Виключно один тип

Таблиця 1

Асоціації двох типів вірусів, у тому числі з іншими патогенами, які зустрічались найчастіше у хворих ОГ

Вірусні асоціації	Абс. число	%
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

Таблиця 2

Асоціації трьох типів вірусів, у тому числі з іншими патогенами, які зустрічались найчастіше у хворих ОГ

Вірусні асоціації	Абс.	%
HSV1+HSV2+ HHV6	6	8,6
HSV1+ HSV2+ EBV	8	11,4
HSV1+HSV6+Flu	7	10,0
HSV1+HSV6+ EBV	7	10,0
HSV1+HSV6+ CMV	6	8,6

вірусу був наявний у 21 (30,0%) хворого, два типи вірусів визначені у 31 (44,3%), три та більше типів вірусів – у 18 (25,7%) пацієнтів. Найчастіше зустрічались варіанти поєднання двох та трьох типів вірусів (табл. 1, 2).

Проведений аналіз продемонстрував, що у хворих ОГ частота випадків із незадовільним регресом неврологічного дефіциту на момент виписки була достовірно більшою порівняно з ГП. Так, в ОГ негативні результати зафіксовані у 53 (75,7%) хворих, у ГП – у 82 (37,3%) пацієнтів ($p=0,001$).

Наявність вірусної інфекції достовірно підвищувала ризик незадовільного регресу неврологічного дефіциту. Так, відносний ризик незадовільного відновлення неврологічних функцій в ОГ становив: $BP = 1,99$ (95% ДМ: 1,60–2,48). Наявність вірусної інфекції дозволяла прогнозувати негативний результат з чутливістю 74,3%, специфічністю 62,7% та площею під кривою ROC=0,69 (рис. 1).

Результат щодо відновлення неврологічних функцій в ОГ залежав від кількості виявлених вірусів у хворого. За наявності одного типу вірусу ($n=21$) частота несприятливого неврологічного відновлення становила 12 (57,1%), двох типів вірусів ($n=31$) – 23 (74,2%), трьох типів вірусів ($n=18$) – 17 (94,4%). Кореляційний аналіз виявив від'ємний достовірний ($p=0,002$) кореляційний зв'язок між збільшенням кількості типів вірусів у хворих зі зменшенням неврологічного дефіциту на чотири та більше балів ($r=0,370$).

Функціональне відновлення на момент виписки (за середніми значеннями ІБ) було достовірно гіршим у хворих ОГ порівняно із такими ГП: $60,64 \pm 1,92$ бала проти $69,27 \pm 1,23$ бала ($p<0,01$). Водночас групи статистично не відрізнялися за питомою вагою ступенів тяжкості за ІБ, $p=0,093$ (табл. 3).

Внаслідок негативної динаміки щодо функціонального відновлення в ОГ через 6 міс після інсульту, між групами дослідження виникли статистичні відмінності за розподілом категорій відновлення, $p=0,005$ (табл. 4).

Через рік після інсульту в ОГ було втрачено контакт з 5 (7,1%) хворими, у ГП – з 12 (5,4%) хворими, причому в обох групах відзначали покращення за співвідношенням ступеня тяжкості функціонального відновлення за ІБ (порівняно з даними при виписці зі стаціонару), хоча у хворих ОГ воно не було статистично значущим ($p=0,095$).

Через 12 міс після інсульту внаслідок негативної дина-

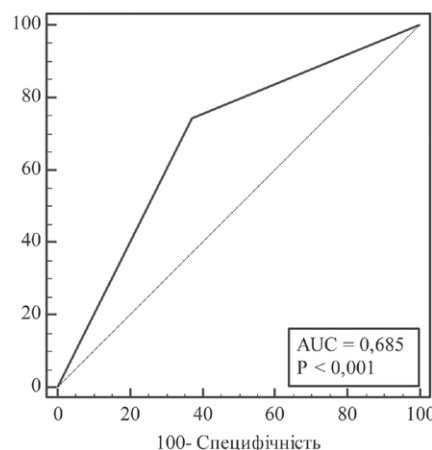


Рис. 1. Крива ROC. Чутливість та специфічність прогнозу незадовільного регресу неврологічного дефіциту у хворих ОГ

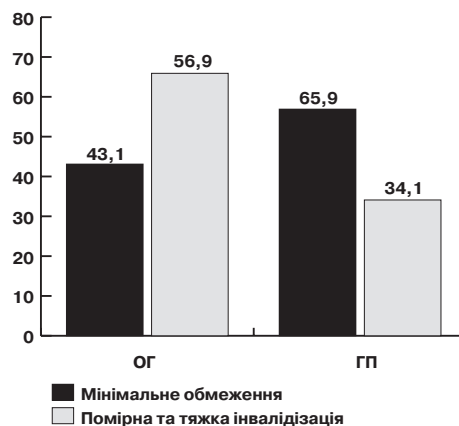


Рис. 2. Розподіл хворих за показниками ІБ через 12 міс після МІ

Розподіл хворих за питомою вагою ступеня тяжкості за ІБ у групах хворих на 18–21 добу після МІ

Таблиця 3

Група	Ступінь тяжкості за ІБ						Усього	
	Мінімальне обмеження		Помірна інвалідність		Тяжка інвалідність			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ОГ	18	25,7	36	51,4	16	22,9	70	100,0
ГП	88	40,0	94	42,7	38	17,3	220	100,0
Усього	109	37,6	127	43,8	54	18,6	290	100,0

Розподіл хворих за питомою вагою ступеня тяжкості за ІБ у групах хворих через 6 міс після МІ

Група	Ступінь тяжкості за ІБ						Усього	
	Мінімальне обмеження		Помірна інвалідність		Тяжка інвалідність			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ОГ	22	32,4	33	48,5	13	19,1	67	100,0
ГП	117	54,4	65	30,2	33	15,3	215	100,0
Усього	145	51,2	92	32,5	46	16,3	283	100,0

Примітка хі квадрат тест, $p=0,005$

Розподіл хворих за питомою вагою ступеня тяжкості за ІБ у групах хворих через 12 міс після МІ

Група	Ступінь тяжкості за ІБ						Усього	
	Мінімальне обмеження		Помірне обмеження		Залежність від сторонніх			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ОГ	28	43,1	24	36,9	13	20,0	65	100,0
ГП	137	65,9	46	22,1	25	12,0	208	100,0
Усього	165	60,4	70	26,6	38	13,9	273	100,0

Примітка хі квадрат тест, $p=0,005$

міки щодо функціонального відновлення в ОГ між групами дослідження виникли статистичні відмінності за розподілом категорій відновлення, $p=0,005$ (табл. 5).

Через рік після інсульту в ОГ мінімальне обмеження функцій спостерігалось у 28 (43,1%) хворих, помірна та тяжка інвалідизація – у 37 (56,9%), в ГП – у 137 (65,9%) та у 71 (34,1%) хворих відповідно, $p=0,001$ (рис. 2).

Отже, у хворих з наявною вірусною маніфестацією та вірусною інфекцією через рік після інсульту результати щодо відновлення неврологічних функцій були достовірно гіршими, ніж у хворих без вірусної маніфестації, що мало відображення у меншому середньому балі ІБ та у відсотку хворих з мінімальним обмеженням функцій.

На однорічні результати щодо бала ІБ у хворих ОГ суттєво впливала кількість вірусних асоціацій. Так, згідно лінійного регресійного аналізу бал ІБ обернено залежав від кількості вірусів у хворих, лінійний $R^2=0,423$ (коефіцієнт кореляції $r=-0,660$), рис. 3.

Через рік після інсульту відзначали достовірний кореляційний зв'язок із низкою вірусів, що були в складі інших асоціацій, з меншим балом ІБ, зокрема за наявності HSV1: $r=0,323$; CMV: $r=0,351$; EBV: $r=0,430$.

Наявність вірусної інфекції достовірно підвищувала ризик ПІ та тяжкої ТІ через рік після інсульту. Так, відносний ризик ПІ/ТІ у хворих ОГ щодо пацієнтів ГП становив: BP = 1,668 (95% ДМ: 1,256–2,214). Причому за наявності у крові одного вірусного антигену ймовірність незадовільного відновлення збільшувалась в 1,25 разу порівняно із хворими без вірусної маніфестації, але не достовірно: (BP=1,256; 95% ДМ: 0,740–2,130), двох вірусів – в 1,5 разу (BP= 1,562; 95% ДМ: 1,064–2,265), трьох і більше вірусів – у 2,5 разу (BP= 2,511; 95% ДМ: 1,8882–3,340), рис. 4.

Аналіз зв'язку певних вірусів у складі вірусних асоціацій продемонстрував відносний ризик ПІ та ТІ через рік після інсульту за наявності в спектрі:

- HSV1BP=1,533; 95% ДМ: 1,019–2,306;
- HSV2 – BP = 2,146; 95% ДМ: 1,675–2,750;
- HHV6 – BP = 2,285; 95% ДМ: 1,811–2,884;
- CMV – BP = 1,938; 95% ДМ: 1,388–2,706;
- EBV – BP = 2,259; 95% ДМ: 1,743–2,928;

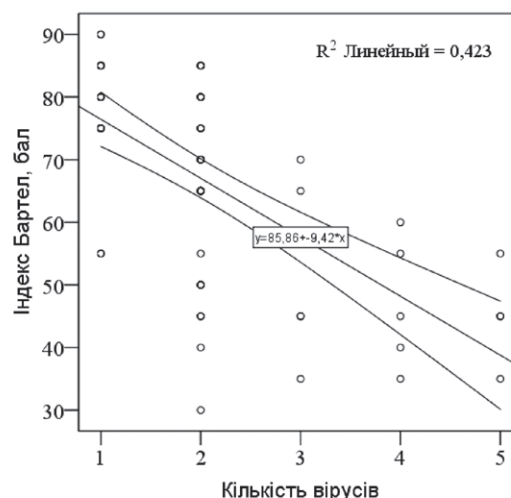


Рис. 3. Діаграма розсіювання (з 95% інтервалом) бала за ІБ через рік після інсульту залежно від суми вірусів у хворого ($R^2=0,423$)

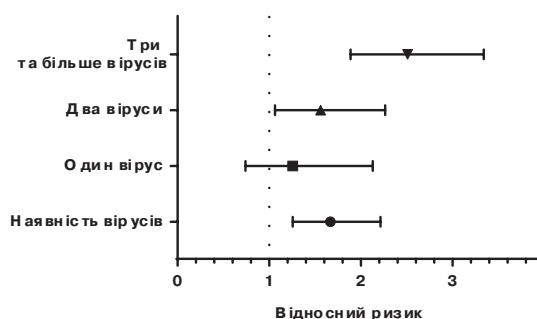


Рис. 4. Відносний ризик (з 95% довірчим інтервалом) ПІ та ТІ через рік після інсульту залежно від кількості вірусів

Flu – BP = 2,515; 95% ДМ: 2,033–3,112 (рис. 5).

Привертають до себе увагу найбільші відносні ризики ПІ та ТІ через рік після інсульту у разі наявності в спектрі EBV та CMV.

За наявності у спектрі щонайменше двох вірусів відносний ризик ПІ та ТІ був найбільшим за наступних комбінацій: HSV1 + HSV2 – BP=1,911; 95% ДМ: 1,342–2,720; HSV1 + EBV – BP=2,930; 95% ДМ: 2,426–3,538; HSV1 + CMV – BP=2,930; 95% ДМ: 2,426–3,538; HSV1 + HHV6 – BP=1,883; 95% ДМ: 1,221–2,906; HHV6 + CMV – BP=2,930; 95% ДМ: 2,426–3,538; HHV6 + Flu – BP=1,628; 95% ДМ: 1,022–3,008 (рис. 6).

Отже, маніфестація вірусної інфекції, що супроводжується підтвердженням виявлення геному вірусів герпесу та грипу в крові, на початку мозкової катастрофи виокремлює групу хворих з ішемічним інсультом, які в подальшому мають достовірно гірший прогноз щодо регресу неврологічного дефіциту, а через рік – суттєво вищий відносний ризик бути функціонально залежними у повсякденній життєдіяльності. Слід підкреслити негативну роль у цих процесах «вірусного навантаження», тобто достовірно гірший вплив саме асоціацій вірусів (з пари або більше двох різних типів вірусів), що можливо є свідченням прихованих імуносупресивних станів: канонічних чи неканонічних. Привертає також увагу, що вірус грипу в асоціації з персистуючими вірусами герпетичного сімейства також посилює відносний ризик появи функціональної залежності після інсульту.

Отримані дані сприяють активізації вивчення можливості застосування противірусних препаратів у комплексній терапії інсульту та визначенню додаткових показань для вакцинації проти грипу серед пацієнтів з цереброваскулярною патологією.

ВИСНОВКИ

Наявність вірусної інфекції достовірно підвищує ризик незадовільного регресу неврологічного дефіциту, дозволяє прогнозувати несприятливе неврологічне відновлення з достатньо високою чутливістю та специфічністю.

У хворих з вірусною маніфестацією та персистенцією вірусів у крові функціональне відновлення через рік після інсульту достовірно гірше, ніж у хворих без такого за показниками середнього бала за індексом Бартель та відсотку хворих з мінімальним обмеженням функцій.

Сведения об авторах

Черенько Татьяна Макаровна – Кафедра неврологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62
ORCID: orcid.org/0000-0003-0867-5929

Турчина Наталия Степановна – Кафедра неврологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62
ORCID: orcid.org/0000-0002-9992-4929

Рыбалко Светлана Леонидовна – Лаборатория экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных заболеваний имени Л.В. Громашевского НАМН Украины», 03038, г. Киев, ул. Н. Амосова, 5; тел.: (044) 275-37-11
ORCID: orcid.org/0000-0002-1913-1380

Старосила Дарья Борисовна – Лаборатория экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных заболеваний имени Л.В. Громашевского НАМН Украины», 03038, г. Киев, ул. Н. Амосова, 5; тел.: (044) 275-37-11
ORCID: orcid.org/0000-0003-0210-2361

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Feigin VL et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: asystematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016. – Vol. 15, No. 9, p. 913–924.
2. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні during 1990–2013: asystematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016. – Vol. 15, No. 9, p. 913–924.
3. Кузнецов А.Н. Ишемический инсульт: диагностика, лечение и профилактика / А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов, С.С. Кучеренко. – М.: РАЕН, 2012. – 89 с.
4. Chiu L., Pai L., Shyu W.C., Jayne Chen T.R., Chang T.P. Analysis of costs borne by families of patients hospitalized for stroke. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1998, 61, 267–275.
5. The Burden of Stroke in Europe report conducted by King's College London for the Stroke Alliance for Europe. 2015. URL: <http://www.strokeeurope.eu/>

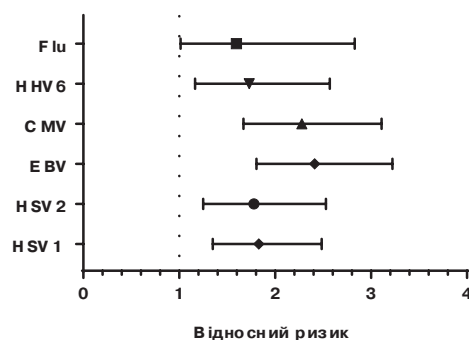


Рис. 5. Відносний ризик (з 95% довірчим інтервалом) ПІ та ТІ через 1 рік після інсульту залежно від наявності в спектрі певного типу вірусу

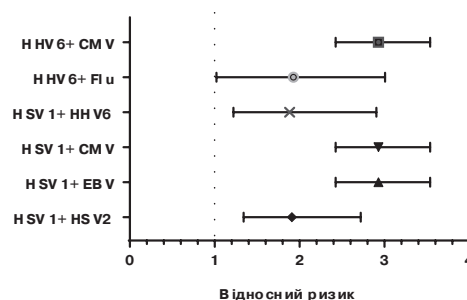


Рис. 6. Відносний ризик (з 95% довірчим інтервалом) ПІ та ТІ за наявності у спектрі певного типу двох вірусів

При збільшенні кількості персистуючих вірусів до двох та більше двох відносний ризик помірної (ПІ) та тяжкої інвалідизації (ТІ) через рік після інсульту, з найбільшим показником за наявності EBV та CMV у поєднаннях, зокрема при асоціації HSV1+EBV та HHV6+CMV, HSV1+CMV відносний ризик ПІ та ТІ зростає у 2,9 разу.

- downloads/The_Burden_of_Stroke_in_Europe_Report_-_Appendix.pdf.
6. Черенько Т.М. Неврологічне та функціональне відновлення після ішемічного інсульту в різні періоди: їх зв'язок з рівнем нейроспецифічного маркера S-100 // Український неврологічний журнал. – 2015. – № 4. – С. 5–9.
 7. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л. Прогнозування функціональних наслідків мозкового ішемічного інсульту через рік після його виникнення // Серце і судини. – 2018. – № 3. – С. 28–35.
 8. Manolio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L., O'Leary D.H., Price T.R., Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. Stroke 1996, 27, 1479–1486.
 9. Wolf P.A., D'Agostino R.B., O'Neal M.A., Sytkowski P., Kase C.S., Belanger A.J., Kannel W.B., Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. Stroke 1992, 23, 1551–1555.
 10. Sharma J.C., Fletcher S., Vassallo M., 1999. Strokes in the elderly – higher acute and 3-month mortality – an explanation. Cerebrovasc. Dis. 1999, 9, 2–9.
 11. Lee M., Huang W.Y., Weng H.H., Lee J.D., Lee T.H. First-ever ischemic stroke in very old Asians: clinical features, stroke subtypes, risk factors and outcome. Eur. Neurol. 2007, 58, 44–48.
 12. Lin J.H., Hsieh C.L., Lo S.K., Hsiao S.F., Huang M.H., Prediction of functional outcomes in stroke inpatients receiving rehabilitation. J. Formos. Med. Assoc. 2003, 102, 695–700.
 13. Appellos P, Nydevik I, Viitanen M. Poor Outcome After First-Ever Stroke: Predictors for Death, Dependency, and Recurrent Stroke Within the First Year. Stroke 2003, 34: 122–126.
 14. Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EE, Ket JC, Heymans MW. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. Stroke. 2011 May; 42(5):1482-8.
 15. Fahey M., Crayton E., Wolfe C., Douiri A. Clinical prediction models for mortality and functional outcome following ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis PLoS One. 2018; 13(1): e0185402. doi: 10.1371/journal.pone.0185402
 16. Malkin J.-E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. Herpes, 2004, vol. 11, supplement 1, pp. 2A–23A,
 17. Esenwa C.C., Elkind M.S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. Nature Reviews Neurology 2016. 12:594–604.
 18. Forbes ID, Harriet J., Elizabeth Williamson, Laura Benjamin, Judith Breuer, Martin M. Brown, Sinerad M. Langan, Caroline Minassian ID Liam Smeeth, Sara L. Thomas, Charlotte Warren-Gash ID Association of herpesviruses and stroke: Systematic review and meta-analysis PLoS One. 2018 Nov 21; 13(11):e0206163. doi: 10.1371/journal.pone.0206163.
 19. 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
 20. Liu X.C., Guan Y.M., Hou L., et al. The Short- and Long-Term Risk of Stroke after Herpes Zoster: A Meta-Analysis. Plos One 2016. 11
 21. 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
 22. Odderson IR. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management. Phys Med Rehabil Clin N Am. 1999; 10(4):787-800.
 23. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functionalevaluation: The Barthel index // Md. State. Med. J. – 1965. – Vol. 14. – P. 61–65.

Статья поступила в редакцию 06.08.2020