



Н. С. ТУРЧИНА, Т. М. ЧЕРЕНЬКО

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця, Київ

## Ризик трирічного рецидиву ішемічного інсульту та його незалежні предиктори у хворих з підтвердженою маніфестною вірусною інфекцією

**Мета** — оцінити ризик впливу маніфестної вірусної інфекції на трирічну частоту повторного інсульту та визначити його незалежні предиктори.

**Матеріали і методи.** У 2014—2019 рр. обстежено 70 хворих на ішемічний інсульт з маніфестацією вірусної інфекції протягом 2 тиж до госпіталізації, підтвердженою за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (основна група). Групу порівняння утворили 220 хворих без ознак вірусної маніфестації. Групи були порівнянні за тяжкістю інсульту, середнім віком та співвідношенням чоловіків і жінок. Тяжкість неврологічного дефіциту визначали за шкалою оцінки тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)). Патогенетичний підтип інсульту встановлювали за TOAST-критеріями.

**Результати.** Трирічна кумулятивна частота рецидиву інсульту була більшою у хворих основної групи (відповідно 17,4% (імовірність безрецидивного виживання —  $(82,6 \pm 4,58)\%$ ) і 12,1% (імовірність безрецидивного виживання —  $(87,9 \pm 2,2)\%$ ),  $p=0,240$ ). У разі наявності в крові геному щонайменше двох типів вірусів частота рецидиву становила 22,8% (імовірність безрецидивного виживання —  $(77,2 \pm 6,05)\%$ ), тоді як у групі порівняння — 12,1% (імовірність безрецидивного виживання —  $(87,9 \pm 2,2)\%$ ,  $p=0,0470$ ). За наявності HSV1 ризик рецидиву інсульту в основній групі перевищував показник групи порівняння в 2,16 разу (відносний ризик (ВР) 2,16; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,15—4,04;  $p=0,0154$ ), за наявності HSV2 — у 1,69 разу (ВР 1,69; 95% ДІ 0,76—3,77;  $p=0,1983$ ), за наявності HHV6 — у 2,49 разу (ВР 2,49; 95% ДІ 1,05—4,56;  $p=0,0356$ ), за наявності цитомегаловірусу — у 2,82 разу (ВР 2,82; 95% ДІ 1,34—5,95;  $p=0,0065$ ), за наявності вірусу Епштейна—Барр — у 2,67 разу (ВР 2,67; 95% ДІ 1,26—5,68;  $p=0,0106$ ), за наявності вірусу грипу — у 2,64 разу (ВР 2,64; 95% ДІ 1,17—5,95;  $p=0,0188$ ). Незалежними прогностичними чинниками рецидиву інсульту протягом 3 років у хворих з вірусною маніфестацією були: наявність HSV1 (В-коефіцієнт — 4,52), цитомегаловірусу (В-коефіцієнт — 3,63), вірусу грипу (В-коефіцієнт — 4,11) і товщина комплексу інтима—медіа (В-коефіцієнт — 10,77), константа — 20,57. Прогностична цінність моделі — висота з площею фігури під кривою ROC — 0,971 (95% ДІ 0,900—0,966), чутливість — 100,0% (95% ДІ 71,5—100,0%), специфічність — 83,1% (95% ДІ 71,0—91,6%).

**Висновки.** Ризик рецидиву інсульту з вірусною маніфестацією статистично значущо підвищувався за наявності двох типів вірусів та більше в 1,89 разу порівняно з хворими без ознак вірусної маніфестації (22,8 і 12,1%). Незалежними прогностичними чинниками рецидиву інсульту протягом 3 років у хворих з вірусною маніфестацією згідно із розробленою математичною моделлю з використанням покрокової мультіваріантної бінарної логістичної регресії були наявність ДНК HSV1, цитомегаловірусу, РНК вірусу грипу і товщина комплексу інтима—медіа.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, віруси герпесу, вірус грипу, ризик трирічного рецидиву, незалежні предиктори повторного інсульту, товщина комплексу інтима—медіа.

Інсульт залишається ключовою проблемою охорони здоров'я в світі, з огляду на кількість пацієнтів, котрі потерпають від ішемічного інсульту (ІІ). Зростає частота інсульту не лише серед населення похилого віку, а і серед молодих дорослих (< 55 років) [20], у яких він має значний і тривалий вплив на якість життя через більшу тривалість соціально-економічного етапу в житті.

Дослідження прогнозу наслідків інсульту сфокусовано на функціональній залежності, смерті, ризику повторного інсульту. З 795 тис. інсультів, які щорічно реєструють у США, 691 тис. ІІ, 185 тис. (23,2%) — повторні події [14]. За даними N. B. Allen і співавт. [2], рецидив інсульту протягом року спостерігається у 12,6—13,2% населення США.

Частота повторного інсульту значно відрізняється залежно від географічного розташування та економічного розвитку країни, досліджуваної вікової групи, расових відмінностей тощо. Показано, що у молодих пацієнтів з інсультом існує великий ризик повторних судинних подій протягом перших років після інсульту [4, 15, 17], через 20 років після ІІ кумулятивний ризик у цієї вікової категорії становить 33% [20].

Повторний інсульт супроводжується тяжкою інвалідизацією та вищою смертністю, ніж перший, що робить актуальним пошук детермінант для поліпшення вторинної профілактики.

Із 600 пацієнтів з інсультом в скандинавському регіоні, яких спостерігали протягом 2 років, 55 (9,2%) мали повторний інсульт, 15 (2,5%) — транзиторну ішемічну атаку, у 4 (0,7%) — виникла коронарна подія, а 24 (4,0%) померли [18].

За даними Реєстру інсультів Південного Лондона, на початку 2000 р. у 47% із 1626 хворих на інсульт він відбувся повторно. Протягом першого, другого, третього, четвертого та п'ятого років повторний інсульт мали 8% (95% довірчий інтервал (ДІ) 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%) пацієнтів відповідно. Кумулятивні ризики рецидиву першого інсульту за 1 рік становили 8,0% (95% ДІ 6,5—9,8%), за 3 роки — 14,1% (11,8—16,7%), за 5 років — 16,6% (13,5—20,4%) [9]. Частота рецидивів значно не змінилася за останні 10 років [5]. Після першого інсульту протягом 5 років у 17% хворих розвинувся повторний інсульт, його частота не відрізнялася залежно від патогенетичного підтипу.

За даними Реєстру інсультів у Німеччині [7], частота п'ятирічних рецидивів становила 20,1%. Найвищий ризик рецидиву відзначено у разі невідновленої причини інсульту (у жінок — 22,3%, у чоловіків — 21,4%). За даними Меморіального неврологічного центру в Манілі, із 1155 хворих із першим ІІ у 12,8% виник повторний інсульт протягом наступного року. Ймовірність повтору події була вищою в перший рік (12,8%) зі зниженням щорічного показника до 6,3% (95% ДІ 5,0—7,9) протягом другого року та до 5,1% (95%

ДІ 4,0—6,5) — протягом третього року. Не виявлено зв'язку між залученими в мультиваріантний регресійний аналіз традиційними чинниками ризику (ЧР) та повторним інсультом [3].

За даними W. S. Jones і співавт. [11], частота рецидивів інсульту за підтипом першого становить 7,9% для атеротромботичних (АТ), 6,5% — для кардіоемболічних (КЕ) та 6,5% — для лакунарних (ЛАК) подій. За винятком ЛАК, більше ніж половина інсультів мають інший патогенетичний підтип, ніж перший, що, на думку дослідників, свідчить про мультифакторну природу рецидивного інсульту [9].

Незалежно від віку, статі та періоду спостереження, пацієнти з АТ, КЕ і ЛАК подіями мають вищий ризик повторного інсульту порівняно з іншими підтипами за TOAST-критеріями [20].

За даними B. I. Lee та співавт. [12], у разі повторного інсульту частіше виявляють атеросклеротичне ураження більшої за розміром артерії, ніж у разі першого. За даними скандинавських дослідників, рецидив інсульту відбувається у 19,2% пацієнтів з першим АТ, у 4,9% — із захворюваннями дрібних судин, у 8,2% — КЕ-причиною, 5,6% — з криптогенною причиною, у 12,8% — з іншою та невизначеною причиною разом [8].

З часу запропонованого P. M. Rothwell і M. F. Giles першого методу (ABCD) легкої оцінки ризику рецидиву [19] та впровадження вдосконаленого (шляхом включення діабету до змінних) індексу ABCD2, який мав певне прогностичне значення щодо рецидиву інсульту [10], минуло понад 15 років. Розроблено нові прогностичні моделі оцінки ризику повторного інсульту [1, 23].

Більшість рецидивів інсульту залишаються незрозумілими з точки зору традиційних ЧР. За даними низки досліджень, повторний інсульт не асоціюється з дисліпідемією, тютюнокурінням і діабетом [6, 9], його рецидиви пов'язані з більшою кількістю ЧР, ніж первинний інсульт [12]. Є дані щодо можливості прогнозувати рецидив інсульту з використанням біомаркерів. Установлено, що низький рівень інтерлейкіну (ІЛ)-33, представника сімейства ІЛ-1, тісно пов'язаний з повторним ІІ (відносний ризик (ВР) 0,979 (95% ДІ 0,961—0,997,  $p=0,025$ ) [13]. Скориговуючи співвідношення в бік Th1/Th2 до клітин Th2, ІЛ-33 виконує захисну функцію при різних захворюваннях і може затримувати прогресування атеросклерозу.

Нещодавні дослідження засвідчили, що перенесена інфекція є тимчасово діючим незалежним тригером для ІІ [8]. Причинну роль інфекції при інсульті підтверджено наявністю спільних патофізіологічних шляхів для інфекції, запалення, атеросклерозу та його наслідку тромбозу.

Для хворих, які перенесли інсульт, точна оцінка ризику є важливою через більшу загрозу для пацієнтів і тяжке навантаження на їх родину порівняно з першим інсультом. Тому точність і відтворюваність моделей прогнозування при повторному

інсульту потребує поліпшення, залучення нетрадиційних ЧР, зокрема вірусних агентів, у пацієнтів із цереброваскулярною патологією в анамнезі та джерелом персистуючої інфекції.

**Мета роботи** — оцінити ризик впливу маніфестної вірусної інфекції на трирічну частоту повторного інсульту та визначити його незалежні предиктори.

### Матеріали і методи

У неврологічному відділенні та відділенні цереброваскулярної патології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва у 2014—2019 рр. було обстежено 290 хворих, яких розподілили на дві групи. До основної групи залучено 70 хворих на ІІ, котрий розвинувся після вірусної маніфестації протягом 2 тиж до госпіталізації, в яких було виявлено геном вірусів у крові. Групу порівняння утворили 220 хворих без вірусної маніфестації за 2 тиж до госпіталізації.

Діагноз підтверджували згідно із сучасним протоколом діагностики ІІ. Використовували спіральну комп'ютерну томографію (магнітно-резонансну томографію), ультразвукову доплерографію, ехокардіографію (за потреби). Тяжкість неврологічного дефіциту визначали за шкалою оцінки тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)) [16]. Патогенетичний підтип інсульту встановлювали за TOAST-критеріями [20].

Наявність вірусної інфекції (сімейства герпесвірусів та вірусу грипу (VFlu)) вивчали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР): ДНК герпесвірусів і РНК VFlu з клітин виділяли з використанням набору реагентів DNA-sorb-BDNAkit (AmpliSens, Росія) або innuPREPvirusDNAkit (Analytik Jena AC, Німеччина) згідно з інструкцією фірми-виробника. Концентрацію ДНК і РНК визначали спектрофотометрично за допомогою Biorhotometer (Eppendorf, Німеччина). Застосовували метод напівкількісної ПЛР з використанням набору реагентів «AmpliSens» (AmpliSens, Росія) згідно з рекомендаціями виробника. Кожна проба, котру аналізували методом ПЛР, містила 50 нг ДНК. Продукти ампліфікації та GeneRuler DNA Ladder Mix (Fermentas, Литва) були проаналізовані в 1,7 % агарозному гелі, який містив 0,01 % етидію броміду. Цифрові зображення продуктів ПЛР отримували в ультрафіолетовому світлі транслюмінатора за допомогою фотокамери Canon Digital IXUS 80IS (Eppendorf, Німеччина). Аналіз цифрових зображень проводили за допомогою програмного забезпечення Gel Imager (DNA-technology, Росія). Також проводили напівкількісну полімеразну ланцюгову реакцію з використанням набору «АмпліСенс» (AmpliSens, Росія) та «Эбарпол» (ООО НПФ Литех, Росія) відповідно до рекомендацій виробника (ампліфікатор qTOWER 2.2., Німеччина). РНК VFlu виявляли за допомогою ПЛР. РНК VFlu з клітин виділяли з використанням набору реагентів у режимі реального

часу (RT-PCR) та методики RT-PCR-аналізу, праймерів dPB2-Probe, dPB2-F2 і dPB2-R1.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали 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 із застосуванням U-критерію Манна—Уїтні та критерію  $\chi^2$  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 % ДІ для цих змінних. Нульову гіпотезу (щодо відсутності розбіжностей між змінними) відхиляли у разі  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

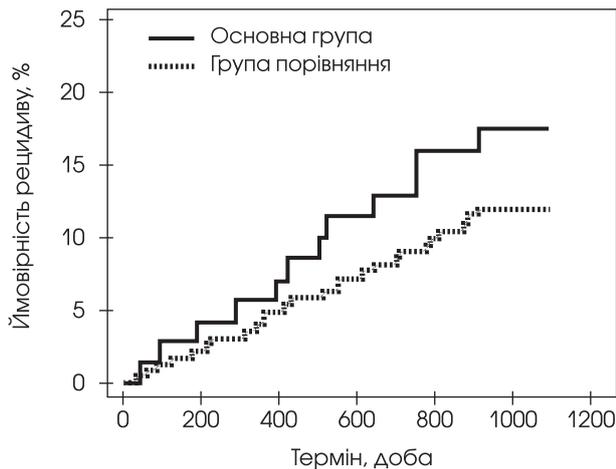
Хворі досліджуваних груп статистично значущо не відрізнялися за середнім віком: в основній групі —  $(64,2 \pm 1,2)$  року (від 41 до 81 року), у групі порівняння —  $(63,6 \pm 0,6)$  року (від 40 до 81 року),  $p = 0,644$ .

Групи були репрезентативні за співвідношенням чоловіків та жінок ( $p = 0,440$ ). На момент госпіталізації середня оцінка неврологічного дефіциту за NIHSS у хворих основної групи становила  $(11,77 \pm 0,30)$  бала, у хворих групи порівняння —  $(11,81 \pm 0,17)$  бала ( $p = 0,913$ ). Гемодинамічно значущі стенози (понад 50 %) виявлено відповідно у 36 (64,3 %) та 102 (63,4 %) хворих ( $p = 0,901$ ). Групи статистично значущо не відрізнялися за середніми значеннями відсотка стенозу —  $(59,8 \pm 2,8)$  і  $(56,1 \pm 1,7)$  % ( $p = 0,271$ ). Товщина комплексу інтима—медіа (ТКІМ) становила в середньому  $(1,04 \pm 0,03)$  та  $(1,09 \pm 0,02)$  мм ( $p = 0,181$ ).

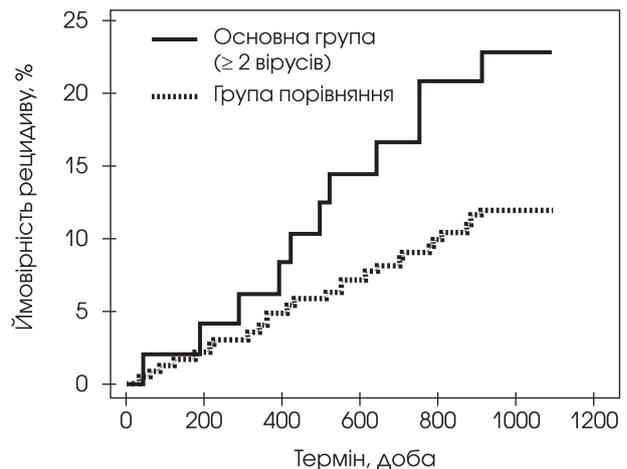
У хворих основної групи ДНК HSV1 виявлено у 43 (61,4 %) випадках, HSV2 — у 30 (42,9 %), вірусу Епштейна—Барр (EBV) — у 19 (27,1 %), цитомегаловірусу (CMV) — у 18 (25,7 %), HSV6 — у 27 (38,6 %), РНК VFlu — у 16 (22,9 %). У пацієнтів визначали один тип вірусів або їх асоціації (табл. 1). Один тип вірусу був наявний у 21 (30,0 %) хворого, два типи — у 31 (44,3 %), три типи і більше — у 18 (25,7 %).

Таблиця 1  
Найчастіші асоціації двох вірусів у хворих основної групи

Асоціації вірусів	Кількість
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 %)



**Рис. 1.** Графік Каплана—Майєра. Трирічна кумулятивна частота рецидиву інсульту в групах хворих



**Рис. 2.** Графік Каплана—Майєра. Трирічна кумулятивна частота рецидиву інсульту у хворих основної групи із щонайменше двома вірусами

Протягом трьох років дослідження рецидив інсульту відзначено у 38 хворих: у 12 в основній групі та у 26 — у групі порівняння. Трирічна кумулятивна частота рецидиву інсульту з урахуванням цензурованих даних становила в цілому 13,3% (імовірність безрецидивного виживання —  $(86,7 \pm 2,1)\%$ ) і була більшою у хворих основної групи (відповідно 17,4% (імовірність безрецидивного виживання —  $(82,6 \pm 4,58)\%$ ) і 12,1% (імовірність безрецидивного виживання —  $(87,9 \pm 2,2)\%$ ),  $p = 0,240$ ; рис. 1).

**Таблиця 2**  
Трирічна кумулятивна частота повторного інсульту та безрецидивного виживання в групах

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

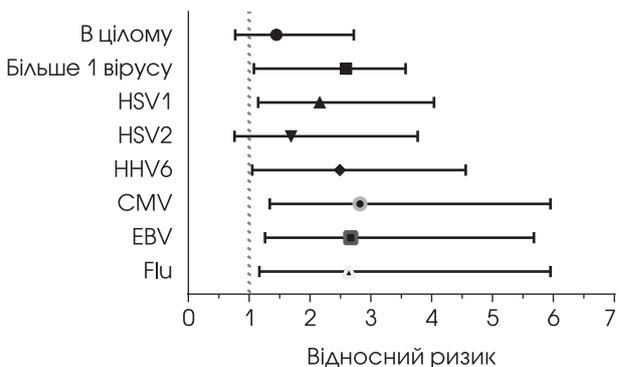
\* Значущість різниці щодо показників групи порівняння

Наявність вірусів підвищувала кумулятивний ризик рецидиву інсульту протягом 3 років у хворих основної групи щодо групи порівняння в 1,45 разу, але не досягла статистичної значущості (BP 1,45; 95% ДІ 0,77—2,72,  $p = 0,246$ ).

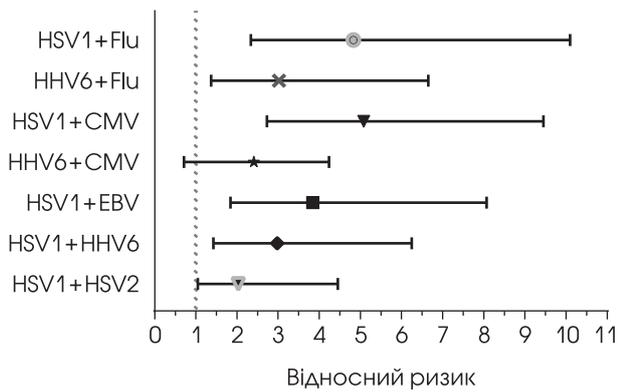
У разі порівняння частоти рецидиву у хворих основної групи, які мали щонайменше два віруси, та у пацієнтів групи порівняння різниця між групами набувала статистичної значущості (табл. 2, рис. 2).

Наявність двох вірусів та більше підвищувала кумулятивний ризик рецидиву інсульту протягом трьох років у хворих основної групи щодо хворих групи порівняння в 1,89 разу (BP 1,89; 95% ДІ 1,08—3,57,  $p = 0,047$ ).

Відзначено відмінності у трирічній частоті рецидиву за наявності певних вірусів, зокрема як складових вірусних асоціацій (рис. 3). Так, за наявності у хворих основної групи HSV1 ризик рецидиву інсульту протягом трьох років перевищував показник групи порівняння в 2,16 разу (BP 2,16; 95% ДІ 1,15—4,04,  $p = 0,0154$ ), за наявності HSV2 — у 1,69 разу (BP 1,69; 95% ДІ 0,76—3,77,  $p = 0,1983$ ), за наявності HHV6 — у 2,49 разу (BP



**Рис. 3.** Відносний ризик рецидиву інсульту протягом 3 років у хворих основної групи щодо показника групи порівняння за наявності певних типів вірусів



**Рис. 4.** Відносний ризик рецидиву інсульту протягом 3 років у хворих основної групи щодо показника групи порівняння за наявності комбінації двох вірусів

2,49; 95 % ДІ 1,05—4,56,  $p = 0,0356$ ), за наявності CMV — у 2,82 рази (BP 2,82; 95 % ДІ 1,34—5,95,  $p = 0,0065$ ), за наявності вірусу EBV — у 2,67 рази (BP 2,67, 95 % ДІ 1,26—5,68,  $p = 0,0106$ ), за наявності VFlu — у 2,64 рази (BP 2,64; 95 % ДІ 1,17—5,95,  $p = 0,0188$ ).

У хворих часто (у 44,3%) визначали два типи вірусів в асоціації, а також три типи і більше (25,7%). За наявності певних комбінацій вірусів відносний ризик рецидиву протягом 3 років збільшувався (рис. 4).

Для визначення незалежних прогностичних чинників рецидиву інсульту нами була створена математична модель з використанням покрокової мультиваріантної бінарної логістичної регресії.

До аналізу залучено такі змінні (табл. 3): вік хворих; стать; індекс маси тіла; патогенетичний підтип інсульту (АТ, КЕ, ЛАК); басейн ураження (ліва та права середні мозкові артерії, вертебрально-базиллярний басейн); ступінь тяжкості первинного інсульту за NIHSS; наявність стенозу внутрішньої сонної артерії; ступінь стенозу внутрішньої сонної артерії; ТКІМ; тип вірусів (HSV1, HSV2, HHV6, EBV, CMV, VFlu); комбінація вірусів (щонайменше два).

Після проведення кореляційного аналізу до багатофакторного покрокового логістичного регресійного аналізу було залучено 9 змінних (усі типи вірусів, які визначали, ТКІМ, наявність асоціації «2 типи вірусів та більше», оцінка за NIHSS на момент госпіталізації).

За результатами аналізу незалежними прогностичними маркерами рецидиву інсульту протягом 3 років виявилися ТКІМ (В-коефіцієнт — 8,522) та наявність комбінації вірусів (В-коефіцієнт — -20,537), константа — -10,917. Отже, ймовірність рецидиву протягом трьох років для кожного хворого основної групи можна розрахувати за формулою

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}},$$

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

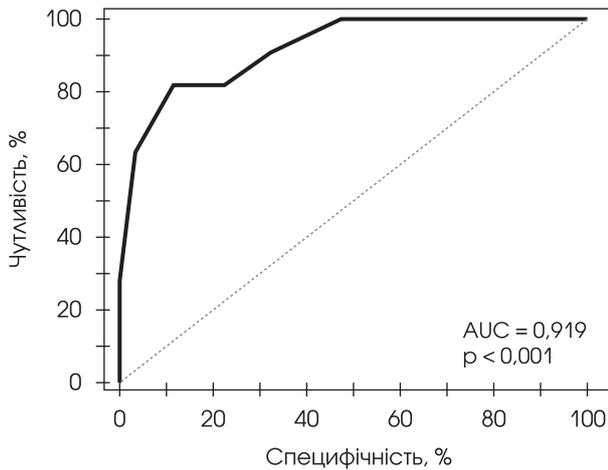
**Таблиця 3**  
Коефіцієнти кореляції між рецидивом інсульту протягом 3 років та обраними показниками

Показник	r	p
Вік	0,052	0,668
Стать	0,089	0,463
Індекс маси тіла	0,138	0,260
Підтип інсульту		
АТ	0,136	0,262
КЕ	0,032	0,792
ЛАК	0,048	0,693
Басейн інсульту		
Права середня мозкова артерія	0,032	0,791
Ліва середня мозкова артерія	0,007	0,954
Вертебрально-базиллярний басейн	0,074	0,540
Оцінка за NIHSS на момент 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 внутрішньої сонної артерії	0,198	0,101
Гемодинамічно значущий стеноз	0,093	0,443
Стеноз, %	0,054	0,657
Кількість стенозів	0,167	0,171
ТКІМ	0,497	0,000

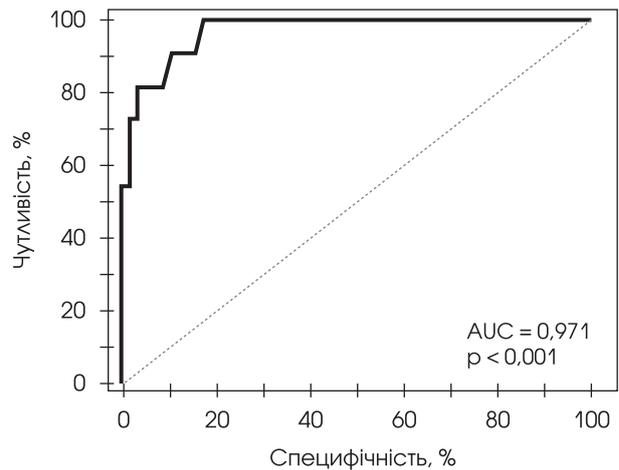
r — коефіцієнт кореляції Спірмена

Прогностична цінність моделі щодо прогнозування рецидиву інсульту протягом 3 років за наявності вірусної маніфестації — висока (площа фігури під кривою ROC — 0,919 (95 % ДІ 0,829—0,971)), чутливість — 100,0% (95 % ДІ 71,5—100,0%), специфічність — 83,1% (95 % ДІ 71,0—91,6%) (рис. 5).

Розроблена модель свідчить про те, що наявність будь-якої комбінації з двох вірусів та більше більш значуща для прогнозу повторного порушення мозкового кровообігу, ніж наявність окремого типу. Важливо знати, чи відрізняються окремі типи персистуючої вірусної інфекції за впливом на ризик рецидиву. Тому в наступній математичній моделі ми вирішили не враховувати зазначений предиктор. Згідно з такою моделлю незалежними прогностичними чинниками рецидиву інсульту протягом 3 років у хворих з вірусною маніфестацією виявилися HSV1 (В-коефіцієнт 4,52), CMV



**Рис. 5.** Площа фігури під кривою ROC прогностичної моделі рецидиву інсульту протягом 3 років у хворих основної групи



**Рис. 6.** Площа фігури під кривою ROC прогностичної моделі рецидиву інсульту протягом 3 років у хворих основної групи

(В-коефіцієнт 3,63), VFlu (В-коефіцієнт 4,11) і ТКІМ (В-коефіцієнт 10,77), константа  $-20,57$ .

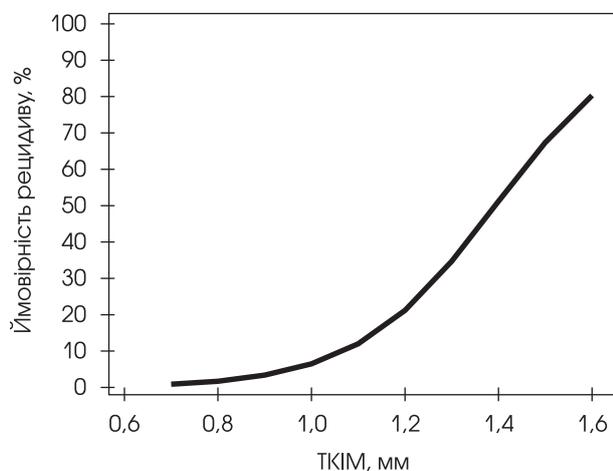
Отже, ймовірність рецидиву протягом трьох років для кожного хворого основної групи можна розрахувати за формулою

$$Z = -20,562 + (4,523 \cdot \text{VHS1}) + (3,628 \cdot \text{CMV}) + (4,110 \cdot \text{VFlu}) + (10,773 \cdot \text{TKIM}).$$

Прогностична цінність моделі — висока (площа фігури під кривою ROC — 0,971 (95% ДІ 0,900—0,966)), чутливість — 100,0% (95% ДІ 71,5—100,0%), специфічність — 83,1% (95% ДІ 71,0—91,6%) (рис. 6).

При одночинниковому регресійному аналізі ймовірність рецидиву інсульту протягом 3 років  $> 50\%$  прогнозується у разі значення ТКІМ  $> 1,3$  мм (рис. 7).

Таким чином, дослідження ризику розвитку повторного ІІ протягом 3 років у хворих із вперше перенесеним інсультом та підтвердженою ПЛР маніфестною вірусною інфекцією встановило, що частота рецидиву в основній групі в цілому становить



**Рис. 7.** Ймовірність рецидиву інсульту протягом 3 років залежно від товщини комплексу інтима—медіа у хворих основної групи

17,4%, що перевищує аналогічний показник групи порівняння (12,1%). Відмінності між групами досягали рівня статистичної значущості лише у разі наявності в крові геному щонайменше двох типів вірусів, при цьому частота рецидиву зростала до 22,8%, для певних вірусних комбінацій, зокрема HSV1+EBV і HSV1+CMV, — до 45,5 і 60,0% відповідно, перевищуючи частоту рецидиву в групі порівняння в 3,5—5,0 разів.

Отримані результати щодо збільшення ризику розвитку інсульту у разі реактивації інфекції EBV та CMV узгоджуються з даними інших авторів [8, 22].

Зростання ризику рецидиву інсульту при збільшенні вірусного навантаження у разі наявності кількох типів герпесвірусної інфекції одночасно та клінічної маніфестації, можливо, зумовлено прискоренням розвитку атеросклеротичного процесу та його ускладнень за рахунок більшого дисбалансу прозапально-протизапальних медіаторів та імуносупресії. Про це свідчить підвищений ризик інсульту в імуноскомпрометованих осіб з гострою CMV-інфекцією або її реактивацією [8, 21].

Опосередкованим доказом вірусного впливу на декомпенсацію церебрального атеросклерозу є той факт, що наявність у крові геному вірусів значно збільшує ризик рецидиву інсульту протягом 3 років у разі ТКІМ  $> 1,3$  мм. Отримані дані, зокрема щодо прогностичної ролі VFlu, зумовлюють необхідність використання диференційованих заходів вторинної профілактики у хворих за наявності рецидивуючої вірусної інфекції, а також активного застосування в групах ризику вакцинації проти грипу.

## Висновки

Трирічна кумулятивна частота рецидиву інсульту становить у хворих з вірусною маніфестацією та наявністю в крові геному герпесвірусів і VFlu 17,4%. Ризик рецидиву інсульту статистично значущо підвищується за наявності двох типів вірусів та більше в 1,89 разу.

Незалежними прогностичними чинниками рецидиву інсульту протягом 3 років у хворих з вірусною маніфестацією згідно із розробленою математичною моделлю з використанням покрокової мультиваріантної бінарної логістичної регресії є наявність у хворого ДНК HSV1 і CMV, РНК VFlu, а також товщина комплексу інтима — медіа.

Конфлікту інтересів немає.

Збір, опрацювання матеріалу, написання статті проведено авторами спільно.

Прогностична цінність моделі — висока (площа під кривою ROC — 0,971 (95 % ДІ 0,900—0,966)), чутливість — 100,0 %, специфічність — 83,1 %.

У хворих з маніфестною інфекцією, підтвердженою полімеразною ланцюговою реакцією, товщина комплексу інтима — медіа > 1,3 мм пов'язана з високою (> 50 %) ймовірністю рецидиву інсульту протягом 3 років.

## Література

- Черенько Т.М., Фартушна О.Є., Віничук С.М. Прогноз виникнення інсульту у хворих після транзиторної ішемічної атаки: підтипспецифічна шкала ABN (s) // Укр. неврол. журн. — 2011. — № 3. — С. 21—27.
- Allen N. B., Holford T. R., Bracken M. B. et al. Trends in one-year recurrent ischemic stroke among the elderly in the USA: 1994—2002 // Cerebrovasc Dis. — 2010. — Vol. 30. — P. 525—532.
- Buenafior F. G. B., Navarro J. C., Lara K. J. A., Venketasubramanian N. Recurrence rate of ischemic stroke: A single center experience Austin // J. Cerebrovasc Dis. & Stroke. — 2017. — Vol. 4 (2). — 1057.
- Camerlingo M., Casto L., Corsori B. et al. Recurrence after first cerebral infarction in young adults // Acta Neurol. Scand. — 2000. — Vol. 102 (2). — P. 87—93.
- Clery A., Bhalla A., Bisquera A. et al. Long-term trends in stroke survivors discharged to care homes: The South London Stroke Register // Stroke. — 2020. — Vol. 51 (1). — P. 179—185.
- Feng W., Hendry R. M., Adams R. J. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients // Neurology. — 2010. — Vol. 74. — P. 588—593.
- Flach C., Muruet W., Wolfe C. D. A. et al. Risk and secondary prevention of stroke recurrence: A Population-Based Cohort Study // Stroke. — 2020. — Vol. 51 (8). — P. 2435—2444.
- Forbes I. D., Harriet J., Williamson E. et al. Association of herpesviruses and stroke: Systematic review and meta-analysis // PLoS One. — 2018. — Vol. 13 (11). — e0206163.
- Hillen T., Coshall C., Tilling K. et al., 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. — Vol. 34 (6). — P. 1457—1463.
- Johnston S. C., Rothwell P. M., Nguyen-Huynh M. N. et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack // Lancet. — 2007. — Vol. 369. — P. 283—292.
- Jones W. S., Patel M. R., Dai D. et al. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease // Am. Heart J. — 2013. — Vol. 165. — P. 809—815.
- Lee B. I., Nam H. S., Heo J. H., Kim D. I.; Yonsei Stroke Team. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions // Cerebrovasc Dis. — 2001. — Vol. 12. — P. 145—151. doi: 47697.
- Li X. M., Wang X. Y., Feng X. W. et al. Serum interleukin-33 as a novel marker for long-term prognosis and recurrence in acute ischemic stroke patients // Brain Behav. — 2019. — Vol. 9 (9). — e01369.
- Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S. et al., American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in Circulation. — 2016. — Vol. 133 (4). — e38—e360. doi: 10.1161/CIR.000000000000350.
- Nedeltchev K., der Maur T. A., Georgiadis D. et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 2005. — Vol. 76 (2). — P. 191—195.
- Odderson I. R. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management // Phys. Med. Rehabil Clin. N Am. — 1999. — Vol. 10 (4). — P. 787—800.
- Putala J., Haapaniemi E., Metso A. J. et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke // Ann. Neurol. — 2010. — Vol. 68 (5). — P. 661—671.
- Redfors P., Jood K., Holmegaard L. et al. Stroke subtype predicts outcome in young and middle-aged stroke sufferers // Acta Neurol. Scand. — 2012. — Vol. 126. — P. 329—335.
- Rothwell P. M., Giles M. F., Flossmann E. et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 29—36.
- Rutten-Jacobs L. C., Maaijwee N. A., Arntz R. M. et al. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: the FUTURE study // Ann. Neurol. — 2013. — Vol. 74. — P. 592—601.
- Wang H., Peng G., Bai J. et al. 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. — Vol. 6 (7). — e005025. doi: 10.1161/JAHA.116.005025.
- Wu Y. P., Sun D. D., Wang Y. et al. Herpes simplex virus type 1 and type 2 infection increases atherosclerosis risk: Evidence based on a meta-analysis // Biomed. Res. Int. — 2016. — 2630865. doi: 10.1155/2016/2630865.
- Zhuo Y., Wu J., Qu Y. et al. Clinical risk factors associated with recurrence of ischemic stroke within two years: A cohort study // Medicine (Baltimore). — 2020. PMID: 32590771.

Н. С. ТУРЧИНА, Т. М. ЧЕРЕНЬКО

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

## Риск трехгодичного рецидива ишемического инсульта и его независимые предикторы у больных с подтвержденной манифестной вирусной инфекцией

**Цель** — оценить риск влияния манифестной вирусной инфекции на трехлетнюю частоту повторного инсульта и определить его независимые предикторы.

**Матеріали і методи.** В 2014—2019 гг. обстежено 70 хворих з ішемічним інсультом з манифестацією вірусної інфекції в течение 2 нед до госпіталізації, підтвердженої з допомогою полімеразної ланцюгової реакції (основна група). Групу порівняння утворили 220 хворих без ознак вірусної манифестації. Групи були порівнянними за тяжкості інсульту, середньому віку та співвідношенню чоловіків та жінок. Тяжесть неврологічного дефіциту визначали за шкалою оцінки тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)). Патогенетичний підтип інсульту встановлювали за TOAST-критеріями.

**Результати.** Трехлітня кумулятивна частота рецидива інсульту була вищою у хворих основної групи (соответственно 17,4% (вероятність безрецидивного виживання —  $(82,6 \pm 4,58)\%$ ) і 12,1% (вероятність безрецидивного виживання —  $(87,9 \pm 2,2)\%$ ),  $p=0,240$ ). При наявності в крові генома як мінімум двох типів вірусів частота рецидива становила 22,8% (вероятність безрецидивного виживання —  $(77,2 \pm 6,05)\%$ ), тоді як в групі порівняння — 12,1% (вероятність безрецидивного виживання —  $(87,9 \pm 2,2)\%$ ),  $p=0,0470$ ). При наявності HSV1 ризик рецидива інсульту в основній групі перевищував показатель групи порівняння в 2,16 рази (відносний ризик (ОР) — 2,16; 95% довірительний інтервал (ДІ) — 1,15—4,04;  $p=0,0154$ ), при наявності HSV2 — в 1,69 рази (ОР 1,69; 95% ДІ 0,76—3,77;  $p=0,1983$ ), при наявності HHV6 — в 2,49 рази (ОР 2,49; 95% ДІ 1,05—4,56;  $p=0,0356$ ), при наявності цитомегаловірусу — в 2,82 рази (ОР 2,82; 95% ДІ 1,34—5,95;  $p=0,0065$ ), при наявності вірусу Епштейна—Барр — в 2,67 рази (ОР 2,67; 95% ДІ 1,26—5,68;  $p=0,0106$ ), при наявності вірусу гриппу — в 2,64 рази (ОР 2,64; 95% ДІ 1,17—5,95;  $p=0,0188$ ). Незалежними прогностичними факторами рецидива інсульту в течение 3 лет у хворих з вірусною манифестацією були: наявність HSV1 (В-коефіцієнт — 4,52), цитомегаловірусу (В-коефіцієнт — 3,63), вірусу гриппу (В-коефіцієнт — 4,11) і товщина комплексу інтима—медіа (В-коефіцієнт — 10,77), константа — 20,57. Прогностична цінність моделі — висока за площею фігури під кривою ROC = 0,971 (95% ДІ 0,900—0,966), чутливість — 100,0% (95% ДІ 71,5—100,0%), специфічність — 83,1% (95% ДІ 71,0—91,6%).

**Висновки.** Ризик рецидива інсульту з вірусною манифестацією статистично значимо підвищувався при наявності двох типів вірусів і вище в 1,89 рази за порівнянням з хворими без ознак вірусної манифестації (22,8 і 12,1%). Незалежними прогностичними факторами рецидива інсульту в течение 3 лет у хворих з вірусною манифестацією згідно розробленої математичної моделі з використанням поетапної мультиваріантної бінарної логістическої регресії були наявність ДНК HSV1, цитомегаловірусу, РНК вірусу гриппу і товщина комплексу інтима—медіа.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, віруси герпеса, вірус гриппу, ризик трьохлітнього рецидива, незалежні предиктори повторного інсульту, товщина комплексу інтима—медіа.

N. S. TURCHYNA, T. M. CHERENKO

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Risk of a three-year ischemic stroke recurrence and its independent predictors in patients with a confirmed manifestation of viral infection

**Objective** — to assess the risk of the manifest viral infection impact on the three-year frequency of the recurrent stroke and to determine its independent predictors.

**Methods and subjects.** From 2014 to 2019 70 patients with ischemic stroke with viral infection manifestation during 2 weeks before hospitalization were examined. The presence of viral infection was confirmed by a polymerase chain reaction (main group). A total of 220 patients without viral manifestation were included in the comparison group, who were compared with the main group by stroke severity, average age and gender. The severity of neurological deficiency was assessed by the NIHSS scale. The pathogenetic subtype of stroke was determined according to TOAST criteria.

**Results.** Over the three-year period, the three-year cumulative rate of stroke recurrence was higher in main group patients — 17.4% (non-recurring survival  $82.6 \pm 4.58\%$ ) than in comparison group — 12.1% (non-recurring survival  $87.9 \pm 2.2\%$ ),  $p=0.240$ . In the case of at least 2 types of viruses genomes presence in the blood, the frequency of recurrence has increased to 22.8% (probability of non-recurring survival  $77.2 \pm 6.05\%$ ), in comparison group — 12.1% (probability of non-recurring survival  $87.9 \pm 2.2\%$ ),  $p=0.0470$ . In the case of HSV1 determination, the risk of a stroke recurrence in the main group comparing to comparison group patients increased by 2.16 times: BP = 2.16; 95% CI: 1.15—4.04 ( $p=0.0154$ ); HSV2: 1.69; BP = 1.69; 95% CI: 0.76—3.77 ( $p=0.1983$ ); HHV6: 2.49; BP = 2.49; 95% CI: 1.05—4.56 ( $p=0.0356$ ); CMV: 2.82; BP = 2.82; 95% CI: 1.34—5.95 ( $p=0.0065$ ); EBV: 2.67 times; BP = 2.67; 95% CI: 1.26—5.68 ( $p=0.0106$ ); Influenza virus: 2.64 times; BP = 2.64; 95% CI: 1.17—5.95 ( $p=0.0188$ ). HSV1 (B coefficient = 4.52), CMV (B coefficient = 3.63), Influenza virus (B coefficient = 4.11), and Intima-media thickness (B coefficient = 10.77), constant — 20.57 were determined as independent prognostic factors of a three-year stroke recurrence in patients with viral manifestation. The predictive value of the model is high with an area of the figure under the ROC curve = 0.971, 95% CI: 0.900—0.966 and model sensitivity — 100.0%, 95% CI: 71.5—100.0% and specificity — 83.1% (95% CI: 71.0—91.6%).

**Conclusions.** The risk of a stroke recurrence with viral manifestation and the presence of herpes virus and influenza virus genome significantly increases in 1.89 times when two or more types of viruses are present and is 22.8% to GP (12.1%). The presence of HSV1, CMV DNA, influenza RNA, and Intima-media thickness in the patient are the independent prognostic factors of a three-year stroke recurrence in patients with viral manifestation according to the developed mathematical model using the step-by-step multivariate binary logistic regression.

**Key words:** ischemic stroke, herpesviruses, influenza virus, risk of a three-year recurrence, independent predictors of a recurrence stroke, intima-media thickness.