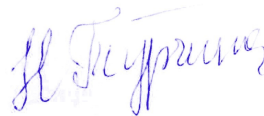


**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА**



ТУРЧИНА НАТАЛІЯ СТЕПАНІВНА

УДК 616.831-005.4-036.11-092-036.8: 616-002.7:578

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ РОЛІ
ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В РОЗВИТКУ, ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКАХ
ГОСТРИХ ІШЕМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО
КРОВООБІГУ**

14.01.15 – нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор
Черенько Тетяна Макарівна
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
МОЗ України, професор кафедри неврології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Боброва Валентина Іванівна
Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, професор кафедри медицини
невідкладних станів

член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Кузнєцова Світлана Михайлівна
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,
завідувач відділу судинної патології головного мозку

доктор медичних наук, професор
Литвиненко Наталія Володимирівна
Українська медична стоматологічна академія
професор кафедри нервових хвороб
з нейрохірургією та медичною генетикою

Захист відбудеться 29 квітня 2021 року об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за адресою 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за адресою 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9 та на сайті НУОЗУ.

Автореферат розісланий « ____ » березня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук



Горєва А.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Більшість наукових і медичних ресурсів сьогодні орієнтовано на лікування хвороб. Однак, порівняно з розвинутими країнами світу, смертність від цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), а саме ішемічного інсульту (ІІ), в Україні в 2-3 рази вища, що зумовлено недостатньо ефективною системою надання допомоги даному контингенту хворих та відсутністю профілактичних стратегій [Зозуля ІС, Зозуля АІ., 2011; Боброва ВІ, 2012; Кузнєцова СМ, 2016]. Для профілактики ЦВЗ, ІІ вирішальне значення має розуміння факторів ризику (ФР) та їх виникнення [Prabhakaran S, et al., 2015; Fisher M, et al., 2016].

Сьогодні в літературі дискутується роль майже 100 ймовірних ФР мозкового інсульту (МІ), значимість яких підлягає подальшому перегляду. Вже не викликає сумніву, що наявність лише традиційних ФР не пояснює весь спектр ЦВЗ, з чим пов'язана необхідність пошуку нових предикторів судинної патології головного мозку [Литвиненко Н.В., 2012; Chen YF, et al., 2015; Campbell BC., 2019]. За останні десятиріччя в якості таких додаткових ФР розглядаються перенесені людиною інфекції [Jillella DV, et al., 2019; Shulman JG, et al., 2019]. Чисельні зарубіжні дослідження свідчать, що латентні вірусні інфекції можуть бути предикторами МІ [Grose C., 2016; Leibovitch EC, et al., 2018; Shah PK., 2019].

Очевидною є акумуляція інфекційних агентів, що можуть виконувати роль пускових механізмів запального процесу. У більшості випадків на розвиток ЦВЗ впливає асоціація вірусної інфекції та інших ФР [Chow FC, et al., 2011; Shen G, et al., 2018; Shulman JG, et al., 2019]. Сучасні теорії припускають, що бактеріальна і вірусна інфекції можуть сприяти розвитку атеросклерозу (АС) або шляхом прямого інфікування клітин судинної стінки, або через опосередкований вплив цитокінів, або білків гострої фази, що індукуються інфекцією [Черенько Т.М., 2008; McCully KS., 2012; Rai V, et al., 2017; Leentjens J, et al., 2018]. Важливий внесок в цьому відводять також чинникам навколишнього середовища, кліматичним факторам. При цьому, в контексті глобальних змін клімату, з'ясування впливу сезонних коливань на розвиток МІ, набуває особливого значення [López-Fernández L, et al., 2019].

Біля 20-25% МІ мають розвиток в результаті АС крупних артерій, серед яких значну частку складають екстракраніальні каротидні стенози (ЕКС) [Gupta A, et al., 2013; Langhoff R., 2013]. Частота виникнення ЕКС збільшується з віком [Liem MI., et al., 2017; Cheng SF, et al., 2019]. Вони пов'язані з безпосередніми проявами АС процесу, якими є атеросклеротичні бляшки (АБ), що можуть викликати стенози та оклюзії судин [Eckstein HH, et al., 2013; Pende A, et al., 2015]. За даними більшості авторів, причиною ішемічних уражень головного мозку у 84-90% є саме стеноз та оклюзія екстракраніальних відділів судин, при чому частіше за все біфуркації сонної артерії [Rangel-Castilla L, et al., 2017; Barrett KM, et al., 2017; Meyer L, et al., 2019]. Ультразвукове дуплексне сканування – основний первинний метод діагностики ЕКС, який дозволяє не тільки оцінити просвіт стенозування, але й ультразвукові характеристики АБ, які є предикторами

її нестабільності та пов'язаного з цим можливого МІ [Jaff MR, et al., 2008; Scoutt LM, et al., 2014]. Причини дестабілізації АБ, що призводять до виникнення таких клінічних проявів АС, як МІ, до кінця не зрозумілі і до цього часу активно обговорюються [Finn AV, et al., 2010; Badimon L, et al., 2014; Silvestre-Roig C, et al., 2014]. Сьогодні виявлена певна кореляція між АБ та криптогенним інсультом [Bayer-Karpinska A, et al., 2016], прогресуванням бляшок та повторним ІІ [Thammongkolchai T, et al., 2017].

Частота повторного ІІ суттєво відрізняється залежно від географічного розташування та економічного розвитку країни, досліджуваної вікової групи, расових відмінностей тощо. У молодих пацієнтів із МІ значний ризик повторних судинних подій протягом перших років після інсульту [Rutten-Jacobs LC, et al., 2013; Kariasa IM, et al., 2019; Yuan K, et al., 2020]. Повторний МІ супроводжується більш тяжкою інвалідизацією та вищою смертністю, ніж перший і, зрозуміло, це вимагає продовження пошуку причин з метою поліпшення вторинної профілактики [Esenwa C, et al., 2015]. Треба зазначити, що питання етіопатогенезу, а також клініко-патогенетичного взаємозв'язку між першим та повторним МІ залишаються сьогодні предметом дискусій фахівців [Arsava EM, et al., 2016; Kariasa IM, et al., 2019; Zhuo Y, et al., 2020]. Подальші дослідження з детальним аналізом ФР першого і повторного інсультів, на думку сучасних дослідників, допоможуть у вирішенні питань прогнозування повторних МІ та поліпшення результатів їх профілактики [Fugate JE, et al., 2014; Miller EC, et al., 2016].

Разом з тим, як у вітчизняній, так і у світовій літературі, існує недолік систематизованих даних щодо проблеми противірусної терапії пацієнтів із ГПМК, хоча доведено, що інфекційно-запальні ускладнення є важливим патогенетичним чинником їх несприятливих і тяжких наслідків [Huang H, et al., 2015; Miller EC, et al., 2016]. Поглиблене розуміння ролі інфекційного чинника, що передуює ТІА та ІІ, а нерідко й зумовлює їх розвиток, має значення для розробки профілактичних заходів та удосконалення методів лікування ГПМК [Elkind MS., 2010; Cieślak M, et al., 2013; Miller EC, et al., 2016].

Враховуючи вищезазначене, дисертаційна робота присвячена вивченню ролі інфекційного ФР, що передуює ТІА/ІІ, з метою удосконалення комплексної терапії та вторинної профілактики із залученням противірусних засобів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на базі кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри неврології за темою: «Клініко-параклінічна характеристика і патогенетичні співставлення у хворих на гостре порушення мозкового кровообігу, оптимізація методів лікування та профілактики рецидиву» державний номер № 0114U001358 (термін виконання 2014-2017) та за темою: «Визначити особливості перебігу та наслідки інсульту у хворих різних вікових груп з урахуванням генетичних та інфекційних чинників і коморбідної патології» державний № 0118U003695 (термін виконання: 2018-2021).

Мета дослідження. Підвищення ефективності функціонального відновлення хворих на ГПМК на тлі маніфестної вірусної інфекції та

профілактики повторного інсульту шляхом клініко-експериментального обґрунтування ролі вірусів у перебігу та наслідках ГПМК, удосконалення комплексної терапії та вторинної профілактики із залученням противірусних засобів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити зв'язок між частотою підтвердженої маніфестної вірусної інфекції (герпесвірусної та вірусу грипу) у хворих на ішемічний інсульт та порою року.

2. Дослідити частоту виявлення ентеровірусів в крові хворих на ішемічний інсульт залежно від наявності ознак хронічної персистенції та зв'язок із тяжкістю неврологічних і функціональних розладів.

3. Визначити спектр вірусної інфекції в ізольованому вигляді та в асоціації (з іншими вірусними та не вірусними патогенами) у хворих на ГПМК із ознаками клінічної маніфестації в анамнезі.

4. З'ясувати частоту виявлення та комбінації різних типів вірусів в атеросклеротичних бляшках хворих, що перенесли каротидендартеректомію, їх зв'язок із характеристиками бляшки, каротидного стенозу та наявністю вірусів в периферичній крові.

5. Оцінити вплив окремих типів вірусів та їх комбінацій в крові на регрес неврологічного дефіциту у хворих в гострому періоді ішемічного інсульту.

6. Вивчити вплив вірусів, у хворих на ішемічний інсульт із маніфестацією вірусної інфекції в анамнезі, на відновлення неврологічних функцій та ризик розвитку функціональної залежності в однорічному післяінсультному періоді стосовно кількісних показників вірусної контамінації окремими типами та їх комбінаціями.

7. Визначити роль вірусної інфекції, як прогностичного чинника повторних гострих судинних мозкових подій після ішемічного інсульту та ТІА у трирічному періоді спостереження та створити математичну модель прогнозу з використанням покрокової мультиваріантної бінарної логістичної регресії.

8. Охарактеризувати в експерименті на мишах вплив вірусної інфекції на активність та розповсюдженість змодельованого атеросклеротичного процесу (за даними гістологічних та електронномікроскопічних досліджень).

9. Вивчити структурні порушення великого мозку у разі гострої експериментальної церебральної ішемії в мишей, що змодельована на тлі вірусної інфекції та використання жирової дієти.

10. Оцінити в експерименті доцільність застосування ацикловіру у випадку моделювання гострої церебральної ішемії в мишей на фоні HSV1 інфекції шляхом співставлення морфо-функціональних, та клініко-лабораторних показників в групах дослідження.

11. Визначити ефективність противірусної терапії у функціональному відновленні та вторинній профілактиці ішемічного інсульту хворих із виявленою вірусною інфекцією.

Об'єкт дослідження: ішемічний інсульт та ТІА на тлі маніфестації вірусної інфекції в анамнезі.

Предмет дослідження: розвиток, перебіг та наслідки гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу.

Методи дослідження: клініко-неврологічні методи – оцінка неврологічного статусу за шкалою NIHSS, оцінка функціонального відновлення за шкалою Бартель, спіральна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, транскраніальна доплерографія, вірусологічні методи виявлення вірусів та їхня ідентифікація на середях в культурах клітин, трансфекція, серологічний метод дослідження ентеровірусної інфекції, молекулярно-генетичний метод: полімеразно-ланцюгова реакція для виявлення ДНК та РНК вірусів, цитологічний та гістологічний аналіз, які використовувались в експерименті разом із електронномікроскопічними методами: трансмісійної та скануючої електронної мікроскопії, функціональні проби у тварин, статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі клінічних, нейровізуалізаційних, лабораторних, експериментальних та морфофункціональних досліджень встановлено зв'язок між персистуючою вірусною інфекцією в крові і атеросклеротичних бляшках ВСА з прогресуванням атеросклеротичного процесу та розвитком ГПМК.

Вперше проведене масштабне дослідження частоти визначення герпес- та ентеровірусної інфекції в крові хворих на ГПМК із клінічною маніфестацією вірусної інфекції в анамнезі, охарактеризовано її спектр та можливі асоціації.

Вперше проведене співставлення спектру типів герпесвірусів в АБ і крові, встановлено зв'язок між окремими типами вірусів та нестабільністю бляшки і ступенем стенозу ВСА.

Доведено роль вірусів як чинника ризику несприятливих функціональних наслідків та рецидиву інсульту, показано зростання ризику розвитку ішемічного інсульту за умови збільшення кількості типів вірусів в комбінації.

Вперше розроблено математичну модель прогнозу повторного інсульту з високою прогностичною цінністю, чутливістю, специфічністю (шляхом використання покрокової мультиваріантної бінарної логістичної регресії), яка передбачає наявність у хворого ДНК HSV1, CMV, РНК грипу, та зміни товщини КІМ.

Вперше на моделі із використанням жирової дієти в мишей розкриті нові етапи атерогенезу церебральних судин, які дозволяють розглядати його як результат реакції ендотелію на вплив вірусної інфекції.

За допомогою експериментальних даних, із формуванням оклюзії загальної сонної артерії, в мишей показані морфофункціональні зміни стану клітин головного мозку під впливом вірусної інфекції, які відіграють важливу роль у патогенезі ТІА/ІІ.

Вперше запропонована концепція експериментально та патогенетично обґрунтованого застосування противірусних препаратів при лікуванні та вторинній профілактиці ГПМК.

Практичне значення одержаних результатів. Проведене дослідження поглиблює знання щодо етіології та патогенезу, лікування та профілактики ТІА/ІІ на підставі встановлення зв'язку персистуючої вірусної інфекції в крові і

атеросклеротичних бляшках ВСА з прогресуванням атеросклеротичного процесу та розвитком ГПМК. Проведені експериментальні дослідження, за результатами яких отримані патенти на корисну модель № 117423 Україна G09B 33/00, Бюл. № 12, від 26.06.2017 року «Склад «холестеринової дієти» для моделювання атеросклеротичного ураження у мишей», № 117425 Україна G09B 23/28, Бюл. № 12, від 26.06.2017 року «Спосіб моделювання атеросклеротичного ураження аорти у мишей». Дослідження герпес- та ентеровірусів у хворих на ішемічний інсульт із клінічною маніфестацією вірусної інфекції є важливим етапом обстеження пацієнтів, оскільки надає можливість виявляти додаткові чинники ризику прискорення розвитку атеросклеротичного процесу з реалізацією у вигляді ГПМК, особливо у разі комбінацій декількох типів вірусів та з урахуванням сезонних впливів. За результатами досліджень отримано патент на корисну модель № 93020 Україна А61В 5/00, Бюл. № 17, від 10.09.2014 року «Спосіб діагностики ентеровірусної інфекції у хворих на гостре порушення мозкового кровообігу». Враховуючи високу кореляцію між клінічною маніфестацією вірусної інфекції та позитивною ПЛР хворих на ГПМК, доцільно відокремлювати пацієнтів із вірусною респіраторною інфекцією в анамнезі напередодні інсульту від інших для застосування диференційованого підходу до їх обстеження та curaції, беручи до уваги негативний вплив контамінації на неврологічне і функціональне відновлення. Для підвищення точності прогнозування ступеня функціонального відновлення, а також повторних ГПМК доцільно застосовувати розроблену модель прогнозу, яка враховує наявність ДНК HSV1, CMV, РНК грипу, та зміни ТКІМ. Отримані результати дають підстави рекомендувати застосування противірусного препарату ацикловір у складі комбінованої терапії гострого періоду та вторинної профілактики ішемічного інсульту хворим із підтвердженою вірусною інфекцією та її маніфестацією напередодні судинної події для покращення функціональних наслідків та зменшення частоти повторних інсультів. За результатами проведених досліджень отримані патенти на корисну модель № 50617 А61Р 9/00 А61Р 17/00 Бюл № 11, 10.06.2010 «Спосіб профілактики виникнення інсультів на тлі герпетичної інфекції»; № 51081А61К 31/00 А61Р 9/00 Бюл № 12, 25.06.2010 «Спосіб профілактики виникнення повторного інсульту на тлі герпетичної інфекції».

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок здобувачки мав місце на всіх етапах наукової роботи – від розробки основної ідеї дослідження, методології та дизайну до реалізації завдань і аналізу результатів. Авторка особисто проводила відбір пацієнтів для участі у дослідженні, здійснювала клінічне обстеження усіх хворих на госпітальному та амбулаторному етапах спостереження, брала участь в проведенні діагностичних методик, проводила призначення та контроль терапії препаратами, які використовувались у дослідженні. Приймала безпосередню участь у проведенні лабораторно-інструментальних досліджень. Самостійно здійснювала формування та обробку первинної документації, проводила статистичну обробку та аналіз отриманих результатів дослідження, відтворення узагальнень матеріалу у вигляді графічних зображень, таблиць та фотографій. Дисертанткою самостійно написані всі розділи

дисертації, автореферат, сформовані загальні висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх висвітлення в періодичних виданнях. Дисертаційна робота свідчить про сформоване ґрунтовне наукове та клінічне мислення авторки, яке продемонстровано при написанні та дозволило повною мірою вирішити намічені завдання та досягти поставленої мети. Деякі експерименти були проведені із співавторами друкованих робіт. Розроблені прогностичні моделі II на тлі вірусної інфекції використовуються в роботі лікувальних (неврологічні відділення) та науково-дослідних закладів України, таких як Інститут епідеміології та інфекційних хворобі ім. Л.В. Громашевського. Результати досліджень використовуються при читанні лекцій та проведенні практичних занять на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідались на XIII Міжнародній конференції «Актуальні напрямки в неврології», 27-29 квітня 2011 р., м. Судак; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування», 31 березня – 1 квітня 2011 р., м. Харків; I Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання кардіоневрології», 6-7 жовтня 2011 р., м. Київ; 10-й науково-практичній конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу і toсh-інфекцій», 6 листопада 2014 р., м. Київ; XXI Міжнародній науково-практичній конференції «Міждисциплінарні питання в сучасній неврології», 22-24 квітня 2019 р., м. Трускавець; науковій конференції, присвяченій 100-річчю з дня заснування кафедри мікробіології, вірусології та імунології НМУ МОЗУ, 5 листопада 2019 р., м. Київ, а також на міжнародних конгресах EFNS Geneva, 2010, 14-th Congress of the European Federation Neurological Societies 25-28 September 2010, Geneva, Switzerland; Twenty-first Meeting of the European Neurological Society 28-31 May 2011, Lisbon, Portugal; The Eighth Annual Update Symposium Series on «Clinical Neurology&Neurophysiology», 22-23 February, 2012, Tel Aviv, Israel; Amsterdam, 24-27 June 3rd congress of European Academy of Neurology.

Публікації. За результатами дослідження надруковано 50 наукових робіт. Серед них: 29 статей, з них 22 у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень; 21 тези доповідей у матеріалах вітчизняних наукових конференцій; отримано 5 патентів на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, одинадцяти розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. У першому розділі наведено критичний аналіз наукових літературних джерел щодо сучасного погляду на вірусну інфекцію як фактор ризику розвитку та прогресування атеросклерозу з фіналізацією у вигляді гострих порушень мозкового кровообігу. У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» описаний дизайн клінічного та експериментального досліджень і методи, що застосовувались для його здійснення. У третьому-десятому розділах наведені результати клінічних та експериментальних досліджень, у одинадцятому

розділі – аналіз та узагальнення результатів дослідження. Список використаних літературних джерел включає 464 посилання, з них кирилицею – 94 та 370 – латиницею. Обсяг дисертації – 333 сторінки друкованого тексту, із них основного тексту – 286 сторінок. Дисертаційна робота ілюстрована 155 рисунками та 71 таблицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Огляд літературних даних має чотири підрозділи, в яких наведені сучасні уявлення щодо аналізу проблеми оцінки ФР цереброваскулярної патології та експериментального встановлення зв'язку між розладами ліпідного обміну, вірусною інфекцією та порушенням мозкового кровообігу. Аналіз літературних даних свідчить про те, що для підвищення ефективності лікування та профілактики ГПМК перспективним напрямком є вивчення впливу вірусної інфекції (герпес- та ентеровірусної) як ФР розвитку АС та його ускладнень – ЦВЗ. Незважаючи на широке використання традиційних лікувальних та профілактичних засобів для відновлення неврологічних функцій та унеможливлення повторних судинних катастроф це питання потребує подальшого удосконалення. Враховуючи вищезазначене, ЦВЗ, а саме ГПМК за ішемічним типом, що розвинулось на тлі маніфестації вірусної інфекції в анамнезі є питанням досконало не з'ясованим на сьогодні, тому метою нашої роботи стало вивчення розвитку, перебігу, наслідків судинної мозкової події шляхом проведення клінічних та експериментальних досліджень ролі вірусів для удосконалення комплексної терапії та вторинної профілактики із залученням противірусних засобів. Для вирішення поставленої мети нами було розроблено 11 завдань.

Матеріал та методи дослідження.

Дизайн роботи

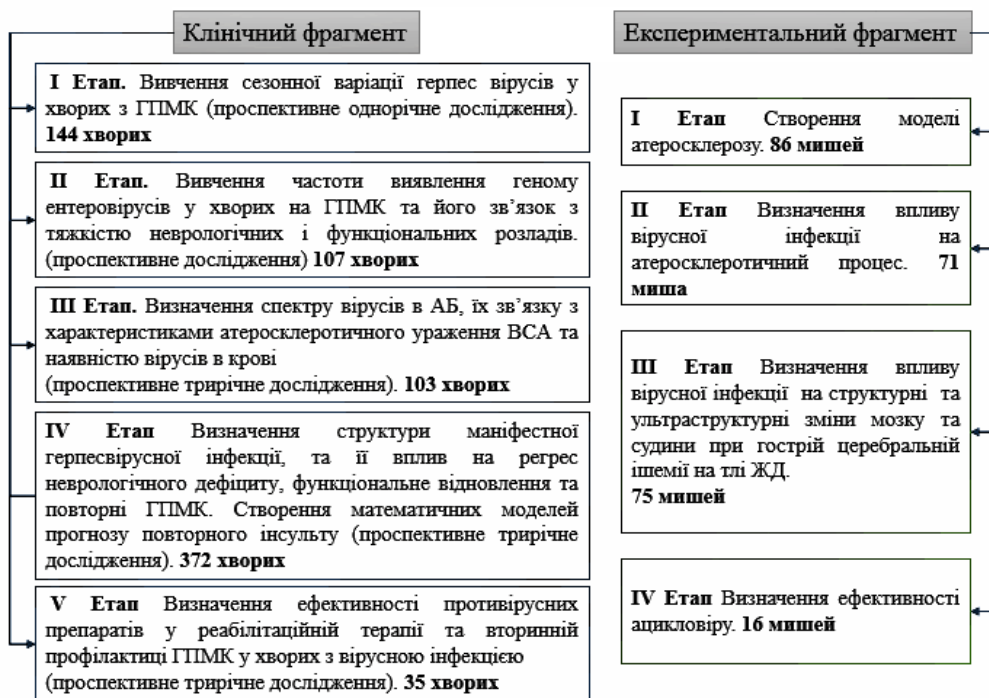


Рис. 1. Дизайн дослідження.

До першого етапу увійшло 144 хворих із середньо-тяжким та тяжким інсультом, яких було обстежено протягом року в рівних пропорціях, як за сезонами (по 36 хворих), так і за місяцями (по 12 хворих). Хворі статистично не відрізнялись за віком, патогенетичним підтипом інсульту і середнім балом за шкалою NIHSS.

II етап присвячено вивченню частоти виявлення ентеровірусів у хворих на ГПМК та їх зв'язок із тяжкістю неврологічних і функціональних проявів.

III етап передбачав визначення частоти та спектру типів вірусів в АБ, їх зв'язку із провідними характеристиками атеросклеротичного ураження магістральних судин та за наявності вірусів в крові 103 пацієнтів, які перенесли КЕАЕ протягом 6 місяців після одноразової ТІА у випадку стенозу $\geq 70\%$, повторної ТІА при стенозі $\geq 50\%$, малого та помірного інсультів при стенозі $\geq 50\%$. В 65,1% від 103 хворих спостерігався стеноз понад 70%, та в 57,3% хворих – небезпечні нестабільні АБ.

IV етап поділявся на три кроки. Крок А передбачав дослідження сироватки крові 98 хворих на ГПМК із маніфестацією вірусної інфекції за 1-14 днів до розвитку судинної події із виділенням вірусів за допомогою ПЛР, яких поділили на дві групи: пацієнти із ІІ; пацієнти із ТІА та вивчали частоту зустрічаємості вірусів. Крок Б передбачав вивчення впливу вірусної інфекції на тяжкість інсульту за шкалою NIHSS, функціональне відновлення за Індексом Бартель. Крок В передбачав визначення прогностичних чинників повторного інсульту на фоні вірусної інфекції та розробку прогностичної моделі для пацієнтів із маніфестацією вірусної інфекції в анамнезі із виявленими вірусами в сироватці крові та змінами ТКІМ. Група порівняння була репрезентативна з основною групою за статтю, віком, тяжкістю неврологічного дефіциту, патогенетичними підтипами, басейном ураження та товщиною комплексу інтима-медіа (ТКІМ).

V Етап передбачав визначення ефективності противірусних препаратів у вторинній профілактиці наслідків ІІ у хворих із маніфестацією вірусної інфекції в анамнезі та виявленими вірусами, яким застосовували традиційну терапію та вторинну профілактику, їх було розділено на 2 групи: основну із використанням ацикловіру та групу порівняння без застосування ацикловіру.

Одним з етапів експерименту, який передував застосуванню противірусного препарату в клініці, було створення моделі атеросклерозу на тлі розробленої жирової дієти (ЖД) із власною модифікацією – застосуванням мерказолілу (1-метил-2-меркаптоїмідазол з додаванням картопляного крохмалю, стеарату Са, цукру рафінаду, тальку) – 10 мг (в перерахунку на добову дозу тваринам – 10 мг/кг, що не є токсичною дозою), але дозволяє пришвидчити процеси накопичення ліпідних включень в клітинах внутрішньої оболонки судин мишей. Всі 4 етапи експериментального дослідження проведені на мишах лінії Balb/C масою 20-23 г. Тваринні моделі і обґрунтування вибору даного виду тварин – мишей, що використовувались у дослідженні, дають змогу в подальшому застосовувати отримані дані при плануванні клінічних спостережень. Використання зазначених видів тварин у дослідженні регламентоване методичними вказівками Державного експертного Центру МОЗ України та

діючими нормативно-правовими актами (Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження (2005), Наказ МОН України № 249 від 01.03.2012 року «Про затвердження порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах, Директивою Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей».



Рис. 2. Дизайн експерименту.

Результати досліджень та їх обговорення.

На першому етапі клінічного дослідження протягом 1 року ми визначали частоту зустрічаємості вірусів у 144 хворих на ІІ. Клінічна маніфестація вірусної інфекції виявлена у 32 (25%) хворих на ІІ. Віруси виявлені в 29 (90,6%) хворих із вірусною маніфестацією в анамнезі за 1-14 днів до розвитку судинної катастрофи, та у 7 (6,3%) хворих без вірусної маніфестації ($p=0,001$) з приблизно однаковою частотою (33,3% з листопада до січня зі зменшенням до 25% в лютому, березні, квітні, вересні, жовтні і найнижчими показниками в травні та в літні місяці – 8,3%).

У хворих із виявленими вірусами найчастіше визначали: HSV1 – 19 (52,8%) хворих та HHV6 – 16 (44,4%), рідше за все VZV – 5 (13,9%), вірус грипу зустрічався у 10 (27,8%). В зимовий сезон було достовірно більше хворих із виявленими двома та більше типами вірусів порівняно із літнім сезоном: 30,6% проти 8,3%. Частота виявлення вірусів у хворих на ІІ за місяцями року була, приблизно однаковою із жовтня до січня – 33,3-41,7% (за виключенням лютого – 25,0%), в середньому 35,0% зі зменшенням до 8,3-25,0% з березня до серпня включно, в середньому 17,9%, $p=0,019$. У період зима-осінь спостерігалась достовірно більша ($p<0,05$) частота виявлення вірусів: HSV1, HSV2, HHV6 порівняно із періодом весна-літо і майже достовірна різниця для вірусів грипу

($p=0,060$) та EBV ($p=0,060$). Не було встановлено значимого кореляційного зв'язку між вірусною маніфестацією та наявністю вірусів із тяжкістю неврологічного дефіциту: $r=0,037$ та $r=0,039$ відповідно. Також не було значимого кореляційного зв'язку між вірусною маніфестацією та наявністю вірусів із віком хворих: $r=0,033$ та $r=0,096$ відповідно. Привертає увагу високий відсоток виявлення герпесвірусів – 90,6% у разі клінічних проявів інфекції в анамнезі, що може бути корисним для виділення груп хворих з метою проведення ПЛР. Враховуючі спільні ланки в патогенезі інфекційного запалення та атеротромботичного (АТ) підтипу II, можна припустити певний зв'язок між збільшенням частоти виявлення вірусів, як тригерів та наростанням кількості II в зимово-осінній період.

На II етапі дослідження ми вивчали частоту виявлення ентеровірусів у хворих на ГПМК та зв'язок ентеровірусної інфекції із тяжкістю неврологічних і функціональних розладів в ранньому відновному періоді. У дослідження було залучено 72 пацієнтів на II (середній вік – $62,6 \pm 2,2$ роки), 41 жінка (56,9%) і 31 чоловік (43,1%), які склали основну групу (ОГ). Група порівняння (ГП) включала 35 осіб віком від 16 до 86 років (середній вік – $56,3 \pm 1,9$ роки), з них 22 жінки (63,3%) і 13 чоловіків (36,7,1%) із захворюваннями периферичної нервової системи. Позитивний результат – наявність РНК ентеровірусів був констатований в 17 з 72 хворих (23,6%). У ГП було отримано позитивний результат лише з однієї сироватки крові, що становило 3,3%. З 17 ПЛР-позитивних проб крові хворих ОГ на трьох лініях культур клітин (RD, Нер-2 та HeLa) віруси виділені у 11 випадках, ідентифіковані, як віруси Коксаки В (серотипи 2, 3, 4), так і віруси ЕСНО (серотип 6, 9, 27 (два штами), 29).

Ні в ОГ, ні в ГП не було виявлено IgM до ентеровірусів. В ОГ IgG до ентеровірусів були виявлені у сироватках крові 17 хворих (23,6%). Виявлення у сироватці крові цієї групи хворих водночас РНК ентеровірусів та IgG до них, за відсутності IgM, свідчить про можливий персистуючий характер ентеровірусної інфекції. Водночас, достовірно вищим був рівень IgG до ентеровірусів у сироватці крові хворих, у яких РНК не виділялась в ОГ відносно до ГП ($p < 0,05$). Отже, отримані нами дані можуть свідчити про можливу тригерну роль ентеровірусів у розвитку ГПМК.

Середнє значення балів за шкалою NIHSS при госпіталізації хворих ОГ з позитивною ПЛР за ступенем проявів неврологічного дефіциту достовірно відрізнялось від хворих з негативною ПЛР: $11,76 \pm 0,31$ проти $10,97 \pm 0,27$ балів відповідно, $p=0,040$. Хворі із позитивною ПЛР в крові та позитивні за IgG не відрізнялись за ступенем проявів неврологічного дефіциту від хворих з позитивною ПЛР та відсутністю IgG: $12,25 \pm 0,31$ проти $11,33 \pm 0,51$ балів відповідно, $p=0,153$.

При лікуванні хворих ОГ з позитивною ПЛР та наявністю IgG спостерігався гірший регрес неврологічного дефіциту та на момент виписки із стаціонару становив в середньому $11,16 \pm 2,55\%$ порівняно зі хворими із позитивною ПЛР та відсутністю IgG – $19,60 \pm 2,44\%$, $p=0,031$. Позитивна ПЛР та IgG асоціювались із тенденцією до гіршого функціонального відновлення < 75 балів за ІБ, $p=0,086$.

Дослідження зв'язку між наявністю вірусів в АБ внутрішньої сонної артерії (ВСА), їх комбінаціями та провідними характеристиками атеросклеротичного ураження магістральних судин проведене на III етапі нашої роботи показало, що у 85 (82,5%) хворих із вивченою каротидендартеректомією (КЕАЕ) з приводу стенозу наявні віруси герпесу. Визначення частоти зустрічаємості вірусів в АБ проводилось із застосуванням методів ПЛР та трансфекції, ідентифікації вірусів в культурах клітин зразу після отримання фрагменту ВСА із виділеною АБ під час проведення КЕАЕ. Найчастіше окремо зустрічались такі типи вірусів, як HSV1 (11,7%) та EBV (6,8%), комбінації вірусів HSV1+HSV2 (14,6%) та HSV1+HHV6 (9,7%). Важливим аспектом в процесі з'ясування можливого зв'язку між наявністю вірусів в АБ у разі помірного та вираженого стенозу судини, було вивчення ролі вірусної персистенції в декомпенсації атеросклеротичного процесу, розвитку тромботичних ускладнень, маркерами яких вважаються нестабільні ембологенні бляшки.

Були визначені певні комбінації вірусів, які достовірно підвищували ризик нестабільності АБ ВСА : HSV1+ HSV2 – в 1,5, CMV+ HSV1 – в 1,9, CMV+EBV – в 1,7 рази. Наявність інших типів вірусів або їх комбінацій не підвищувала ризик нестабільності АБ, рис. 3

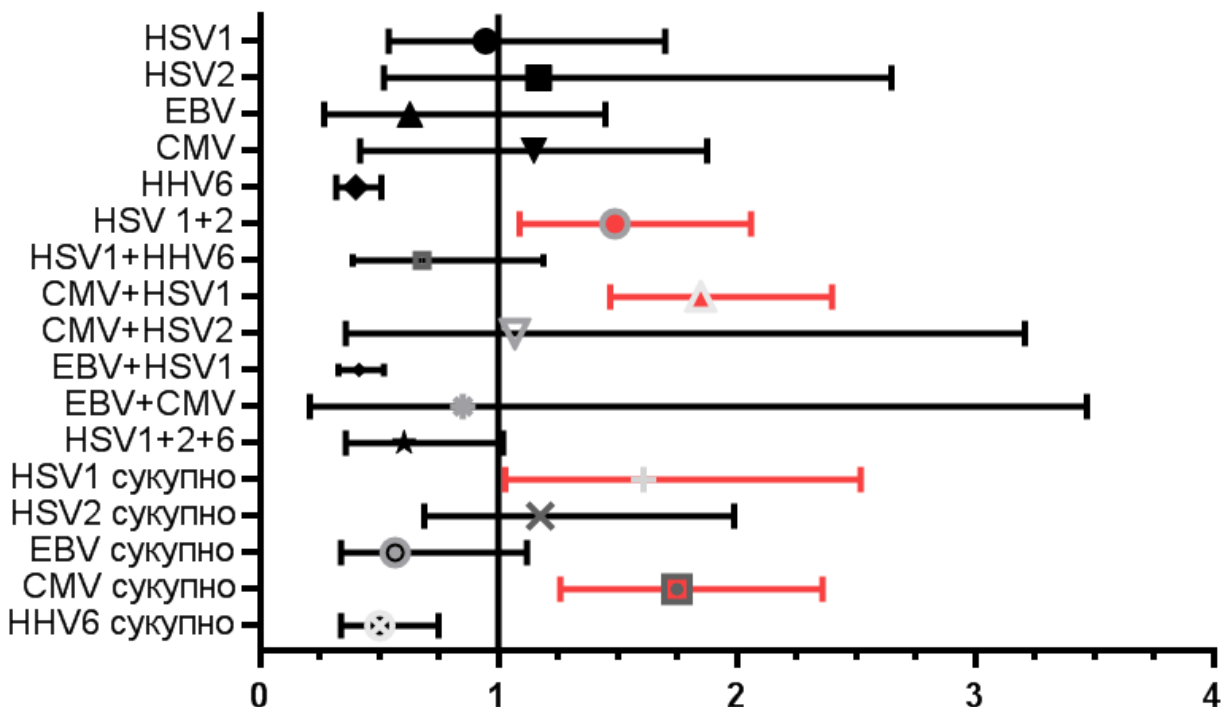


Рис. 3. Комбінації вірусів, які підвищували ризик нестабільності бляшок.

Відносний ризик вираженого стенозу ($\geq 70\%$) ВСА був вищим за наявності в АБ вірусу HHV6 у 1,57 рази, комбінації вірусів HSV1+HHV6 – у 1,44 рази, комбінації вірусів HSV1+ HSV2+ HHV6 – у 1,62 рази, що свідчить про ймовірну залежність розвитку атеросклеротичного стенозування судини не тільки від окремого, а саме від кількості певних типів вірусів, виявлених в АБ, рис. 4.

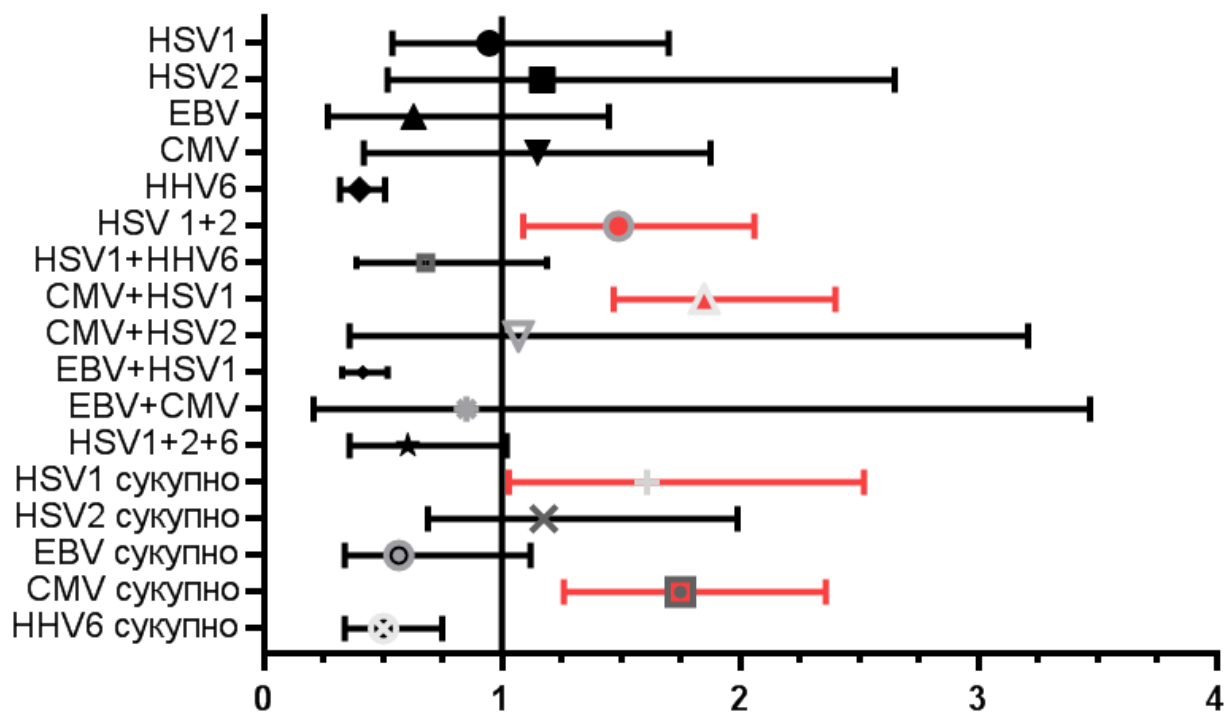


Рис. 4. Віруси та їх комбінації, що впливали на ризик розвитку вираженого стенозу.

IV етап крок А передбачав визначення окремо та комбінацій вірусів і не вірусних мікроорганізмів у 98 хворих на ГПМК(II/ТІА) із вірусною маніфестацією в анамнезі. Характеристика хворих наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні та демографічні характеристики груп дослідження

| Показник | Інсульт | ТІА | p |
|--|-----------|-----------|-------|
| | (n=70) | (n=28) | |
| Стать Ч/Ж (%) | 44,3/55,7 | 42,9/57,1 | 0,797 |
| Вік, роки (M±m) | 64,2±1,2 | 57,1±2,7 | 0,052 |
| NIHSS, бал (M±m) | 11,7±0,3 | | |
| Патогенетичні підтипи інсульту | | | |
| Атеротромботичний (%) | 51,4 | | >0,05 |
| Кардіоемболічний (%) | 34,3 | | |
| Лакунарний (%) | 14,3 | | |
| Басейн ураження | | | |
| Ліва середня мозкова артерія (%) | 40 | 46,4 | >0,05 |
| Права середня мозкова артерія (%) | 34,3 | 32,1 | |
| Артерії ВББ (%) | 25,7 | 21,4 | |
| Гемодинамічно значимий стеноз (%) | 52,9 | 42,1 | >0,05 |
| Товщина комплексу інтима-медіа, мм (M±m) | 1,04±0,03 | 1,14±0,04 | >0,05 |

Нами ідентифіковано 8 типів вірусів та 4 види бактерій, всього виявлено 274 мікробних геноми з них 220 вірусні. Наявність одного типу вірусу спостерігалась лише в 21,4% хворих. Більше одного – у 88,6% (зокрема двох – у 52,0%). Найчастіше серед комбінацій з 2-х типів вірусів зустрічались: HSV1+HSV2 (32,7%), HSV1+HHV6 (21,4%), HSV1+EBV (17,3%) та HHV6+грип (17,3%). Найчастіше серед комбінацій з 3-х типів вірусів зустрічались: HSV1+HSV2+EBV (10,2%); HSV1+HHV6+EBV (9,2%). Асоціації з вірусом грипу зустрічались в 47,1%.

Визначення впливу вірусної інфекції на тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS протягом гострого періоду, яке проводилось на IV етапі (крок Б), показало що в основній групі (ОГ), яку склали 70 хворих на II із вірусною маніфестацією в анамнезі за 1-14 днів до розвитку судинної катастрофи та виявленими вірусами, результати відновлення неврологічного дефіциту у гострому періоді II були достовірно гіршими, як за показником зменшення балів за шкалою NIHSS на день виписки (у відсотках), так і за відсотком хворих із неврологічним покращенням (зменшенням неврологічного дефіциту на 4 бали та більше). Це спостерігалось за наявності будь-якого типу вірусів, окремо та в комбінаціях, і залежало від їх кількості.

За наявності в крові одного вірусу ймовірність незадовільного відновлення збільшувалась у 1,5 рази відносно групи порівняння ((ГП)-220 хворих без вірусної маніфестації і без вірусів)) (BP=1,533; 95% ДМ: 1,019-2,306), за наявності двох вірусів – майже в два рази (BP=1,991; 95% ДМ: 1,521-2,606), трьох і більше вірусів – у 2,5 рази (BP=2,534; 95% ДМ: 2,065-3,110).

Визначення впливу вірусної інфекції на функціональне відновлення за Індексом Бартель (ІБ) в основній групі (ОГ) хворих на II із вірусною маніфестацією та виявленими вірусами і в групі порівняння (ГП) без таких ознак показало, що середні значення балу ІБ в динаміці однорічного післяінсультного періоду в ОГ достовірно менші за середній бал в ГП ($66,23 \pm 2,03$ проти $78,41 \pm 1,17$, $p=0,001$).

Через рік після II констатовані достовірні відмінності кількості хворих із мінімальною функціональною залежністю: 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%) відповідно, $p=0,001$.

Отже, у хворих ОГ через рік після II відновлення неврологічних функцій було достовірно гіршим, ніж у ГП, що відображено у меншому середньому балі ІБ та відсотку хворих з мінімальним обмеженням функцій, рис. 5.

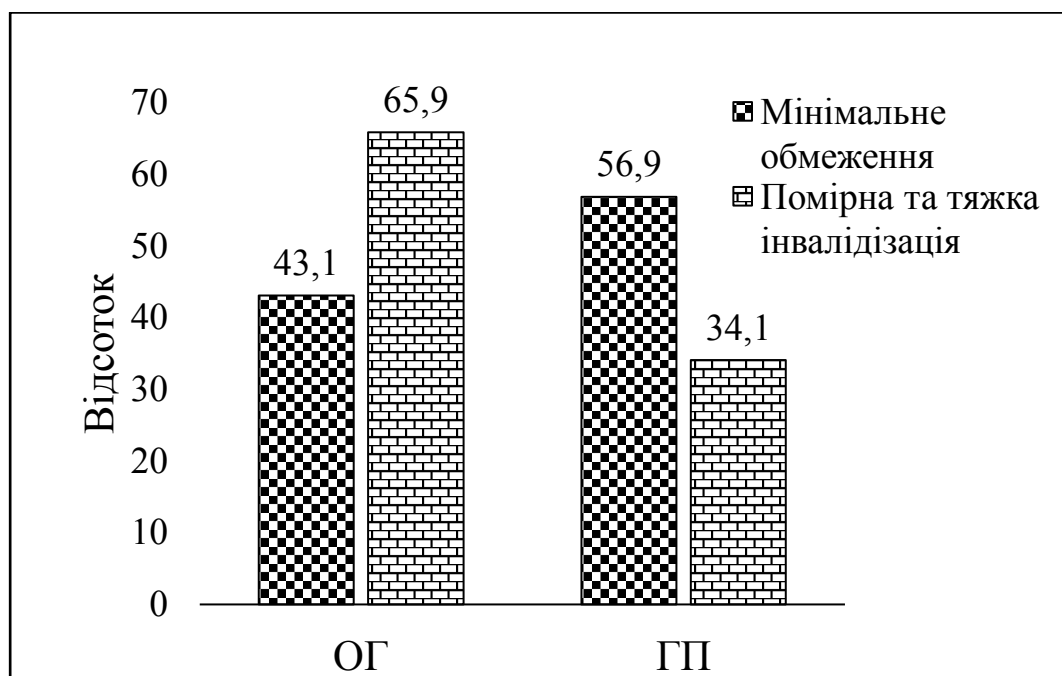


Рис. 5. Розподіл хворих в групах дослідження за показниками неврологічного відновлення за ІБ через рік після інсульту.

На однорічні результати щодо балів ІБ у хворих ОГ суттєво впливала кількість вірусних комбінацій. Так, згідно лінійного регресійного аналізу величина ІБ обернено залежала від кількості типів вірусів у хворих, лінійний $R^2=0,423$, (коефіцієнт кореляції $r=-0,660$), рис. 6.

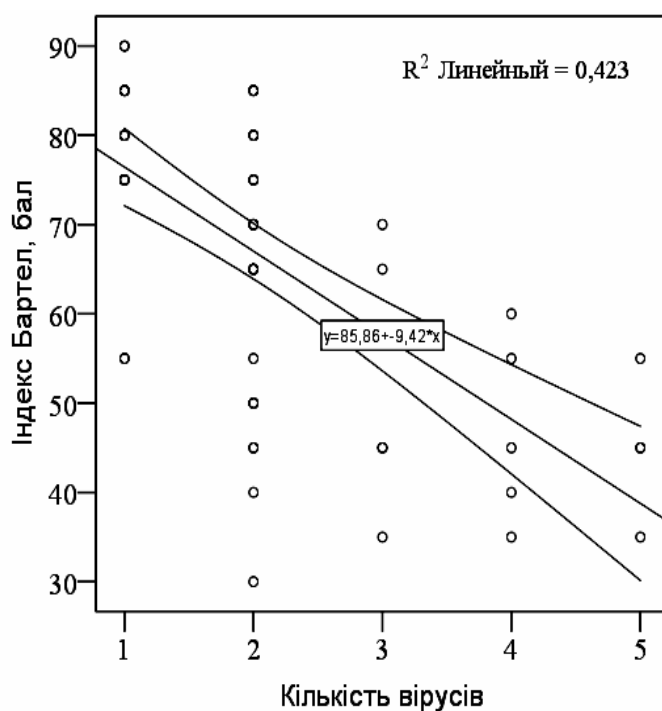


Рис. 6. Діаграма розсіювання (з 95% межами) балу ІБ через рік після інсульту залежно від комбінації вірусів у хворого, $R^2=0,423$.

При цьому за наявності в крові одного типу вірусу ймовірність незадовільного відновлення збільшувалась у 1,25 рази відносно ГП хоча і не достовірно (BP=1,256; 95% ДМ: 0,740-2,130), а в разі вірусних комбінацій – достовірно: двох типів вірусів – у 1,5 рази (BP=1,562; 95% ДМ: 1,064-2,265), трьох і більше вірусів в 2,5 рази (BP= 2,511; 95% ДМ: 1,888-3,340). Серед окремих типів вірусів найбільші ризики виникали у разі наявності EBV та CMV. За наявності в крові щонайменше 2-х типів вірусів, зокрема HSV1+CMV, HHV6+CMV та HSV1+EBV відносний ризик інвалідизації зростав в 2,9 рази.

За дизайном дослідження в подальшому визначався вплив вірусної інфекції на 3-річну частоту розвитку повторного ІІ. Через 3 роки повторний ІІ відбувся у 38 хворих. З 70 пацієнтів ОГ – в 12 (17,4%) хворих, з 220 пацієнтів ГП – в 26 (12,1%) хворих, кумулятивна частота складала в цілому 13,3%: в ОГ – в 17,4%, в ГП – в 12,1% хворих. Наявність вірусів підвищувала ризик повторного ІІ у хворих ОГ у 1,45 рази (BP = 1,45; 95% ДМ: 0,77-2,72) , але не досягала достовірності (p=0,240).

Водночас у разі наявності двох та більше типів вірусів вона дорівнювала 22,8% відносно до 3-річної кумулятивної частоти рецидивів ІІ в ГП, яка складала 12,1%, та набувала достовірної різниці, рис. 7.

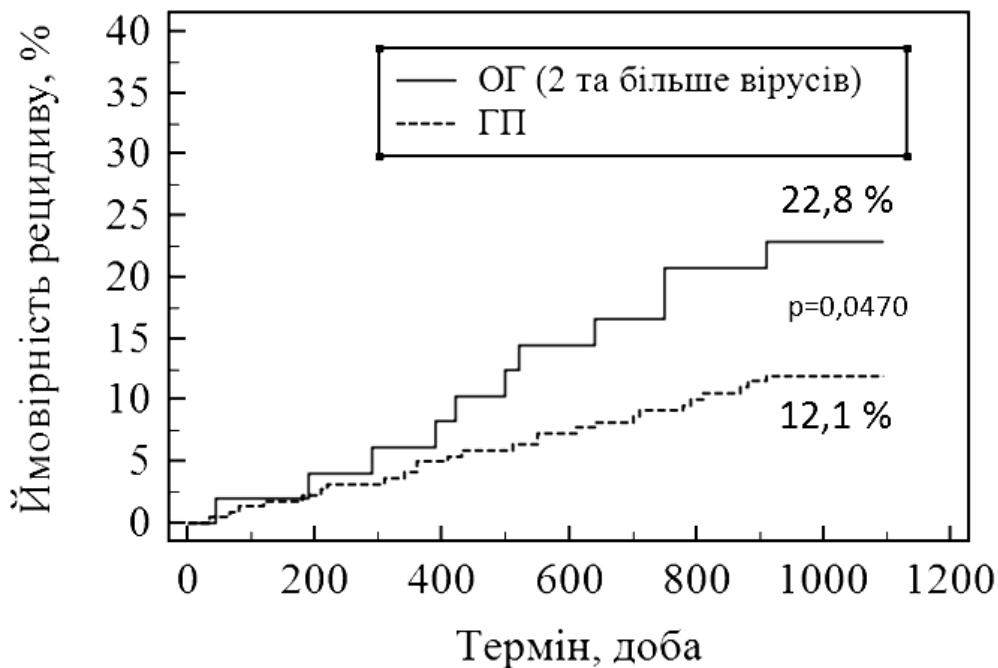


Рис. 7. Вплив вірусів на 3-річну кумулятивну частоту повторного інсульту в ОГ (у разі наявності двох та більше типів вірусів).

Визначення ризику розвитку рецидивів ІІ за умови виявлення певного типу вірусів, продемонструвало найзначніший вплив на 3-річну частоту ризику розвитку повторного ІІ в ОГ вірусів CMV, EBV та грипу, які підвищували відносний ризик в 2,82; 2,67 та 2,64 рази відповідно. Причому відносний ризик рецидивів ІІ збільшувався в 5,08 та 4,83 рази за умови виявлення комбінації HSV1+ CMV; HSV1+грип відповідно, рис. 8.

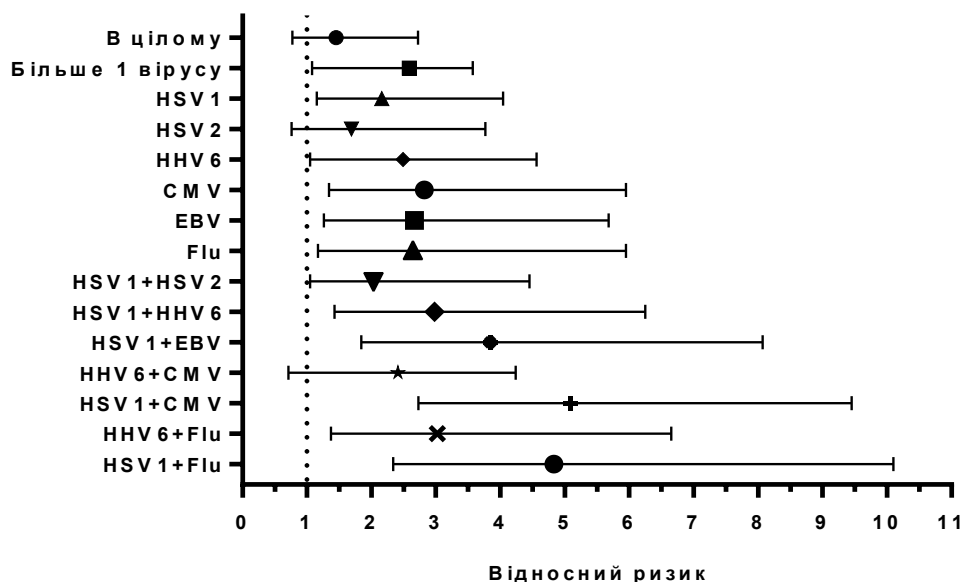


Рис. 8. Відносний ризик рецидивів інсульту за умови виявлення комбінацій певних типів вірусів.

Слід зазначити, що частота повторних судинних мозкових подій (ПСМП) в групі пацієнтів, які перенесли ТІА (28 осіб) також свідчила про потенціюючий вплив вірусної інфекції на рецидиви ГПМК. ПСМП в групі пацієнтів, що перенесли ТІА протягом трьох років виникли у 14 хворих обох груп: в основній групі (ОГ) із вірусною інфекцією в 8 хворих (2 повторних ТІА та 6 – П); в групі порівняння (ГП) без вірусної інфекції в 6 хворих (1 – рецидив ТІА; 5 повторних П), кумулятивна частота 3-річних ПСМП у хворих на ТІА складала в ОГ – 29,6%, в ГП -11,4%, $p=0,045$. Кумулятивна частота 3-річних ПСМП після ТІА у хворих ОГ у разі виявлених комбінацій певних типів вірусів збільшувалась до 35,2%. Відносний ризик 3-річних ПСМП достовірно вищий у разі виявлення CMV – підвищений в 7,5 рази, у разі VZV – в 4,5, у разі HSV1 – в 3,6 рази відносно ГП. За наявності комбінацій вірусів вже підвищений відносний ризик додатково зростає: за умов комбінації HSV1+CMV у 9,0 разів; HSV1+HHV6 – у 4,5; HSV1+EBV – у 4,5; HSV1+HSV2 – у 3,86.

Визначення впливу вірусів на 3-річну частоту ПСМП після ТІА демонструє, що відносний ризик розвитку в ОГ вищий порівняно з ГП за наявності будь-яких типів герпесвірусів, але достовірне його зростання зареєстровано лише у разі виявлення CMV (в 7,5 рази), VZV (в 4,5 рази), HSV1 (в 3,6 рази). Проведене за дизайном дослідження визначення впливу комбінацій вірусів на 3-річну частоту ПСМП після ТІА в ОГ стосовно до ГП демонструє, що відносний ризик достовірно підвищувався.

Для розробки персоналізованого підходу до вибору профілактики рецидивів П у хворих із вірусною маніфестацією в анамнезі нами проведено визначення незалежних прогностичних факторів його виникнення (крок В IV етапу). Відібрані змінні, які пов'язані з трирічним рецидивом інсульту. До аналізу включені наступні: вік хворих; стать; індекс маси тіла; патогенетичний підтип інсульту (АТ,

КЕ, ЛАК); басейн ураження (ЛСМ, ПСМА, ВББ); тяжкість первинного ІІ за шкалою NIHSS; наявність стенозу ВСА; ступінь стенозу ВСА; зміни ТКІМ; наявність вірусів: HSV1, HSV2, HHV6, EBV, CMV, грипу, комбінація вірусів (тобто більше одного). Після проведення кореляційного аналізу до багатофакторного покрокового логістичного регресійного аналізу було залучено 9 змінних: бал за NIHSS при госпіталізації, наявність вірусів: HSV1, HSV2, HHV6, CMV, EBV, грипу, наявність комбінації вірусів та зміни ТКІМ. Згідно даних аналізу незалежними прогностичними маркерами трирічного рецидиву ІІ виявились: ТКІМ (В-коефіцієнт = 8,522) та наявність комбінації вірусів (В-коефіцієнт = -20,537), значення константи = -10,917. Прогностична цінність моделі, щодо трирічного прогнозування рецидиву ІІ за наявності вірусної інфекції із маніфестацією в анамнезі, виявилась високою з площею фігури під кривою ROC=0,919, 95% ДМ: 0,829-0,971. Чутливість даної математичної моделі склала 81,82%, специфічність – 88,14%. Дана модель свідчить про те що будь-яка комбінація двох та більше типів вірусів значиміша для прогнозу ІІ, ніж один окремих.

Водночас важливо знати чи відрізняються між собою окремі типи вірусів за впливом на ризик рецидиву ІІ. Враховуючи, що комбінації щонайменше двох вірусів спостерігались (за виключенням одного) у всіх хворих з рецидивом ІІ, нами було створено математичну модель без урахування цього показника. Згідно такої моделі незалежними прогностичними чинниками трирічного рецидиву інсульту у хворих з вірусною маніфестацією та наявністю вірусів, підтвердженою ПЛР, виявились: HSV1, CMV, грипу та зміни ТКІМ. Згідно ROC аналізу прогностична цінність моделі висока з площею фігури під кривою ROC=0,971, 95% ДМ: 0,900-0,966, з чутливістю моделі 100,0%, 95% ДМ: 71,5-100,0% та специфічністю 83,1% (95% ДІ: 71,0-91,6%), рис. 9.

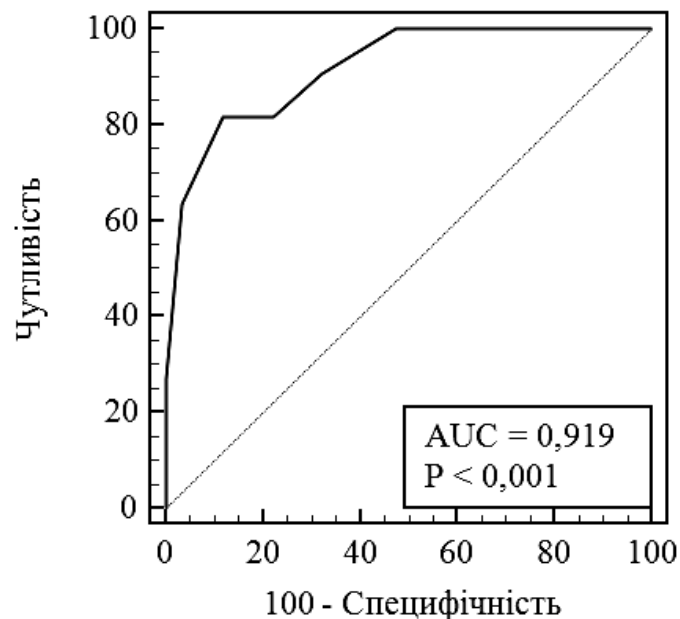


Рис. 9. Площа фігури під кривою ROC прогностичної моделі трирічного рецидиву інсульту у хворих ОГ.

Нами показано, що величина ТКІМ понад 1,3 мм пов'язана з високою (понад 50%) ймовірністю трирічного рецидиву ІІ.

Всі 4 етапи експериментального дослідження проведені на мишах лінії Balb/C масою 20-23 г. Результати І етапу експериментального дослідження: порівняння стану мишей контрольної групи, яким застосовували звичайний комбікорм та 1 групи мишей (n=76) яким застосовували ЖД із додаванням гранульованого комбікорму впродовж 12-14 тижнів (Патенти України № 117423, № 117425). Моделювалось атеросклеротичне ушкодження судинних стінок. Стан мишей 1-ої групи вивчався із застосуванням морфофункціональної проби оцінки сили передніх і задніх кінцівок тварин за допомогою тесту «перевернутий екран», що дозволяв оцінювати в балах час утримання тварини у перевернутому стані (секунди). Миші контрольної групи утримувались на екрані до 180 сек., миші 1 групи в середньому -15±5 сек. Мишей декапітували через 12-14 тижнів, готували гістологічні препарати із зрізів головного мозку. Усі досліди проводили згідно вимог Європейської Конвенції із захисту тварин (Страсбург, 1986). На І етапі експерименту застосування ЖД в тварин призвело до відкладання ліпідних включень переважно в окремих клітинах у внутрішній стінці судин аорти та загальної сонної артерії 52 мишей 1-шої групи, а також до збільшення відносної кількості нейронів із ознаками дегенерації в тест зонах порівняно із контрольною групою, рис. 10.

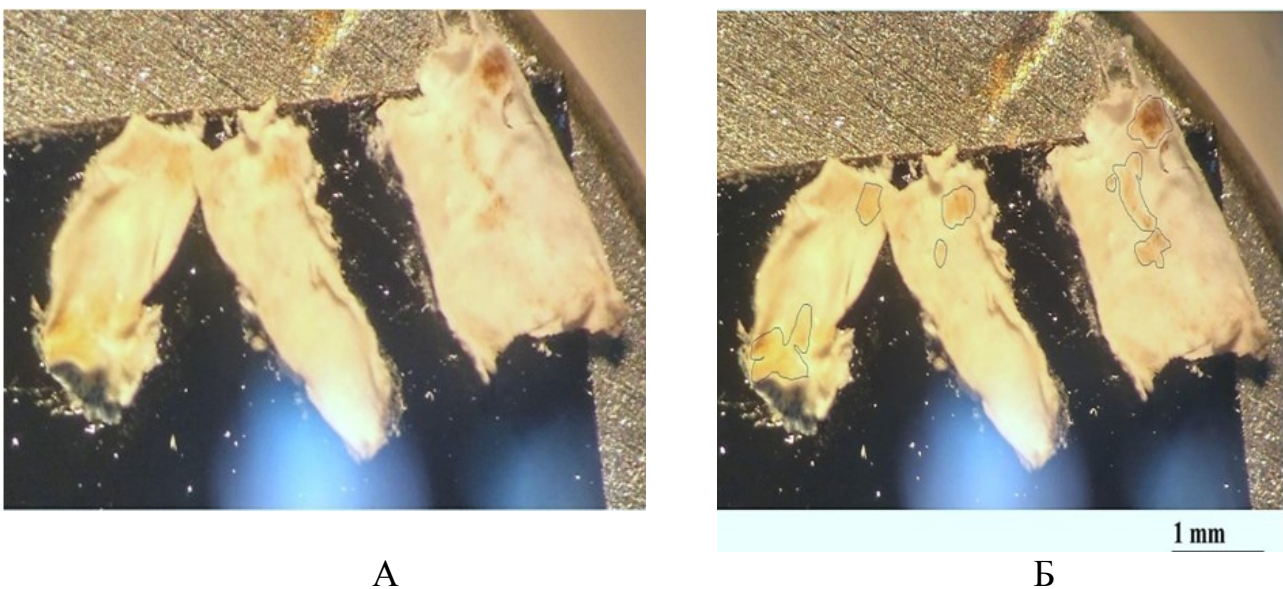


Рис. 10. А. Внутрішня оболонка аорти мишей із ліпідними вакуолями (Б-місце локалізації наведено) на фоні ЖД.

На ІІ етапі експерименту проводилось дослідження впливу внутрішньоочеревино введеного HSV1 із подальшим застосуванням ЖД протягом 12-14 тижнів (ОГ, або 3 група = 41 миша), та без ЖД (ГК, або 2 група = 30 мишей). Після декапітації через 12-14 тижнів та дослідження гістологічних препаратів в мишей 2 групи виявлена локальна імунна реакція головним чином навколо кортикальних гемокапілярів на 30-90 добу дослідження та збільшення

відносної кількості нейронів з ознаками дегенерації в тест-зонах. В мишей 3-ої групи спостерігалось прогресування деструктивних змін особливо у внутрішній та середній стінці аорти.

На 3-ому етапі експерименту також були сформовані 2 групи: 4-а (ЖД+ОЗСА), що складалась з 31-єї миші, в яких після вживання протягом 12-14 тижнів ЖД була сформована оклюзія правої загальної сонної артерії (ОЗСА) та 5-а група (HSV1+ЖД+ОЗСА), що складалась із 44-х мишей, інфікованих HSV1 на фоні експериментально змодельованого атеросклеротичного процесу в поєднанні із ОЗСА на 90 добу. Дослідження гістологічних препаратів, яке проводилось після декапітації тварин з морфометричною оцінкою нейродегенеративних дифузних змін у тім'яній частці кори великого мозку мишей, виявило збільшення ділянок нейродегенерації, що спостерігалось в 4-ій групі (ЖД+ОЗСА) на 4 добу після моделювання ОЗСА, а в 5-ій групі (HSV1+ЖД+ОЗСА) більш швидкими темпами – вже на 1-2 добу.

Внутрішньоочеревинне введення ацикловіру (АЦВ) у вигляді розчину 125 мг/мл на 4-ому етапі експерименту призвело до достовірного збільшення площі вогнищ із зміненими «темними» нейронами (тобто без формування топографічних зон некрозу) на 2-гу добу в мишей 7-ої групи (8 мишей (HSV1+ЖД+ОЗСА+АЦВ)), відносно до тварин ГП (8 мишей (HSV1+ЖД+ОЗСА)), що не отримували ацикловір.

Проведені гістологічні та електронномікроскопічні дослідження доводять, що поєднання двох самостійних чинників в 3-тій групі (HSV1+ЖД) посилювало розвиток структурних порушень у аорті, порівняно із 1-ою (ЖД) та 2-ою (HSV1) групами, що підтверджує вплив інфекційного фактору на процес атерогенезу у дослідних тварин. Дисліпідемічний стан, за даними дослідження 3-ої експериментальної групи (HSV1+ЖД), потенціюєався за наявності гострої герпесвірусної інфекції, посилювався її пошкоджуючий вплив на судини і опосередковано на клітини головного мозку мишей. В свою чергу, дисліпідемічні розлади пришвидшували руйнівний вплив гострої герпесвірусної інфекції на клітини мозку, рис. 11.

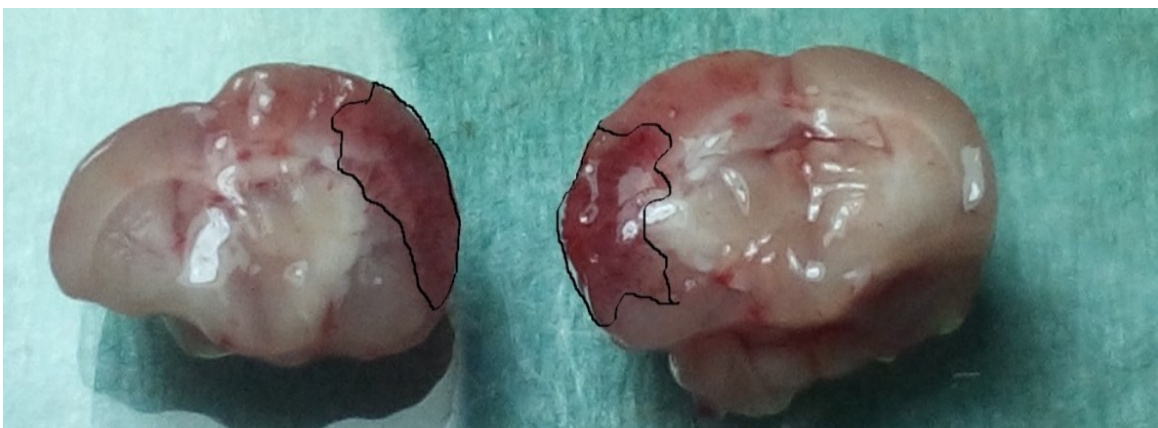


Рис. 11. Головний мозок миші інфікованої HSV1.

Визначення ефективності застосування противірусних препаратів у профілактиці наслідків ІІ на тлі вірусної маніфестації з виділенням вірусів із застосуванням ПЛР проводилось в пацієнтів ОГ-35 хворих, яким до традиційної терапії додавали ацикловір та в ГП – 70 пацієнтів, що лікувались лише традиційно. За питомою вагою певних типів вірусів і за їх кількістю в комбінаціях групи були репрезентативні.

Ефективність застосування ацикловіру оцінювали за балом ІБ в ОГ та в ГП в різні терміни післяінсультного періоду (1, 6 та 12 місяців), а також за частотою рецидиву інсульту через 3 роки. У перші 6 місяців середній бал ІБ у хворих ОГ та ГП статистично не відрізнявся. Через рік у хворих ОГ він був достовірно більшим – $72,88 \pm 2,14$ бала проти $66,23 \pm 2,03$ в ГП. Мінімальне обмеження в повсякденному житті мали 68,8% (22) хворих ОГ, відносно до ГП – 43,1% (28) хворих, $p=0,017$.

Протягом трьох років спостереження в ОГ повторний ІІ відбувся у чотирьох хворих, в ГП – у 12 пацієнтів. Трирічна кумулятивна частота рецидиву інсульту в ОГ була нижчою, ніж в ГП (12,5% та 17,4% відповідно), проте відмінності були недостовірними, $p=0,49$

Водночас, за наявності трьох та більше типів вірусів запропонована терапія в ОГ забезпечувала суттєво менший відсоток рецидиву ІІ, відносно ГП – 11,1% проти 49,8% відповідно, $p=0,042$, рис. 12.

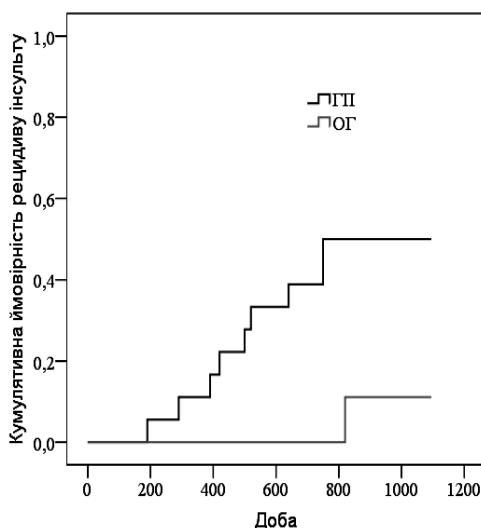


Рис. 12. Кумулятивна трирічна частота рецидиву ІІ в групах дослідження за наявності у хворих трьох та більше вірусів.

Кореляційний аналіз показав, що у хворих, ГП частота трирічного рецидиву ІІ помірно достовірно корелювала із наявністю вірусів HSV1 ($r=0,226$, $p=0,029$), CMV ($r=0,285$, $p=0,017$), грипу ($r=0,242$, $p=0,045$), EBV ($r=0,266$, $p=0,026$). Водночас, у хворих ОГ жоден з вірусів не корелював з рецидивом ІІ за виключенням вірусу грипу ($r=0,377$ $p=0,048$).

Сучасна постінсультна реабілітаційна терапія та вторинна профілактика ГПМК базується на невілюванні впливу ФР. Роль вірусної інфекції як предиктора незадовільних наслідків ІІ та ФР рецидивів залишається дискусійною, та поки не знайшла відображення в сучасних протоколах менеджменту післяінсультного

періоду у вигляді універсальних рекомендацій щодо призначень протівірусної терапії. Отримані нами дані свідчать про доцільність застосування протівірусної терапії на етапах відновлення у хворих із підтвердженою ПЛР маніфесною вірусною інфекцією з урахуванням сезонних загострень. Призначення ацикловіру на додаток до традиційної реабілітаційної терапії та вторинної профілактики дозволило поліпшити відновлення неврологічних функцій та знизити трирічну частоту рецидиву, особливо у хворих із наявністю трьох і більше типів вірусів.

Виявлена нами достовірна кореляція між рецидивом П та наявністю РНК вірусу грипу (за відсутності кореляцій між рецидивом П та герпесвірусами) у разі використання протівірусної терапії свідчить про важливість досліджень щодо сезонної вакцинації проти вірусу грипу в аспекті покращення ефективності вторинної профілактики у хворих групи ризику.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлений новий підхід щодо вирішення проблеми покращення лікування та вторинної профілактики ішемічного інсульту у хворих із маніфесною вірусною інфекцією в анамнезі шляхом дослідження частоти визначення герпес- та ентеровірусів, їх спектру та можливих асоціацій, встановлення зв'язку між персистенцією в крові, ступенем атеросклеротичного ураження судин та перебігом, наслідками і повторними ГПМК, експериментально доведено опосередковано потенціуючий вплив вірусної інфекції на змодельований атеросклеротичний процес та, на підставі цього, необхідність застосування експериментально апробованих протівірусних препаратів в комбінованій терапії та вторинній профілактиці інсульту.

1. В 25,0% хворих на ішемічний інсульт виявлялись віруси (сімейства герпесу та вірусу грипу) в крові. За умов маніфестації частота зазначеної вірусної інфекції достовірно вище ніж у хворих без маніфестації – 90,6% проти 6,3% відповідно. Маніфестація вірусної інфекції в анамнезі за 1-14 діб до судинної події частіше виявлялась в зимовий та осінній періоди, частіше з жовтня до січня, ніж з березня до серпня включно. Зазначені сезонні відмінності у визначенні вірусів достовірно позначались на частоті виявлення HSV1, HSV2, HHV6 ($p < 0,05$) і майже достовірно для вірусу грипу ($p = 0,060$) і EBV ($p = 0,060$); в зимовий сезон достовірно більше хворих із двома та більше типами вірусів порівняно із літнім сезоном: 11 (30,6%) проти 3 (8,3%), $p = 0,017$.

2. У $23,6 \pm 5,9\%$ хворих на ГПМК із сироватки крові виділені ентеровіруси, які в 64,7% ПЛР-позитивних сироваток крові хворих на ГПМК ідентифіковані як віруси Коксакі та віруси ЕСНО і достовірно перевищували зазначений показник в групі хворих з ураженнями периферичної нервової системи: $2,9 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$); виявлення у сироватці крові у $11,1 \pm 3,7\%$ хворих РНК ентеровірусів та IgG до них за відсутності IgM свідчить про можливість персистування ентеровірусної інфекції у хворих з цереброваскулярною патологією. Позитивність хворих за даними ПЛР асоціювалась з достовірно тяжчим неврологічним дефіцитом за середнім значенням балу NIHSS при госпіталізації порівняно із хворими з

відсутністю РНК ентеровірусів за даними ПЛР: $11,76 \pm 0,31$ бали проти $10,97 \pm 0,27$, $p=0,040$. Частота мінімальної функціональної залежності (≥ 75 балів за ІБ) протягом 3-х місяців у хворих за наявності РНК ентеровірусів достовірно менша, ніж за відсутності РНК – 8 (47,1%) та 41 (74,5%) відповідно, $p=0,034$.

3. Серед хворих на ГПМК, із вірусами в крові найчастіше виявлялись HSV1 – 58 (59,2%), HSV2 – 40 (40,8%) та HHV6 – 36 (36,7%), рідше – EBV – 28,6% та CMV – 24,5% відповідно. В 25,5% визначався вірус грипу, ГРВІ або аденовірус виявляли рідше за інші віруси – 4,1% та 5,1%. Серед невірусних мікроорганізмів в 19,4% та в 15,3% спостерігались мікоплазма та уреоплазма, в 10,2% та 10,2% – хламідії та токсоплазма відповідно. Найчастіше серед комбінацій з 2-х вірусів зустрічались HSV1+HSV2 – 32,7, HSV1+HHV6 – в 21,4%, HSV1+EBV – в 17,3% та HHV6+грип – в 17,3%. У 26,5% хворих на ГПМК спостерігалась асоціація щонайменше трьох типів вірусів, причому 47,1% таких комбінацій складала асоціації з вірусом грипу.

4. У 85 (82,5%) хворих з помірним та значним стенозом ВСА, що перенесли КЕАЕ було виявлено герпесвіруси в атеросклеротичних бляшках, зокрема ізольовано – 32,9%, в комбінаціях – 67,1%. Частота не залежала від ступеня стенозу, $p=0,874$, та наявності нестабільних бляшок, $p=0,49$. Найчастіше в бляшках виявляли HSV1 – 57,3% хворих, HSV2 – 29,1% та CMV – 30,1%. Комбінація вірусів HSV1+HSV2 в бляшках достовірно підвищувала ризик нестабільності останніх в 1,49 рази, комбінація CMV+ HSV1 – в 1,85 рази, HSV1 сукупно – в 1,61 рази, CMV сукупно – в 1,75 рази. Наявність герпесвірусів HHV6 та його асоціацій: HSV1+HHV6 та HSV1+HSV2+HHV6 в бляшці підвищували відносний ризик вираженого стенозу в 1,57 відповідно: 1,44 та 1,62. Персистенція вірусів в крові співпадала з персистенцією їх в бляшках в 86,7% випадків; у разі наявного геному HSV1 – в 69,2% випадків, HSV2 – в 53,8%, CMV – в 47,1%, EBV – в 40,0%, HHV6 – в 33,3%. Вірус грипу в крові хворих з помірним та значним стенозом збільшував відносний ризик нестабільності атеросклеротичних бляшок в 1,47; (95 ДМ: 1,099-1,960).

5. Частота незадовільного регресу неврологічного дефіциту в гострому періоді інсульту достовірно більша за наявності вірусів ОГ відносно ГП: 53 (75,7%) проти 82 (37,3%) відповідно, ($p=0,001$), а відносний ризик незадовільного відновлення неврологічних функцій в ОГ в 1,99 рази вище ніж у ГП (1,993 (95% ДМ: 1,600-2,48)). Відсутність покращення неврологічних функцій достовірно від'ємно корелювала із збільшенням кількості типів вірусів у хворих з: $r=-0,370$, $p=0,002$. За наявності в комбінації щонайменше двох типів герпесвірусів відносний ризик незадовільного регресу неврологічного дефіциту найбільший у випадку поєднання: HSV1+EBV (BP=2,683; 95% ДМ: 2,263-3,185); HHV6+Flu (BP=2,683; 95% ДМ: 2,260-3,184). Найгірша динаміка регресу неврологічного дефіциту за показником зменшення балів – за наявності асоціації HSV1+EBV ($7,91 \pm 1,78\%$) та HHV6+CMV ($8,10 \pm 2,41\%$) незалежно від статі та віку.

6. У хворих з вірусною маніфестацією та персистенцією вірусів в крові функціональне відновлення через рік після інсульту достовірно гірше, ніж у хворих без такого за показниками середнього балу ІБ та відсотку хворих з

мінімальним обмеженням функцій. У разі збільшення кількості типів персистуючих вірусів до двох та більше зростає відносний ризик помірної та тяжкої інвалідизації через рік після інсульту, з найбільшим показником у разі наявності EBV та CMV в поєднаннях з HSV1, зокрема, при комбінації HSV1+EBV, HHV6+CMV та HSV1+CMV відносний ризик помірної та тяжкої інвалідизації зростає в 2,9 рази.

7. Вірусна персистенція, особливо за умов поєднання декількох типів вірусів, достовірно підвищувала ризик повторних ГПМК як при інсульті, так і при ТІА. Кумулятивна трирічна частота рецидивів інсульту складала у хворих з вірусною маніфестацією та наявністю герпесвірусів та вірусу грипу – 17,4%; ризик рецидивів інсульту достовірно підвищувався у разі наявності двох та більше типів вірусів у 1,89 рази. Незалежними прогностичними чинниками повторного інсульту у хворих згідно розробленої математичної моделі з використанням покрокової мультиваріантної бінарної логістичної регресії з високою прогностичною цінністю (площею фігури під кривою ROC=0,971, 95% ДМ: 0,900-0,966, чутливістю моделі 100,0%, специфічністю 83,1%) були – присутність у хворого вірусів HSV1, CMV, грипу, та змін ТКІМ.

8. За умов застосування жирової дієти в мишей протягом 12-14 тижнів виявлені як специфічні зміни (ліпідні включення в окремих клітинах стінки судин і оточуючих її клітинах), так і неспецифічні зміни судин, а саме – лейкоцитарна інфільтрація артеріол, венул і капілярів кори мозку (медіальної ділянки великих півкуль, меншою мірою центральної борозни, стовбуру мозку), мозолистого тіла, хоріоїдальних судин, венул м'якої оболони мозку.

9. Проведені дослідження на мишах із експериментальною моделлю атеросклерозу, церебральною ішемією та вірусною контамінацією виявили як прискорення розвитку системної герпесвірусної інфекції за наявності гіперліпідемії (запропонована власна модель ЖД), так і опосередковане свідчення прогресування атеросклеротичних змін під впливом HSV1.

10. Показано в експерименті позитивний вплив противірусної терапії з використанням ацикловіру на структурно-морфологічні порушення, викликані глобальною церебральною ішемією на фоні змодельованого у тварин атеросклеротичного процесу, що мало прояви у вигляді ознак нейропротекції та обмеження реакції запалення.

11. Застосування ацикловіру в комплексній реабілітаційній терапії та вторинній профілактиці інсульту у хворих із маніфестною вірусною інфекцією забезпечувало через 1 рік підвищення середнього балу ІБ до $72,88 \pm 2,14$ бали проти $66,23 \pm 2,03$ у хворих без такого, $p=0,034$ та збільшення відсотку хворих із мінімальним обмеженням функцій: 68,8% проти 43,1%, відповідно $p=0,017$. У разі застосування противірусної терапії в комплексній профілактиці повторних судинних подій у хворих із маніфестною вірусною інфекцією знижувалась трирічна частота рецидиву інсульту – 12,5% проти 17,4% в групі порівняння відповідно, ($p=0,497$); а за наявності трьох та більше типів вірусів в асоціації складала 11,1% проти 49,8% відповідно ($p=0,042$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Дослідження герпес- та ентеровірусів, у хворих на ішемічний інсульт з клінічною маніфестацією вірусної інфекції є важливим етапом дообстеження хворих на ЦВЗ, оскільки дає змогу виявити додаткові чинники ризику прискорення атеросклеротичного процесу з реалізацією у вигляді ГПМК, особливо у разі асоціації декількох типів вірусів та з урахуванням сезонних впливів.

2. Враховуючи високу кореляцію між клінічною маніфестацією вірусної інфекції та позитивним ПЛР-тестом у хворих з ГПМК, доцільно відокремлювати хворих з вірусною респіраторною інфекцією в анамнезі напередодні інсульту щодо диференційованого підходу під час їх обстеження та курації, беручи до уваги негативний вплив контамінації на неврологічне і функціональне відновлення.

3. Для підвищення точності прогнозування ступеня функціонального відновлення, а також повторних ГПМК доцільно застосовувати розроблену модель прогнозу, яка враховує наявність геномів HSV1, CMV, РНК грипу, та зміни ТКІМ.

4. Варто рекомендувати застосування противірусного препарату ацикловір у складі комбінованої терапії гострого періоду та вторинної профілактики інсульту хворим із підтверженою вірусною інфекцією та її маніфестацією в анамнезі для покращення функціональних наслідків та зменшення частоти повторного інсульту.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Віничук СМ, Прокопів ММ, Антоненко КВ, Турчина НС, Трепет ЛМ. Інфаркти довгастого мозку: особливості неврологічної клініки та діагностики. Укр. неврол. журн. 2011;(2).36-7.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, підготовці статті до друку).

2. Віничук СМ, Прокопів ММ, Антоненко КВ., Турчина НС, Савченко ІГ. Понтинні інфаркти: клініко-радіологічні кореляції. Міжнар. неврол. журн. 2011;(4):10-20.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, підготовці статті до друку).

3. Турчина НС. Асоціація герпетичної та ентеровірусної інфекції як предиктор виникнення цереброваскулярних захворювань. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика; Київ: 2011;20(Кн1). с. 670-6.

4. Турчина НС. Профілактика виникнення повторного інсульту в пацієнтів з герпетичною та ентеровірусною інфекцією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика; 20(Кн2). с. 384-90.

5. Турчина НС. Можлива асоціація вірусної інфекції, як предиктор виникнення різних форм цереброваскулярних захворювань. Збірник наукових

праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика; 21(Кн 2). с. 587-90.

6. Віничук СМ, Трепет ГС, Прокопів ММ, Турчина НС. Особливості атаксичних порушень у хворих з гострим ізольованим інфарктом мозочка. Лікар. справа. 2013;(7):43-53.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, підготовці статті до друку).

7. Турчина НС, Черенько ТМ. Клініко-неврологічні та УЗДГ кореляції в гострому періоді інсульту у хворих з різними видами маніфестної вірусної інфекції в анамнезі. Мед. наука України. 2016;12(3-4):41-50.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

8. Андрюшкова НГ, Турчина НС, Долінчук ЛВ, Понятовський ВА, Мельник ВВ, Широбоков ВП, Трепет ЛН. Дослідження геному ентеровірусів у сироватці крові хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу. Укр. неврол. журн. 2016(3):8-12.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

9. Андрюшкова НГ, Турчина НС, Долінчук ЛВ, Понятовський ВА, Мельник ВВ, Широбоков ВП, Трепет ЛН. Генотип ентеровірусів у сироватці крові хворих на гостре порушення мозкового кровообігу. Мед. перспективи. 2016;21(4):33-8.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

10. Andriushkova NG, Turchyna NS, Poniatowski VA, Dolinchuk LV, Melnyk VV, Shyrobokov VP, Zakharchenko NV. The role of the persistent enterovirus infection in development of acute stroke. WiadLek. 2017;70(2):187-91.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

11. Андрюшкова НГ, Турчина НС, Мельник ВВ, Долінчук ЛВ, Понятовський НА, Широбоков ВП. Кореляція між ентеровірусною інфекцією та гострим порушенням мозкового кровообігу на підставі вірусологічного, молекулярно-генетичного та серологічного методів дослідження. Мед. наука України. 2017;13(3-4):38-46.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

12. Турчина НС, Рибалко СЛ, Старосила ДБ. Клінічний випадок церебрального гіпертонічного кризу пов'язаний з інфекцією герпесу зостер

(VZV). Профілакт. медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекц. хвороби). 2018;(1):45-51.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

13. Турчина НС, Савосько СІ. Дослідження початкових етапів атерогенезу на тлі жирової дієти. Фізіол. журн. 2018;64(3-4):54-65.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, обстеженні тварин, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

14. Турчина НС, Савосько СІ, Черенько ТМ, Рибалко СЛ, Старосила ДБ. Патологічні зміни головного мозку мишенят із моделюванням ішемії асоційовано вірусною інфекцією. Укр. неврол. журн. 2019;(2-3):57-65.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

15. Турчина НС, Черенько ТМ, Черняк ВА. Вірусна персистенція в атеросклеротичних бляшках пацієнтів з ішемічними інсультами та транзиторними ішемічними атаками після каротидендартеректомії. Укр. неврол. журн. 2020;(1-2):34-40.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

16. Turchyna NS, Savosko SI, Cherenko TM, Ribalko SL, Starosyla DB. Ultrastructural features of herpesvirus-induced aortic intima damage in mice fed the high-fat diet. WiadLek. 2020;73(3):498-503.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, обстеженні мишей, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

17. Турчина НС, Черенько ТМ. Ризик трирічного рецидиву ішемічного інсульту та його незалежні предиктори у хворих з підтвердженою маніфестною вірусною інфекцією. Укр. неврол. журн. 2020;(3):15-22.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

18. Черенько ТМ, Турчина НС, Рибалко СЛ, Старосила ДБ. Ризик незадовільних функціональних наслідків інсульту у пацієнтів з клінічною маніфестною вірусною інфекцією. Сімейна медицина. 2020;(4):45-51.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу,

статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

19. Турчина НС, Черенько ТМ. Ефективність противірусної терапії у вторинній профілактиці ішемічного інсульту на тлі маніфестації вірусної інфекції. Укр. журн. медицини, біології і спорту. 2020;5(6):188-94.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

20. Турчина НС, Черенько ТМ. Частота виявлення підтвердженої маніфестної вірусної інфекції у хворих з ішемічним інсультом в залежності від сезону року. Мед. наука України. 2020;16(4):10-6.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

21. Турчина НС, Черенько ТМ, Гелетюк ЮЛ, Трепет ЛМ. Клінічні та УЗДГ кореляції у хворих на ішемічний інсульт із маніфестацією вірусної інфекції в анамнезі. Психосоматична медицина та загальна практика [Інтернет]. 2020 - [цитовано 2021 Січ 22];5(3). doi: 10.26766/pmgrp.v5i3.265. Доступно: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/265/457>.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

22. Турчина НС, Черенько ТМ, Черняк ВА, Бондарь ЛВ. Вірусна персистенція в атеросклеротичних бляшках хворих, що перенесли каротидендартеректомію. Ендоваскуляр. нейрорентгенохірургія. 2020;(4):94-99.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту, підготовці статті до друку).

Статті

1. Андрюшкова НГ, Турчина НС, Понятковській ВА, Долінчук ЛВ., Мельник ВВ, Ширококов ВП, Чекалюк ЄМ. Персистуюча ентеровірусна інфекція у хворих на гостре порушення мозкового кровообігу. Мед. наука України. 2016;12(3-4):51-5.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

2. Турчина НС. Клініко-експериментальне обґрунтування ролі вірусної інфекції в розвитку та наслідках ішемічного інсульту. Укр. неврол. журн. 2017;(1):17-32.

3. Турчина НС. Експериментальне встановлення зв'язків між порушеннями ліпідного обміну та мозкового кровообігу. Укр. неврол. журн. 2017;(2):44-8.

4. Турчина НС, Черенько ТМ. Клініко-неврологічні кореляції у хворих на ішемічний інсульт з різними видами маніфестної вірусної інфекції в анамнезі. Неврол. журн. ім. Б.М. Маньковського. 2018;6(2):14-21.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

5. Turchyna NS, Savosko SI, Ribalko SL, Starosila DB, Kolisnik DI. Pathological changes on basis of ischemia with associated virus infection in mice brain. Вісн. морфології=Reports of morphology. 2018;24(4):66-73.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

6. Andriushkova NG, Shyrobokov VP, Turchyna NS, Melnyk VV, Kuzminska OV, Dolinchuk LV. Research of biological properties of enterovirus strains associated with ischemic stroke. WiadLek. 2020;73(3):423-427.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

7. Турчина НС. Методи корекції інфекційно-запальних порушень після гострих ішемічних розладів мозкового кровообігу, асоційованих з вірусною інфекцією. Укр. неврол. журн. 2019;(1):5-9.

Тези

1. Турчина НС. Роль інфекційного чинника в загостренні цереброваскулярної патології. В: Тези наук.-практ. конф., присвяч. 50-річчю Терноп. обл. комун. клін. психоневрол. лікарні та 50-річчю каф. неврології, психіатрії, наркології та мед. психології ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського Сучасні проблеми неврології і психіатрії; 2008 Жовт 30-31; Тернопіль. Тернопіль; 2008. с. 104-5.

2. Турчина НС, Антоненко КВ, Трепет ГС. Інфекційний чинник як пусковий механізм ішемічних порушень мозкового кровообігу. В: Тези наук. симпозиуму-пленуму наук.-практ. т-ва неврологів, психіатрів та наркологів України; 2009 Груд 2-3; Київ. Київ; 2009. с. 84.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

3. Турчина НС, Андрюшкова НГ. Профілактика виникнення повторного інсульту в пацієнтів з герпетичною та ентеровірусною інфекцією. В: Яхно НН,

Кузнецова СМ, редакторы. Материали XIII Межнар. конф Актуальные направления в неврологии; 2011 Апр 27-29; Судак. Киев; 2011. с. 269-271.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

4. Турчина НС. Вірусна інфекція як предиктор виникнення цереброваскулярної патології. В: Малоий ВП, редактор. Матеріали наук-практ. конф. з міжнар. участю Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування; 2011 31 Берез-1 Квіт; Харків; Харків; 2011. с. 257-9.

5. Турчина НС, Гелетюк ЮЛ, Черенько ТМ. Сучасні напрями лікування та профілактики інсульту/ГІА – взаємозв'язок з кардіопатологією. В: Сусліна ЗО, Кузнецова СМ, редакторы. Матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні питання кардіоневрології; 2011 Жовт 6-7 жовтня; Київ. Київ; 2011. с. 138-40.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

6. Турчина НС, Профілактика ризику виникнення інсульту/ГІА на тлі герпетичної та ентеровірусної інфекції. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2011;(4):112

7. Турчина НС, Вторинна профілактика ризику виникнення повторного інсульту/ГІА на тлі герпетичної інфекції. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2012;(Дод 1):113-4

8. Турчина НС, Інфекційний чинник як пусковий механізм ішемічних порушень мозкового кровообігу. Східноєвроп. журн. громад. здоров'я. 2012;(1, Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. Всесвіт. дню здоров'я 2012 р. Старіння та здоров'я; 2012 Квіт 06; Київ):270.

9. Турчина НС, Вірусна інфекція, як предиктор виникнення цереброваскулярної патології. Східноєвроп. журн. громад. здоров'я. 2012;(1, Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. Всесвіт. дню здоров'я 2012 р. Старіння та здоров'я; 2012 Квіт 06; Київ):270-1.

10. Турчина НС, Ризик виникнення різних підтипів повторного інсульту/ГІА на тлі герпетичної інфекції. Пиріг Л, головний редактор. Матеріали XIV конгресу Світової федерації українських лікарських товариств; 2012 Жовт 4-6 ; Донецьк. Донецьк; Київ; Чикаго; 2012. с. 231-2.

11. Турчина НС., Перебіг і наслідок транзиторної ішемічної атаки/інсульту на тлі герпетичної та респіраторної інфекції. Укр. неврол. журн. 2013(3, Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 110-річчю заснування кафедри НМУ "Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи"; 2013 Верес 19-20, Київ):163.

12. Андрюшкова НГ, Турчина НС., Долинчук ЛВ. Роль энтеровирусной инфекции в возникновении острого нарушения мозгового кровообращения. В: Междунар. науч. конф. Современные исследования медико-биологических наук; 2014 Янв 29-31; Москва. М. 2014. с. 35-40.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

13. Андрюшкова НГ, Турчина НС, Уніч ПП, Трепет ЛН. Энтеровирусная инфекция, как возможный фактор риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. В: Матеріали з XIV міжнар. наук. конф. Формування національних і загально-людських цінностей у студентів медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів; 2014 Берез 26; Київ. Київ; 2014. с. 18-22.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

14. Турчина НС, Андрюшкова НГ, Трепет ЛМ. Энтеровирусная инфекция и развитие острого нарушения мозгового кровообращения. В: Материалы XVI междунар. конф.; 2014 Апр 23-25; Трускавец. Трускавец; 2014. с. 228-31.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

15. Турчина НС, Андрюшкова НГ. Влияние энтеровирусной инфекции на развитие острого нарушения мозгового кровообращения. В: Матеріали наук.-практ. конф. Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи. 2014 Верес 25-26; Київ. Укр. неврол. журн. 2014(3-4):120.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

16. Андрюшкова НГ, Турчина НС, Трепет ЛН. Энтеровирусная инфекция, как возможный фактор риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. Перспективы медицины та біології. 2014;6(1 Дод):4.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

17. Турчина НС, Вплив вірусної інфекції на розвиток ішемічних порушень мозкового кровообігу. В: Матеріали 10 наук.-практ. конф. Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій, 2014 Листоп 6; Київ. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2014(2, Дод):11-2.

18. Андрюшкова НГ, Турчина НС. Застосування полімеразноланцюгової реакції для визначення етіологічної ролі ентеровірусної інфекції у хворих на гостре порушення мозкового кровообігу. В: Матеріали VI Конгресу Південно-Східно Європейського Медичного Форуму (ПСЄМФ); XIV з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ); 2015 Верес 8-15; Одеса. Одеса; 2015. с. 336.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

19. Турчина НС. Вплив комбінованої нейропротекторної та противірусної терапії на відновлення неврологічних функцій у хворих після ішемічного інсульту з ознаками персистенції герпетичної інфекції. Укр. неврол. журн. 2016(3):82.

20. Турчина НС, Черенько ТМ. Ішемічний інсульт у хворих з маніфестованою вірусною інфекцією: частота виявлення та зв'язок з неврологічним відновленням. Укр. неврол. журн. 2017;(4):69.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

21. Андрюшкова НГ, Мельник ВВ, Долінчук ЛВ, Широбоков ВП, Турчина НС. Вивчення генетичних маркерів ентеровірусних штамів, асоційованих з гострим порушенням мозкового кровообігу. В: Широбоков ВП, Понятовський ВА, редактори. Тези наук. конф., присвяч. 100-річчю з дня заснування кафедри мікробіології, вірусології та імунології Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця МОЗ України Актуальні проблеми мікробіології, вірусології та імунології; 2019 Листопад 05; Київ. Вінниця: Нова кн.; 2015. с. 149-50.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, підготовці статті до друку).

ПАТЕНТИ

1. Турчина НС, Крилова ВЮ, винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб профілактики виникнення інсультів на тлі герпетичної інфекції. Патент на корисну модель № 50617. 2010 Черв 10.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, написанні матеріалу, підготовці патенту до друку).

2. Турчина НС, Антоненко КВ, винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб профілактики виникнення повторного інсульту на тлі герпетичної інфекції. Патент на корисну модель № 51081. 2010 Черв 25.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, написанні матеріалу, підготовці патенту до друку).

3. Турчина НС, Андрюшкова НГ, винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб діагностики ентеровірусної інфекції у хворих на гостре порушення мозкового кровообігу. Патент на корисну модель № 93020. 2014 Верес 10.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, написанні матеріалу, підготовці патенту до друку).

4. Турчина НС, Савосько СІ, винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб моделювання атеросклеротичного ураження аорти у мишей. Патент на корисну модель № 117425. 2017 Черв 26.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, обстеженні мишей, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, написанні матеріалу, підготовці патенту до друку).

5. Турчина НС, Савосько СІ винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Склад «холестеринової дієти» для моделювання атеросклеротичного ураження у мишей. Патент на корисну модель № 117423. 2017 Черв 26.

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, обстеженні мишей, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, написанні матеріалу, підготовці патенту до друку).

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

Турчина НС, Черенько ТМ, Савосько СІ, автори; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця, установа-розробник. Використання модифікованої жирної дієти для моделювання ураження аорти/судин головного мозку лабораторних тварин та способи виявлення цього ураження. Інформ. лист. № 24-2018. Київ; 2018. [4] с. (Вип. 1 з проблеми «Неврологія»).

(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції, обстеженні мишей, обробці матеріалу, аналізі матеріалу, написанні матеріалу, підготовці інформаційного листа до друку).

АНОТАЦІЯ

Турчина Н.С. Клініко-експериментальне обґрунтування ролі вірусної інфекції у розвитку, перебігу та наслідках гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – «Нервові хвороби». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України. – Київ, 2021.

У дисертаційній роботі представлено новий підхід щодо вирішення проблеми покращення лікування та вторинної профілактики ішемічного інсульту у хворих із маніфестною вірусною інфекцією шляхом дослідження частоти визначення герпес- та ентеровірусів, їх спектру та можливих асоціацій, встановлення зв'язку між персистенцією в крові, ступенем атеросклеротичного ураження судин та перебігом, наслідками і повторними ГПМК. Експериментально доведено опосередковано потенціюючий вплив вірусної інфекції на змодельований атеросклеротичний процес та на цій підставі застосовано експериментально апробовані противірусні препарати в комбінованій терапії та вторинній профілактиці інсульту. Встановлений зв'язок між маніфестацією

герпесвірусів в крові хворих на ГПМК та осінне-зимовою порою року. Проведене масштабне дослідження частоти визначення герпес- та ентеровірусів в крові у хворих на ГПМК та клінічною маніфестацією в анамнезі, охарактеризовано їх спектр та можливі асоціації. Проведене співставлення спектру герпесвірусів в атеросклеротичних бляшках та крові, встановлений зв'язок між певними типами вірусів та нестабільністю бляшки і ступенем стенозу ВСА.

Доведена роль вірусів як чинника ризику несприятливих функціональних наслідків та рецидивів інсульту, та показано зростання ризику при збільшенні кількості типів вірусів в асоціації. Розроблено математичну модель прогнозу повторного інсульту з високою прогностичною цінністю, чутливістю специфічністю (шляхом використання покрокової мультиваріантної бінарної логістичної регресії), яка передбачає наявність у хворого ДНК HSV1, CMV, РНК грипу, та зміни ТКІМ.

За допомогою експериментальних даних розкриті нові етапи атерогенезу церебральних судин, які дозволяють розглядати його як результат реакції ендотелію на вплив вірусної інфекції та показані морфофункціональні зміни стану клітин головного мозку під впливом вірусної інфекції, які відіграють важливу роль у патогенезі ГПМК та патогенетично обґрунтованого застосування противірусних препаратів при лікуванні та вторинній профілактиці ГПМК.

Ключові слова: ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, герпес віруси, ентеровіруси, ризик розвитку, противірусні препарати.

АННОТАЦІЯ

Турчина Н.С. Клинико-экспериментальное обоснование роли вирусной инфекции в развитии, течении и последствиях острых ишемических нарушений мозгового кровообращения. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 – «Нервные болезни». – Национальный университет охраны здоровья Украины имени П. Л. Шупика МЗ Украины. – Киев, 2021.

В диссертационной работе представлен новый подход к решению проблемы улучшения лечения и вторичной профилактики ишемического инсульта у больных с манифестной вирусной инфекцией путём исследования частоты определения герпес- и энтеровирусов, их спектра и возможных ассоциаций, установления связи между персистенцией в крови, степенью атеросклеротического поражения сосудов и течением, последствиями и повторными ОНМК. Экспериментально доказано опосредовано потенцирующее влияние вирусной инфекции на смоделированный атеросклеротический процесс и, на этой основе применение экспериментально апробированных противовирусных препаратов в комбинированной терапии и вторичной профилактике инсульта.

Установлена связь между манифестацией герпесвирусов в крови больных ОНМК и осенне-зимним временем года.

Проведено масштабное исследование частоты определения герпес- и энтеровирусов в крови больных с ОНМК и клинической вирусной манифестацией в анамнезе, охарактеризован их спектр и возможные ассоциации.

Проведено сопоставление спектра герпесвирусов в атеросклеротических бляшках и крови, установлена связь между определёнными типами вирусов и эмбологенностью бляшки, а также степенью стеноза ВСА.

Доказана роль вирусов как фактора риска неблагоприятных функциональных последствий и рецидивов инсульта, показан рост риска при увеличении количества типов вирусов в ассоциации.

Разработана математическая модель прогноза повторного инсульта с высокой прогностической ценностью, чувствительностью специфичностью (путём использования пошаговой мультивариантной бинарной логистической регрессии), которая срабатывает при наличии у пациента ДНК HSV1, CMV, РНК гриппа и изменения ТКИМ

При помощи экспериментальных данных раскрыты новые этапы атерогенеза церебральных сосудов, которые позволяют рассматривать его как результат реакции эндотелия на влияние вирусной инфекции, а также показаны морфофункциональные изменения состояния клеток головного мозга под влиянием вирусной инфекции, которые играют важную роль в патогенезе ОНМК.

Предложена концепция экспериментального и патогенетически обоснованного использования противовирусных препаратов при лечении и вторичной профилактике ОНМК.

Ключевые слова: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, герпес вирусы, энтеровирусы, риск развития, противовирусные препараты.

ANNOTATION

N.S. Turchyna. Clinical-experimental justification of the role of viral infection in the development, flow and consequences of acute ischemic disorders of cerebral circulation. – Manuscript.

Dissertation to achieve the degree of Doctor of Medical Sciences; area of specialization 14.01.15 – «Nervous System Diseases». – Shupyk National University of Health of Ukraine. – Kyiv, 2021.

This dissertation presents a new approach to improvement of the treatment and follow-up prophylactic treatment of the ischemic stroke in the patients with manifested viral infection. It explores the frequency of detection of herpes and enteroviruses in the patients with manifested viral infection; their spectrum and possible associations of herpes and enteroviruses; establishes a link between the persistence in the blood of herpes and enteroviruses; the scale of their atherosclerotic damage to the vessels, and the other effects and recurrent strokes; observes the proxy potentiating effect of the virus infection on the modelled atherosclerotic process and the experimental antiviral drugs that were used in combination therapy and the follow-up stroke prevention treatment.

This dissertation establishes a link between the manifestation of viral herpes in the blood of the stroke patients during the autumn/winter season.

It demonstrates a wide-scale investigation into the frequency of the defined herpes of viruses and enteroviruses in the blood of the patients with cerebrovascular disorder and the clinical viral manifestation; defines their spectrum and possible associations.

It presents a comparison between the spectrum of herpes viruses in atherosclerotic plaques and blood was carried out, and a link was established between certain types of viruses and the embologies of the plaque, as well as the stage of BCA stenosis.

It establishes more accurately the role of viruses as a risk factor of adverse functional consequences for the recurrence of stroke. And demonstrates the increased risk of adverse functional consequences when the number of virus types is increased.

It provides a mathematical model for predicting a repeated stroke with high predictive value, sensitivity specificity (by using step-by-step multivariate binary logistic regression) was developed, which predicted the presence of HSV1, CMV, RNA Flu, and TCIM in the patient.

Through a data-driven experiment, this dissertation discovers the new stages of cerebral vessel atherogenesis. This enables further reconsideration of the result of the endothelium reaction on the effect of the virus.

It proposes a new conception for experimentally- and pathogenetically-justified use of the antiviral medications during the treatment and follow-up prevention of cerebrovascular disorder.

Through a data-driven experiment, this dissertation discovers the new stages of cerebral vessel atherogenesis.

This outcome of this dissertation enables further reconsideration of the result of the endothelium reaction on the effect of the virus.

This dissertation proposes an experimentally- and pathogenetically-justified new conception for use of the antiviral medications during the treatment and follow-up prevention of cerebrovascular disorder.

Keywords: ischemic stroke, transient ischemic attack, herpes viruses, enteroviruses, risk of development, antivirals.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|------|----------------------------------|
| ЦВЗ | Цереброваскулярні захворювання |
| І | Ішемічний інсульт |
| МІ | Мозковий інсульт |
| ТІА | Транзиторна ішемічна атака |
| ОГ | Основна група |
| ГП | Група порівняння |
| ПМСП | Повторна мозкова судинна подія |
| ВСА | Внутрішня судинна артерія |
| АТ | Атеротромботичний |
| КЕ | КардіоеMBOLІчний |
| ЛАК | Лакунарний |
| ПІ | Помірна інвалідизація |
| ТІ | Тяжка інвалідизація |
| ХС | Холестерин |
| АС | Атеросклероз |
| ЖД | Жирова дієта |
| ОЗСА | Оклюдія загальної сонної артерії |
| HSV | Герпес вірус |
| VZV | Варіцелла зостер вірус |
| EBV | Епштейна-Барр вірус |
| CMV | Цитомегаловірус |