

DOI: 10.26693/jmbs05.06.188

УДК 616.831-005.4-084:615.281.8:578.825.1

Турчина Н. С., Черенько Т. М.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ВТОРИННІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ НА ТЛІ МАНІФЕСТАЦІЇ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

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

ntlturchina12@ukr.net

Повторний інсульт залишається ключовою проблемою охорони здоров'я в світі. Було встановлено, більшу трирічну частоту рецидиву інсульту у хворих що мали персистенцію геному вірусів герпесної групи, та наявність в крові геному щонайменше 2-х типів вірусів [11]. Ці дослідження вказують на необхідність вивчення ролі противірусної терапії щодо покращення реабілітації та вторинної профілактики інсульту у хворих із маніфестацією вірусної інфекції.

Мета роботи – оцінити ефективність противірусної терапії у вторинній профілактиці ішемічного інсульту на тлі маніфестної вірусної інфекції.

У дослідження було залучено 105 хворих з середньо-тяжким та тяжким ішемічним інсультом (II) із вірусною маніфестацією підтвердженою виявленням ДНК вірусів герпетичної групи (HSV1, HSV2, EBV, CMV, HHV6) і РНК вірусу грипу (VFlu). Хворі, яким на фоні традиційної терапії додатково було призначено противірусні препарати склали основну групу (n=35). Пацієнти, що отримували лише традиційну, рекомендовану сучасним протоколом лікування II терапію та засоби вторинної профілактики, увійшли до групи порівняння (n=70).

Було встановлено, що ефективність запропонованого профілактичного лікування залежала від вірусного навантаження у хворого. За наявності трьох та більше типів вірусів запропонована терапія забезпечила суттєво менший відсоток рецидивів II, порівняно із хворими, які не отримували противірусної терапії 11,1 % проти 49,8 %, $p=0,042$.

Застосування ацикловіру в комплексній реабілітаційній терапії та вторинній профілактиці інсульту у хворих з маніфестною вірусною інфекцією забезпечувало через 1 рік підвищення середнього балу ІБ, $p = 0,017$. У разі застосування противірусної терапії в комплексній профілактиці повторних судинних подій у хворих з маніфестною вірусною інфекцією трирічна частота рецидиву інсульту нижча, ($p=0,042$).

Ключові слова: ішемічний інсульт, рецидиви, віруси, вторинна профілактика, противірусна терапія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота проведена у рамках НДР «Визначити особливості перебігу та наслідки інсульту у хворих різних вікових груп з урахуванням генетичних та інфекційних чинників і коморбідної патології», № держ. реєстрації 0118U003695.

Вступ. Повторний інсульт залишається ключовою проблемою охорони здоров'я в світі. Він супроводжується тяжкою інвалідизацією та вищою смертністю, тривалішим функціональним відновленням ніж перший, що вимагає поліпшення реабілітаційної терапії і вторинної профілактики [1]. Лише протягом року повторний інсульт у жителів США виникає у 12,6-13,2 % [2], а його щорічна питома вага серед ішемічних інсультів (II) складає 23,2 % [3]. З часом, що минув після первинного інсульту, незважаючи на проведення вторинної профілактики, частота повторного - зростає [4, 5].

За даними Реєстру інсультів в Германії [6] частота п'ятирічних рецидивів складала 20,1%. За даними інших дослідників повторний інсульт протягом року виникав у 12,8% хворих із подальшим приростом частоти до 6,3% протягом другого року та до 5,1% протягом третього [7].

Більшість рецидивів інсульту залишаються незрозумілими з точки зору традиційних факторів ризику (ФР) [4, 8, 9]. Обговорюється роль інфекційних чинників, які мають спільність патофізіологічних шляхів, що пов'язують інфекцію, запалення, атеросклероз та тромбоутворення [10]. Було встановлено, більшу трирічну частоту рецидиву інсульту у хворих що мали персистенцію геному вірусів герпесної групи, та наявність в крові геному щонайменше 2-х типів вірусів [11].

Сьогодні розроблені ефективні способи і засоби немедикаментозної і фармакологічної профілактики повторного II: модифікація способу життя (відмова від куріння і зловживання алкоголем, дієта, фізична активність, зниження зайвої ваги), нормалізація АТ (використання антигіпертензивних препаратів), тривалий прийом антитромбоцитарних засобів, у деяких випадках – використання непрямих антикоагулянтів, призначення статинів, KEAE (при вираженому стенозі ВСА) [15, 16, 17]. Крім того, активно розробляються вакцини проти

збудників, які потенційно пов'язані з розвитком неінфекційної патології. У деяких дослідженнях показано, що вакциновані суб'єкти менш схильні до розвитку гострих судинних подій [18, 19].

Ці дослідження вказують на необхідність вивчення ролі противірусної терапії щодо покращення реабілітації та вторинної профілактики інсульту у хворих з маніфестацією вірусної інфекції.

Мета роботи – оцінити ефективність противірусної терапії у вторинній профілактиці ішемічного інсульту на тлі маніфестної вірусної інфекції.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження було залучено 105 хворих з середньо-тяжким та тяжким ІІ з вірусною маніфестацією підтвердженою виявленням вірусних геномів, які знаходились на лікуванні в неврологічному та відділенні ЦВП Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з 2016 по 2019 роки.

Хворі, яким на фоні традиційної терапії додатково було призначено противірусні препарати склали основну групу (ОГ) $n=35$ хворих. Пацієнти, що отримували лише традиційну, рекомендовану сучасним протоколом лікування ІІ терапію та засоби вторинної профілактики увійшли у групу порівняння (ГП) $n=70$ хворих.

Діагноз підтверджували згідно сучасного протоколу діагностики ІІ, використовували СКТ (МРТ), УЗДГ, ЕХО-КГ (за необхідності), тяжкість неврологічного дефіциту визначали за шкалою NIHSS [12], функціональне відновлення – за індексом Бартель (ІБ) [13].

До рекомендованої протоколом терапії, що починалась у стаціонарі та продовжувалась після виписки протягом періоду спостереження долучали дезагреганти (антикоагулянти), нейропротектори – цитіколін, статини, за необхідності призначали антигіпертензивні препарати. Хворим ОГ призначали ацикловір в дозі 200 мг (1 таблетка) 5 разів на день протягом 5-10 днів в гострому періоді під час стаціонарного лікування та кожних 6 місяців амбулаторно – напередодні сезонного загострення вірусної інфекції [14].

У післяінсультному періоді оцінювали відновлення неврологічних функцій за ІБ через 1 місяць, 6 місяців та 12 місяців і трирічну кумулятивну частоту рецидиву. Протягом періода спостереження через 6 і 12 місяців зв'язок з рядом хворих було втрачено: в ГП – $n=3$ та $n=5$ хворих, в ОГ – $n=1$ та $n=2$ хворих відповідно.

Наявність вірусної інфекції (сімейства герпесвірусів – HSV1, HSV2, EBV, CMV, HHV6) вивчалась за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР): ДНК герпесвірусів з клітин виділяли з використанням набору реагентів DNA-sorb-BDNAKit (AmpliSens, Росія) або «inppuPREPVirusDNAKit» (AnalytikJenaAC, Німеччина) згідно інструкції

фірми-виробника. Концентрацію ДНК та РНК визначали спектрофотометрично за допомогою приладу Biophotometer (Eppendorf, Німеччина). Застосовували метод напівкількісної ПЛР, з використанням набору реагентів «AmpliSens®» (AmpliSens, Росія) згідно з рекомендаціями виробника. Кожна проба аналізована методом ПЛР містила 50 нанограмів ДНК. Продукти ампліфікації і GeneRuler™ DNA Ladder Mix (Fermentas, Литва) були проаналізовані в 1,7% агарозному гелі, що містив 0,01% етидій броміду. Цифрові зображення продуктів ПЛР отримували в УФ-світлі транслюмінатора за допомогою фотокамери Canon Digital IXUS 80IS. Аналіз цифрових зображень проводили за допомогою програмного забезпечення Gel Imager (DNA-technology, Росія). Окрім цього дослідження проводили RT-PCR з використанням набору «АмпліСенс» (AmpliSens, Росія) та «ЭБАРПОЛ» (ООО НПФ. Литех, РФ), відповідно до рекомендацій виробника (ампліфікатор qTOWER 2.2., Німеччина). РНК VFlu з клітин виділяли з використанням набору реагентів в режимі реального часу (Real-Time RT-PCR), із застосуванням методики мультиплексного TaqMan Real-Time RT-PCR аналізу, праймерів та TaqMan-зондів, що входять до складу вітчизняної тест-системи «DIA Influenza H1N1».

Усі дослідні проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Усі пацієнти або їхні законні представники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження, та підписали поінформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми статистичного аналізу IBMSPSS Statistics Basev. 22. Використовували описову статистику, порівняння двох незалежних груп за однією ознакою проводили з використанням U-критерія Манна - Уїтні, χ^2 Пірсона. Кореляційний аналіз проводили за Спірменом. Нульову гіпотезу (стосовно відсутності розбіжностей між змінними) відхиляли у разі $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Хворі досліджуваних груп статистично не відрізнялися за середнім віком: $62,3\pm 1,6$ років (від 41 до 80 років) в ОГ, $64,2\pm 1,2$ роки (від 41 до 81 року) в ГП, $p=0,363$. Групи дослідження також були репрезентативні за гендерними показниками ($p=0,326$).

На час госпіталізації середнє значення балу неврологічного дефіциту за NIHSS у хворих ОГ складало $11,9\pm 0,4$, у хворих ГП – $11,7\pm 0,3$, $p=0,780$.

Групи також статистично не відрізнялись за частотою патогенетичних підтипів II: співвідношення атеротромботичного (АТ), кардіоемболічного (КЕ), лакунарного (ЛАК) підтипів складало відповідно в ОГ – 57,1 / 34,1 / 11,4, в ГП – 51,4 / 34,3 / 14,3, $p=0,842$. Не було достовірної відмінності щодо питомої ваги ураженого судинного басейну, $p=0,878$. Гемодинамічно значимий стеноз зазначених артерій (понад 50 %) діагностовано у 54,3 % хворих ОГ та у 52,9 % хворих ГП, $p=0,890$. Товщина комплексу інтима-медіа (ТКІМ) складала в середньому в ОГ $1,03\pm 0,04$ мм, в ГП – $1,04\pm 0,03$ мм, $p = 0,828$ (табл. 1).

Таблиця 1 – Клінічні та демографічні характеристики груп дослідження

Показник	Група О (n=35)	Група П (n=70)	Всього (n=105)	p
Стать, Ч/Ж (%)	34,3/65,7	44,3/55,7	41,0/59,0	0,326
Вік, роки (M±m)	62,3±1,6	64,2±1,2	63,6±0,9	0,363
NIHSS, бал (M±m)	11,9±0,4	11,7±0,3	11,8±0,2	0,780
Патогенетичні підтипи ішемічних інсультів				
АТ (%)	57,1	51,4	53,4	0,842
КЕ (%)	34,1	34,3	33,3	
ЛАК (%)	11,4	14,3	13,3	
Басейн ураження				
Ліва середня мозкова артерія (%)	34,3	40,0	38,1	0,878
Права середня мозкова артерія (%)	31,5	34,3	33,3	
Вертебро-базиллярні артерії (%)	34,3	25,7	28,6	
Гемодинамічно значимий стеноз, %	54,3	52,9	53,3	0,890
ТКІМ, мм (M±m)	1,03±0,04	1,04±0,03	1,04±0,02	0,828

У хворих обох груп було виявлено ДНК вірусів герпетичної групи (HSV1, HSV2, EBV, CMV, HHV6) і РНК VFlu. Групи хворих за частотою виявлення певних вірусів статистично не відрізнялись. Так, в ОГ ДНК HSV1 виявлено у 19 (54,3 %), у хворих ГП – у 43 (61,4 %), $p=0,483$ відповідно; HSV2 – у 13 (37,1 %) та у 30 (42,9%), $p=0,575$ відповідно; EBV – у 12 (34,3 %) та у 19 (27,1%), $p = 0,449$ відповідно; CMV – у 10 (28,6 %) та у 18 (25,1%), $p=0,755$ відповідно; HHV6 – у 17 (48,6 %) та у 27 (38,6%), $p=0,328$ відповідно; РНК VFlu – у 11 (31,4 %) та у 16 (22,9 %) відповідно, $p=0,343$ (табл. 2).

Таблиця 2 – Частота виявлення певних геномів вірусів в групах дослідження

Вірус	Група О n=35		Група П n=70		P
	абс.	%	абс.	%	
HSV1	19	54,3	43	61,4	0,483
HSV2	13	37,1	30	42,9	0,575
EBV	12	34,3	19	27,1	0,449
CMV	10	28,6	18	25,1	0,755
HHV6	17	48,6	27	38,6	0,328
VFlu	11	31,4	16	22,9	0,343

Геноми певних типів сімейства герпесвірусів зустрічались як окремо, так і в різних асоціаціях. Групи дослідження статистично не відрізнялись між собою за питомою вагою кількості вірусів в окремих асоціаціях у хворих, $p=0,916$ (табл. 3).

Таблиця 3 – Питома вага кількості вірусів виявлених у хворих досліджуваних груп

Кількість типів вірусів	Група О n=35		Група П n=70		P	Всього n=105	
	абс.	%	абс.	абс.		%	%
Один	10	28,6	21	21	0,916	31	29,5
Два	14	40,0	31	31		45	42,9
Три	3	8,6	7	7		10	9,5
Чотири	5	14,3	6	6		11	10,5
П'ять	3	8,6	5	5		8	7,6
Всього	35	100,0	70	70		105	100,0

На момент виписки середні значення балу за ІБ достовірно не відрізнялись між групами, і становили в ОГ $59,29\pm 2,51$ проти $60,64\pm 1,92$ в ГП ($p=0,610$).

Динаміка функціонального відновлення через 6 місяців була дещо кращою в ОГ на відміну від ГП: спостерігалось підвищення середнього балу ІБ відповідно до $67,21\pm 1,94$ та $65,74\pm 1,71$ ($p=0,459$). Через рік у хворих ОГ ступінь функціонального дефіциту була суттєво меншою, ніж у традиційно лікованих: середнє значення ІБ в ОГ $72,88\pm 2,14$ балів проти $66,23\pm 2,03$ - у ГП, $p=0,034$ (рис. 1).

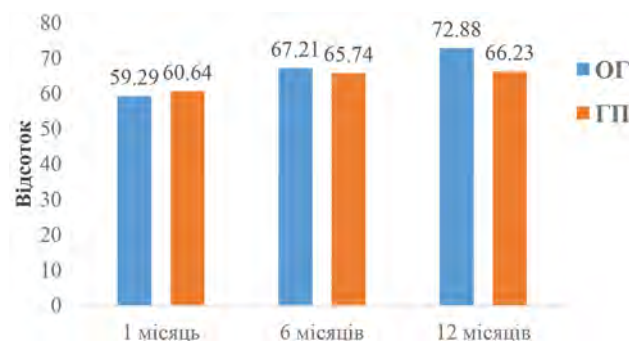


Рис. 1. Середній бал ІБ в групах в різні терміни післяінсультного періоду

Достовірно покращення через рік після ІІ у хворих ОГ стосувалось не лише величини середнього балу за ІБ, а і розподілу за категоріями показників функціонального відновлення (табл. 4).

Таблиця 4 – Розподіл хворих за категоріями показників функціонального відновлення за ІБ в групах в динаміці післяінсультного періоду

Група	Термін, місяців	Всього n	Мінімальне обмеження		Помірна та тяжка інвалідизація		P
			n	%	n	%	
ОГ	1	35	7	20,0	28	52,0	0,517
ГП		70	18	25,7	80	74,3	
ОГ	6	34	12	35,3	22	64,7	0,766
ГП		68	22	32,4	46	67,6	
ОГ	12	32	22	68,8	10	31,3	0,017
ГП		65	28	43,1	37	56,9	

Так, через рік після перенесеного ІІ мінімальне обмеження функціонального відновлення мали 68,8 % (n=22) хворих, яким проводилась противірусна терапія в комплексі із традиційною вторинною профілактикою проти 43,1 % (n=28) хворих, яким проводилась лише традиційна вторинна профілактика, $p=0,017$.

Протягом трьох років спостереження в ОГ повторний ІІ відбувся у чотирьох хворих. Трирічна кумулятивна частота рецидиву ІІ в ОГ склала 12,5 %. В ГП повторний ІІ відбувся у 12 пацієнтів, трирічна кумулятивна частота рецидивів в цій групі становила 17,4 %. У разі застосування противірусної терапії в комплексній профілактиці повторних судинних подій у хворих ОГ трирічна частота рецидивів інсульту була нижче ніж у ГП, але відмінності не набували статистичної значимості, $p=0,497$ (рис. 2).

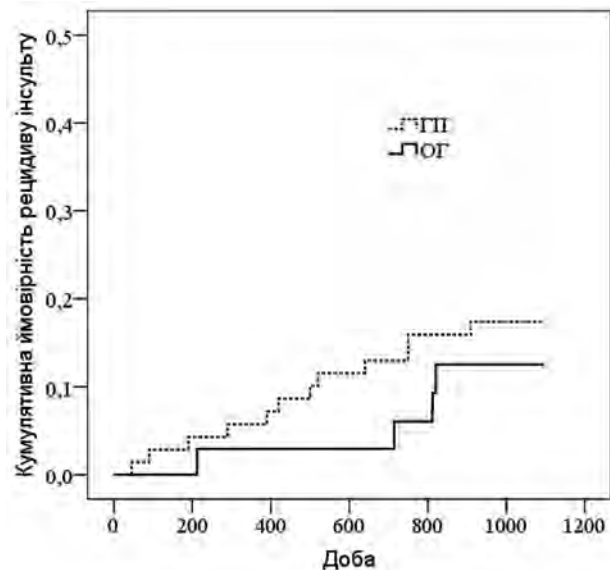


Рис. 2. Кумулятивна трирічна частота рецидивів інсульту в групах дослідження

Кореляційний аналіз показав, що у хворих, які не отримували противірусну терапію, трирічний рецидив інсульту помірно достовірно корелював із наявністю вірусів HSV1 ($r=0,226$, $p=0,029$), CMV ($r=0,285$, $p=0,017$), VFlu ($r=0,242$, $p=0,045$), EBV ($r=0,266$, $p=0,026$), HHV6 ($r=0,232$, $p=0,049$). Водночас, у хворих ОГ жоден з вірусів не корелював з рецидивом інсульту за виключенням VFlu ($r=0,377$, $p=0,048$).

Було встановлено, що ефективність запропонованого профілактичного лікування залежала від вірусного навантаження у хворого. У разі персистенції одного або двох типів герпесвірусів у хворого значимих відмінностей у трирічній частоті рецидивів між ОГ та ГП не спостерігалось. Водночас, за наявності трьох та більше типів герпесвірусів запропонована терапія забезпечувала суттєво менший відсоток рецидивів ІІ, порівняно із хворими, які не отримували противірусної терапії 11,1 % проти 49,8 %, $p=0,042$ (рис. 3).

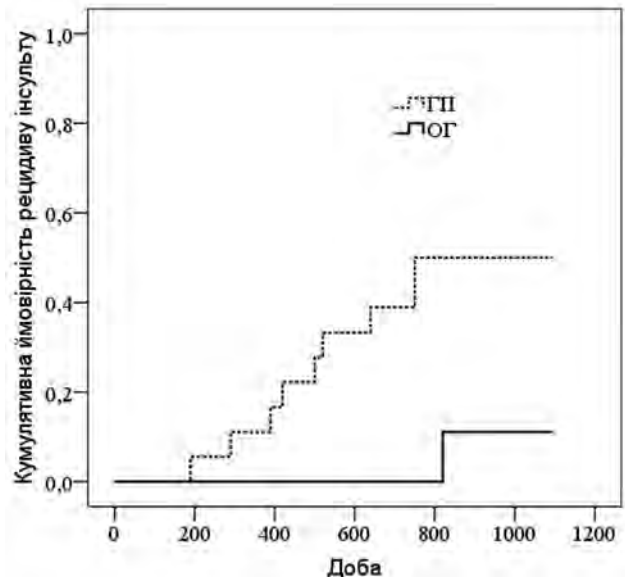


Рис. 3. Кумулятивна трирічна частота рецидивів інсульту в групах дослідження за наявності у хворих трьох і більше герпесвірусів

Сучасна постінсультна реабілітаційна терапія та вторинна профілактика гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) базуються на невілованні впливі ФР. Роль вірусної інфекції як предиктора незадовільних наслідків інсульту та чинника ризику рецидивів залишається дискусійною, і поки не знайшла відображення в сучасних протоколах менеджменту післяінсультного періоду у вигляді універсальних рекомендацій щодо призначень противірусної терапії. Отримані дані свідчать про доцільність застосування противірусної терапії на етапах відновлення у хворих, з підтвердженою ПЛР маніфестною вірусною інфекцією, з урахуванням сезонних загострень і повністю співпада-

ють із поглядом на це питання наших зарубіжних колег. Профілактику повторного ІІ, яка мала б починатися якомога скоріше після розвитку першого або ТІА, F. Rincon та R. L. Sacco (2008) вважають найбільш актуальною у цієї групи пацієнтів [20]. При цьому, як підкреслювали D. G. Nascimben та J. D. Spence (2007), комплексна профілактика дозволяла знизити ризик розвитку повторного ІІ майже на 80 %, попередивши таким чином 4 з 5 ймовірних катастроф [21].

Разом з тим, як у вітчизняній, так і у світовій літературі, існує недолік систематизованих даних щодо проблеми противірусної терапії пацієнтів з ГПМК, хоча доведено, що інфекційно-запальні ускладнення є важливим патогенетичним чинником їх несприятливих і тяжких наслідків [22, 23].

M. S. Elkind та співавт. (2016) вважають, що противірусні препарати, такі як ацикловір, можуть відігравати відповідну роль у профілактиці повторного ІІ в дитячому віці, якщо підтверджені їх причинно-наслідкові зв'язки [24].

Призначення ацикловіру на додаток до традиційної реабілітаційної терапії та вторинної профілактики дозволило поліпшити відновлення неврологічних функцій та знизити трирічну частоту рецидивів, особливо у хворих з наявністю трьох і більше герпесвірусних типів.

Виявлена достовірна кореляція, між рецидивом ІІ та наявністю РНК VFlu (за відсутності кореляції між рецидивом інсульту та герпесвірусами) у разі використання противірусної терапії, свідчить

про важливість досліджень щодо сезонної вакцинації проти VFlu в аспекті покращення ефективності вторинної профілактики у хворих групи ризику.

Висновки

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

Перспективи подальших досліджень. У доступній літературі виявлені поодинокі дані щодо використання противірусних препаратів при лікуванні хворих на ТІА/ІІ. Відповідно, сучасний підхід до лікування ГПМК має бути переглянутий. Паралельно з існуючими заходами, направленими на рятування життя хворих в гострому періоді захворювань, лікарі повинні мати уявлення про можливе розширення погляду на їхнє лікування і профілактику. Впевнені, що сучасний підхід до лікування ГПМК має бути комплексним.

References

1. Redfors P, Jood K, Holmegaard L, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Stroke subtype predicts outcome in young and middle-aged stroke sufferers. *Acta Neurol Scand.* 2012; 126: 329-335. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01653
2. Allen NB, Holford TR, Bracken MB, Goldstein LB, Howard G, Wang Y, et al. Trends in one-year recurrent ischemic stroke among the elderly in the USA: 1994-2002. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 30: 525-32. doi: 10.1159/000319028
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al.; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Jan 26; 133(4): e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
4. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD; South London Stroke Register. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke.* 2003 Jun; 34(6): 1457-63. doi: 10.1161/01.STR.0000072985.24967.7F
5. Clery A, Bhalla A, Bisquera A, Skolarus LE, Marshall I, McKevitt C, et al. Long-term trends in stroke survivors discharged to care homes: The South London Stroke Register. *Stroke.* 2020 Jan; 51(1): 179-85. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026618
6. Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, Bhalla A, Douiri A. Risk and secondary prevention of stroke recurrence: A Population-Base Cohort Study. *Stroke.* 2020 Aug; 51(8): 2435-44. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028992
7. Buenaflor FGB, Navarro JC, Lara KJA, Venketasubramanian N. Recurrence Rate of Ischemic Stroke: A Single Center Experience. *Austin J Cerebrovasc Dis Stroke.* 2017; 4(2): 1057.
8. Lee BI, Nam HS, Heo JH, Kim DI; Yonsei Stroke Team. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. *Cerebrovasc Dis.* 2001; 12(3): 145-51. doi: 10.1159/000047697
9. Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology.* 2010; 74: 588-93. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c7776

10. Forbes ID, Harriet J, Williamson E, Breuer J, Brown MM, Langan SM, et al. Association of herpesviruses and stroke: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Nov 21; 13(11): e0206163. doi: 10.1371/journal.pone.0206163
11. Turchyna NS, Cherenko TM. Ryzkyk tryrichnoho retsydyvu ishemichnoho insultu ta yoho nezalezni predyktory u khvorykh z pidtverdzhenoio manifestnoio virusnoio infektsiieiu [The risk of three-year recurrence of ischemic stroke and its undesirable predictors in patients with confirmed overt viral infection]. *Ukr nevrolog zhurn*. 2020; (3): 15-22. [Ukrainian]
12. Odderson IR. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1999; 10(4): 787-800.
13. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md state Med J*. 1965 Feb; 14: 61-5.
14. Turchyna NS, Cherenko TM, Trepet LN, Rebalko SL, Starosyla DB. Chastota vyavleniya pidtverdzhenoio manifestnoio virusnoio infektsiieiu u khvorykh z ishemichnum insultom v zalezhnosti vid sezonu roku [Effectiveness of Antiviral Therapy in the Secondary Prevention of the Ischemic Stroke on the Background of Viral Infection Manifestation]. *Medical science of Ukraine*. 2020; 16(4): 10-16. doi: 10.32345/2664-4738.4.2020.02
15. Jönsson AC, Delavaran H, Lökvist H, Baturova M, Iwarsson S, Ståhl A, et al. Secondary prevention and lifestyle indices after stroke in a long-term perspective. *Acta Neurol Scand*. 2018 Sep; 138(3): 227-34. doi: 10.1111/ane.12944
16. John S, Katzan I. Recurrent stroke while on antiplatelet therapy. *Neurol Clin*. 2015 May; 33(2): 475-89. doi: 10.1016/j.ncl.2014.12.007
17. Gorelick PB. Prevention of stroke recurrence. *Int Psychogeriatr*. 2003; 15(Suppl 1): 167-71. doi: 10.1017/S1041610203009141
18. Bursztyjn M. Vascular events after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17; 352(11): 1151-3. doi: 10.1056/NEJM200503173521120
19. Grau AJ. Role of anti-infective strategies in the prevention of stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2005 Jul; 7(3): 187-95. doi: 10.1007/s11936-005-0047-6
20. Rincon F, Sacco RL. Secondary stroke prevention. *J Cardiovasc Nurs*. 2008 Jan-Feb; 23(1): 34-41.
21. Hackam DG, Spence JD. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. *Stroke*. 2007 Jun; 38(6): 1881-5.
22. Miller EC, Elkind MS. Infection and stroke: an update on recent progress. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Jan; 16(1): 2. doi: 10.1007/s11910-015-0602-9
23. Huang HI, Shih SR. Neurotropic enterovirus infections in the central nervous system. *Viruses*. 2015 Nov 24; 7(11): 6051-66. doi: 10.3390/v7112920
24. Elkind MS, Hills NK, Glaser CA, Lo WD, Amlie-Lefond C, Dlamini N, et al. Herpesvirus infections and childhood arterial ischemic stroke: results of the VIPS study. *Circulation*. 2016 Feb 23; 133(8): 732-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018595

УДК 616.831-005.4-084:615.281.8:578.825.1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ МАНИФЕСТАЦИИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Турчина Н. С., Черенько Т. М.

Резюме. Повторный инсульт остаётся ключевой проблемой мирового здравоохранения. Было установлено, большую трёхгодовую частоту рецидивов инсульта у больных с выявленным геномом вирусов герпетической группы, и наличием в крови геномов не менее 2-х типов вирусов. Эти исследования указывают на необходимость изучения роли противовирусной терапии для улучшения реабилитации и вторичной профилактики инсульта у больных с персистенцией вирусной инфекции.

Цель работы – оценить эффективность противовирусной терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта на фоне манифестной вирусной инфекции.

В исследование было включено 105 больных с среднетяжёлым и тяжёлым ишемическим инсультом с вирусной манифестацией, подтверждённой выявленной ДНК вирусов герпетической группы (HSV1, HSV2, EBV, CMV, HHV6) и РНК вируса гриппа. Больные, которым на фоне традиционной терапии дополнительно были назначены противовирусные препараты составили основную группу (n= 35). Пациенты, которые получали только традиционную, рекомендованную современным протоколом лечения ишемического инсульта терапию и средства вторичной профилактики инсульта вошли в группу сравнения (n= 70).

Было установлено, что эффективность предложенного профилактического лечения зависела от вирусной нагрузки у больных. При наличии трёх и более типов вирусов предложенная терапия обеспечивала существенно меньший процент рецидивов И, по сравнению с больными, которые не получали противовирусной терапии 11,1 % против 49,8 %, p=0,042.

Использование ацикловира в комплексной реабилитационной терапии и вторичной профилактике инсульта у больных с манифестной вирусной инфекцией обеспечивало через 1 год повышение среднего бала индекса Бартель, $p = 0,017$. В случае использования противовирусной терапии в комплексной профилактике повторных сосудистых острых событий у больных с манифестной вирусной инфекцией трёхгодичная частота рецидивов инсульта снижается, ($p = 0,042$).

Ключевые слова: ишемический инсульт, рецидивы, герпесвирусы, вирус гриппа, вторичная профилактика, противовирусная терапия.

UDC 616.831-005.4-084:615.281.8:578.825.1

Effectiveness of Antiviral Therapy in the Secondary Prevention of the Ischemic Stroke on the Background of Viral Infection Manifestation
Turchina N., Cherenko T.

Abstract. Recurrent stroke remains the key health issue in the world. A higher three-year recurrence rate of stroke in patients with persistence of the genome of herpes viruses, and with presence in the blood of the genome of at least 2 types of viruses was identified. These investigations demonstrate the importance of further research into the role of antiviral therapy in improving the rehabilitation and secondary prevention of stroke in patients with persistent viral infection

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of antiviral therapy in the secondary ischemic stroke prevention on the viral infection manifestation background.

Material and methods. The study included 105 patients with moderate to severe ischemic stroke with a viral manifestation confirmed by the detection of herpes virus's DNA (HSV1, HSV2, EBV, CMV, HHV6) and Flu RNA. Patients who were additionally prescribed antiviral drugs on the background of traditional therapy were in the main group ($n = 35$). Patients who received only traditional, recommended by the modern stroke treatment guidelines, therapy and secondary stroke prevention measures were included in the comparison group ($n = 70$).

Results and discussion. We found that the effectiveness of the proposed preventive treatment depended on the viral load of the patient. In the presence of three or more types of viruses, the proposed therapy provided a significantly lower ischemic stroke recurrence rate, compared to the patients who did not receive antiviral therapy 11.1% vs. 49.8%, $p = 0.042$.

Prevention of recurrent ischemic stroke, which should have started as soon as possible after the development of the first stroke or transient ischemic attack occurrence, F. Rincon and R. L. Sacco (2008) consider the most relevant in this group of patients. Herewith, as emphasized by D. G. Hackam and J. D. Spence (2007), comprehensive prevention has reduced the risk of recurrent ischemic stroke by almost 80%, thus preventing 4 out of 5 possible disorders.

However, both native and world literature still has a lack of systematic data of the problem of antiviral therapy using in patients with acute disorders of cerebral circulation, although it has been proven that infectious and inflammatory complications are an important pathogenetic factor of its unfavorable and severe outcome.

M. S. Elkind et al. (2016) consider that antiviral drugs such as acyclovir may play an appropriate role in the prevention of recurrent ischemic stroke in children if their causal relation is confirmed.

Conclusion. The use of acyclovir in complex rehabilitation therapy and secondary stroke prevention in patients with viral infection manifestation provided an increase in the average score of Bartel index after 1 year, $p = 0.017$. In the case of antiviral therapy using in the complex prevention of recurrent vascular events in patients with viral infection manifestation, the three-year recurrence rate of stroke is lower ($p = 0.042$).

Keywords: ischemic stroke, recurrences, viruses, secondary prevention, antiviral therapy.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 15.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування