

**К.Д. Чичирельо-
Константинович,
Л.В. Мороз,
Т.В. Константинович,
А.В. Демчук**

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ПЕРСИСТЕНЦІЇ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
кафедра пропедевтики внутрішньої медицини
(зав. – д. мед. н., проф. Ю. М. Мостовой)
вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya
Propaedeutics department of internal medicine
Pirogova str., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine
e-mail: konstantinovichk@yahoo.com

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, цитомегаловірусна персистенція, імуносупресія, PORT
Key words: community-acquired pneumonia, cytomegalovirus pneumonia, immunosuppression, PORT

Реферат. Иммунологические аспекты цитомегаловирусной персистенции при негоспитальной пневмонии у больных молодого возраста. Чичирельо-Константинович К.Д., Мороз Л.В., Константинович Т.В., Демчук А.В. Проблема коморбидных заболеваний и их взаимноотягощающие влияние вследствие прогрессирующей иммуносупрессии занимает важное место в структуре заболеваемости среди молодого населения. В процессе изучения коморбидных патологий респираторной системы с последующим изменением иммунореактивности этот факт часто рассматривается как результат уже существующего иммунодефицита. Наше исследование имело цель изучить особенности изменений иммунореактивности среди молодых пациентов с негоспитальной пневмонией при сопутствующей цитомегаловирусной персистенции. Полученные данные показали высокий уровень распространенности цитомегаловирусной персистенции, которая достоверно увеличивает степень клеточно-гуморальной иммуносупрессии у больных негоспитальной пневмонией. Такое влияние на состояние иммунитета ассоциируется с более тяжелым течением негоспитальной пневмонии по шкале PORT.

Abstract. Immunological aspects of cytomegalovirus infection in community-acquired pneumonia among young adults. Chichirelo-Konstantynovych K.D., Moroz L.V., Konstantynovych T.V., Demchuk A.V. The problem of comorbidities and mutual influence due to progressive immunological suppression occupies an important place in the morbidity structure among young population. This fact is usually considered to be a result of existent immunodeficiency in the process of studying respiratory comorbidities with subsequent chances of immunological reactivities. The purpose of our research is to investigate the features of immunological reactivity changes among young patients with community-acquired pneumonia and cytomegaloviral persistence. Received data showed a high level of cytomegaloviral persistence prevalence which increases the levels of cellular and humor immunodeficiency in patients with community-acquired pneumonia. Such influence on the immunity state is associated with the worse clinical course of CAP according to PORT-scale.

Дедалі частіше перебіг негоспітальної пневмонії (НП) асоціюється не лише з власне етіологічним причинним фактором (бактеріями, вірусами, паразитами), а і з коморбідними персистуючими захворюваннями (в тому числі й інфекційного походження). Такий взаємозв'язок пояснюється можливістю імунодепресивного впливу тривалої персистенції (найбільш вивченим є вірусологічний генез), яка результуватиме не лише у вторинному імунodefіциті, але й тяжчому в клінічному розумінні перебігу захворювань на тлі цієї персистенції [5]. З точки зору епідеміологічних аспектів, ця гіпотеза набуває особливого значення при розгляді тяжкості перебігу НП в осіб молодого віку (за класи-

фікацією ВООЗ, 18-44 роки). Статистично значуще превальювання показників захворюваності, смертності, наявності ускладнень серед молодого працездатного імунокомпетентного населення вказує не лише на значну демографічну та економічну кризу, а й ставить у глухий кут пульмонологів, інфекціоністів, імунологів. Безумовно, ця проблема підштовхує до ретельного наукового пошуку провокуючих імунних факторів несприятливого впливу НП в осіб молодого віку з метою оптимізації діагностичного та лікувального підходу, а також розробки профілактичних заходів при НП.

Як було зазначено вище, на сучасному етапі розвитку медичної науки в якості латентних

імунодепресивних факторів потужно вивчаються вірусні агенти. Наразі доведена патогенетична роль імунологічного характеру вірусів гострих респіраторних інфекцій (грип, парагрип, респіраторно-синцитіальна інфекція), герпетичних інфекцій (цитомегаловірус, Епштейн-Барр вірус [3]). Однак ці вірусні патогени вивчалися як предиктори імуносупресії в пацієнтів з існуючим імуносупресивним підґрунтям (тривалі хронічні захворювання, вроджені імунодефіцити, ВІЛ-інфекція) [6]. За такої умови роль вірусної інфекції в ускладненні перебігу супутніх захворювань не викликає жодних сумнівів, адже виникаючи на тлі імуносупресії, вона її лише поглиблює за рахунок власної патогенетичної трансформації [7]. Імунокомпетентна когорта пацієнтів без хронічної імунодепресивної патології «висковзує» від уваги клініцистів, а тому і не підлягає специфічному імунологічному обстеженню.

Саме тому ми вирішили дослідити вплив цитомегаловірусної латентної інфекції (ЦМВІ) на імунний статус (ІС) пацієнтів молодого віку з НП без наявної імуносупресивної патології.

Мета – встановити особливості ІС за ЦМВІ у хворих на НП молодого віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Згідно з поставленою в роботі метою, було обстежено 105 хворих на НП (51 (48,6%) чоловік та 54 (51,4%) жінки), що лікувались стаціонарно в пульмонологічному відділенні міської клінічної лікарні № 1 м. Вінниці протягом 2015-2017 рр. Середній вік обстежених по групі становив $34,1 \pm 0,8$ року. Пацієнти з НП обстежувались та лікувались згідно із сучасними діючими нормативними документами по курації цього контингенту хворих [4].

Наявність ЦМВІ-персистенції підтверджувалась позитивним виявленням CMV IgG у сироватці крові респондентів з подальшим визначенням її давності (на підставі визначення ступеня авідності антитіл) [1, 2].

Оцінка імунологічного статусу включала дослідження клітинного (імуно-регуляторний індекс (ІРІ), CD3, CD4, CD8, CD22) та гуморального (секреторні IgA, IgM, IgG) імунітету та інтерпретувалась на підставі їх кількісного вмісту в грамах на літр та у відсотках (%) у сироватці крові.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано на персональному комп'ютері за допомогою пакета статистичних програм SPSS 12.0 для Windows (Grand Pack, Serial Number 9593869). Використано параметричний тест Ст'юдента для порівняння двох незалежних вибірок та одно-

мірний дисперсійний аналіз ANOVA для порівняння більше як 2 незалежних вибірок, а також виконано описову статистику.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл пацієнтів з НП за ЦМВІ-статусом виявив статистично високу поширеність персистенції в цій когорті респондентів ($p=0,003$; $\chi^2=8,685$; $r=-0,228$). ЦМВІ-позитивні респонденти характеризувались переважно високим ступенем авідності персистенції, що свідчить про тривалу персистенцію ЦМВІ, а отже, можливість її значного імуносупресивного впливу (рис.1). Під авідністю розуміється ступінь зв'язку в системі антиген-антитіло. Низька авідність ($\leq 40\%$) свідчить про нетривалий перебіг ЦМВІ. Середній ступінь авідності (40-60%) відзначається при реконвалесценції. Висока авідність ($\geq 60\%$) – ознака тривало персистуючої ЦМВІ.

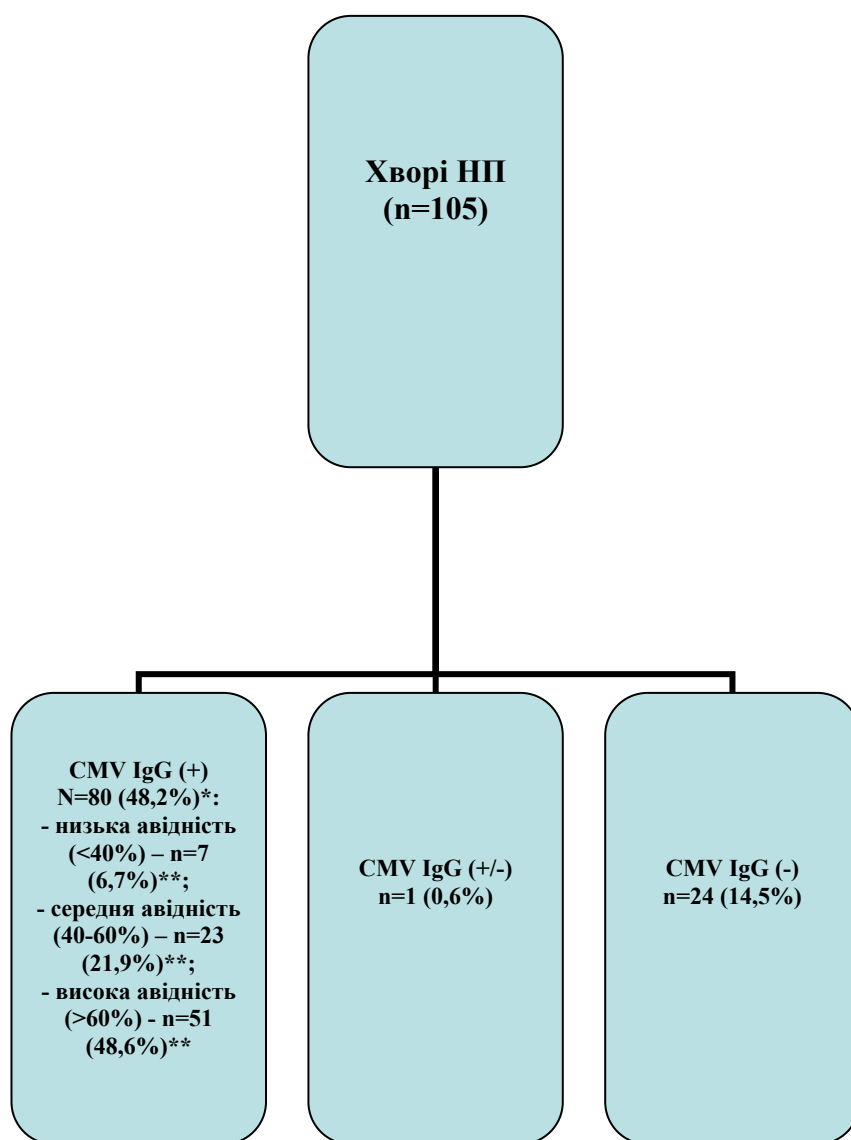
Розподілення поширеності показника персистенції ЦМВІ-інфекції у хворих на НП залежно від класу ризику пневмонії за шкалою PORT виявило максимально вірогідне ($p<0,0001$) наростання класу тяжкості НП відповідно до появи анамнестичних протицитомегаловірусних антитіл (табл. 1).

Отже, виявлені особливості дають підстави судити про вплив ЦМВІ-персистенції ймовірно через певні імуносупресивні зміни на появу, а в подальшому і на перебіг НП серед хворих молодого віку.

Тому наступний етап наукового пошуку було спрямовано на дослідження особливостей імунологічної реактивності хворих на НП та її зміни відповідно до наявності ЦМВІ-персистенції. Оцінюючи залежність напруженості імунної системи за середніми значеннями показників ІС від давності ЦМВІ-персистенції, ми виявили серед хворих на НП достовірно вищий відсотковий вміст CD3 ($p<0,0001$) та CD4 ($p=0,001$) у пацієнтів з високим ступенем авідності порівняно з тими, які мали середній або низький рівень авідності. Також нами виявлено порівняно нижче відсоткове значення CD8 у пацієнтів з високою авідністю, що становило $21,157 \pm 0,854\%$ проти $21,304 \pm 1,324\%$ у хворих з середнім ступенем авідності та $22,286 \pm 3,006\%$ – з легким ступенем авідності ($p=0,001$). Серед чоловіків при появі CMV IgG спостерігається вірогідне зниження показників ІС: CD3 ($p<0,0001$) – $45,0184 \pm 1,658\%$ проти $58,077 \pm 1,517\%$, CD4 ($p<0,0001$) – $25,316 \pm 0,890\%$ проти $32,615 \pm 1,591\%$, CD8 ($p=0,002$) – $20,947 \pm 1,028\%$ проти $27,154 \pm 1,270\%$. Також серед хворих НП чоловічої статі з ЦМВІ-сероконверсією мала місце тенденція до зниження середніх абсолютних значень CD3 ($p=0,058$) з

1,162±0,143 г/л до 0,896±0,064 г/л, CD8 (p=0,057) з 0,563±0,053 г/л до 0,423±0,038 г/л та лейкоцитів (p=0,077) з 7,262±0,708 г/л до 5,911±0,365 г/л. Подібні відмінності знайдено й серед хворих на НП жіночої статі, оскільки середні відсоткові значення вірогідно нижчі у ЦМВ-позитивних респонденток: CD3 – 47,349±1,565% проти 57,727±2,394% у ЦМВ-негативних (p=0,003),

вміст CD4 (p=0,011) становив 27,209±1,069% проти 33,364±1,983% у пацієнток без ЦМВ-персистенції та CD8 (p=0,009) при наявній персистенції становив 21,605±0,953% проти 27,000±1,168%. З нашої точки зору, виявлені особливості свідчать на користь імуносупресивної дії ЦМВ-персистенції, яка може погіршувати перебіг НП.



Примітки: * – p=0,003; $\chi^2=8,685$; $r=-0,228$ – порівняно з кількістю пацієнтів без ЦМВІ-персистенції, ** – p=0,007- ймовірність похибки між групами порівняння.

Рис. 1. Розподіл хворих на НП згідно з ЦМВІ-статусом та її тривалістю (за рівнем звідності анамнестичних антитіл)

У подальшому усіх респондентів було умовно розподілено за класами змін ІС. Так, до групи А, яка передбачала відсутність змін ІС, увійшов 21 (20,0%) хворий на НП. 25 (23,8%) хворих на НП характеризувались переважно змінами гуморальної ланки імунітету ($\geq 50\%$ показників ІС) і були

віднесені до групи В. У респондентів групи С (23 (21,9%) хворих) переважали зміни по гуморальному типу (імуносупресія по $\geq 50\%$ секреторних імуноглобулінів). Хворі на НП, які увійшли до групи D (36 (34%) осіб), мали змішаний клітинно-гуморальний тип імуносупресії. Таким чином,

серед хворих на НП частка пацієнтів з вираженими імунологічними змінами становила 80,0% ($p=0,012$; $\chi^2=7,096$). Результати, представлені в таблиці 2, вказують на переважання змін

ІС по клітинному та змішаному типу імуносупресії серед ЦМВІ-позитивних осіб з тривалим ЦМВІ-персистуванням.

Таблиця 1

Показники поширеності персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП на підставі аналізу вмісту IgG залежно від тяжкості перебігу НП за шкалою PORT

Показник персистенції ЦМВІ	Тяжкість перебігу НП згідно з класом шкали PORT								Усього (n=105)	
	I клас ризику (n=19)		II клас ризику (n=46)		III клас ризику (n=31)		IV клас ризику (n=9)			
	АЧ	%	АЧ	%	АЧ	%	АЧ	%	АЧ	%
- Наявність IgG CMV (тест позитивний)	5	4,8	38	36,2	28	26,7	9	8,6	80	76,2
- Відсутність IgG CMV (тест негативний)	14	13,3	8	7,6	3	2,9	-	-	25	23,8

П р и м і т к и : * – для хворих НП: $\chi^2=33,323$, г (Спірмена)=0,472, $p<0,0001$.

Враховуючи вищезазначені виявлені особливості, ми вирішили доцільним пов'язати зміни ІС хворих на НП з класом ризиків летальних наслідків та прогнозу перебігу НП. Вірогідно значущо нижчими виявились середні відсоткові значення показників CD3 ($p=0,007$), CD4 ($p=0,015$) та CD8 ($p=0,042$) у пацієнтів з II класом ризику та CD8 ($p=0,015$) у пацієнтів з I класом ризику порівняно з ЦМВ-негативними. З високим ступенем достовірності ($p<0,0001$) відзначались серед ЦМВ-позитивних хворих зниження середніх відсоткових значень CD3, CD4 відповідно до наростання класу ризику летальних наслідків. Нами також було відмічено, що абсолютне значення лімфоцитів ($p=0,006$) та відсоткове значення CD8 ($p=0,011$) також були нижчими у ЦМВ-позитивних хворих на НП з III і

IV класами за шкалою PORT порівняно з тими, хто мав більш легкий прогностичний перебіг НП відповідно до цієї шкали. Серед пацієнтів без ЦМВ-персистенції подібна картина спостерігалась по абсолютному показнику CD22: у пацієнтів з I класом ризику він становив $0,44\pm 0,04$ г/л проти $0,27\pm 0,08$ г/л у пацієнтів з III класом ризику. Виявлені дані свідчать, що пацієнти з ЦМВ-персистенцією суттєво відрізняються від ЦМВ-негативних осіб за показниками ІС. Крім того, тяжкість НП у ЦМВ-позитивних респондентів прямо залежить від напруженості й реактивності імунітету. Тому, якщо пацієнти із CMV IgG (+) характеризуються за показниками ІС гіпореактивним синдромом, вони матимуть гірший у клінічному розумінні перебіг НП, який пропорційно відповідатиме рівню імуносупресії.

Таблиця 2

Розподіл хворих на НП згідно з ЦМВІ-персистенцією та ступенем її тривалості

Групи респондентів згідно наявності або відсутності з ЦМВІ-персистенції та ступенем авідності антитіл	Тип імунологічних змін								χ^2	p
	тип А		тип В		тип С		тип D			
	АЧ	%	АЧ	%	АЧ	%	АЧ	%		
Хворі на НП (n=105)									27,193	<0,0001
- CMV IgG(-)	13	12,4	4	3,8	6	5,7	1	1,0		
- CMV IgG(+)	8	7,6	21	20,0	17	16,2	35	33,3		
Хворі на НП (n=105)									31,571	<0,0001
- низький (до 40%)	-	-	3	2,9	-	-	4	3,8		
- середній (40-60%)	1	1,0	6	5,7	5	4,8	11	10,5		
- високий (>60%)	7	6,7	12	11,4	12	11,4	20	19,0		

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з НП молодого віку за відсутності ясного діагностованого імунодепресивного синдрому характеризуються низкою змін ІС як за відокремленими клітинним і гуморальним типом, так і за мікс-варіантом.

2. ЦМВІ-персистенція відмічається у 80,0% обстежених і характеризується переважно високим ступенем авідності (довготривалим перебігом), що може свідчити про обтяжливий вплив на перебіг НП.

3. Імунологічна супресія є більш вираженою серед ЦМВ-позитивних хворих на НП молодого віку.

4. ЦМВІ-персистенція завдяки імуносупресивній патогенетичній трансформації здатна впливати на прогноз НП шляхом підвищення класу ризику летальних наслідків за шкалою PORT.

5. Перспективним є використання виявлених особливостей впливу ЦМВІ-персистенції на ІС пацієнтів молодого віку із НП для удосконалення діагностики та лікування хворих з цією патологією, включаючи імунодіагностику та імунотерапію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лабораторная диагностика инфекционных болезней: Справочник / под ред. В.И. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина. – Москва: Изд-во БИНОМ, 2014. – С. 113-119.

2. Мельник А.А. Клинические лабораторные тесты для практической медицины, их интерпретация / А.А. Мельник. – Киев: Книга-плюс, 2011. – 288 с.

3. Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія: метод. посіб. / Ю.І. Фещенко [та ін.]. – Київ, 2013. – 122 с.

4. Характеристика параметрів імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією: особливості впливу персистуючої цитомегаловірусної інфек-

ції / Л.В. Мороз, К.Д. Чічірельо-Константинович, Т.В. Константинович, О.Б. Бондарчук // Вісник Вінниць. нац. мед. ун-ту. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 423-428.

5. Chichirello-Konstantinovich K. Peculiarities of Immune Status among Young Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) during Cytomegaloviral Persistence (CMVP) / K. Chichirello-Konstantinovich, T. Konstantynovych, L. Moroz // Eur. Resp. J. – 2017. – Vol. 50, Suppl 61. - PA987. doi: 10.1183/1393003.PA987

6. CMV Pneumonia in HIV-Infected Ventilated Infants / P. Goussard [et al.] // Pediat. Pulmonol. – 2010. – Vol. 45, N 7. – P. 650-655.

7. Reeves M. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation / M. Reeves, J. Sinclair // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 2008. - Vol. 325. - P. 297-313.

REFERENCES

1. Pokrovkiy VI, Tvorohova MH, Shypulin HA. [Laboratory diagnostics of infectious diseases]. Publishing house BINOM. 2013;648. Russian.

2. Melnik AA. [Clinical laboratory tests for practical medicine, their interpretation]. Kyiv, Kniga-plyus. 2011;288. Russian.

3. Moroz LV, Chichirello-Konstantinovich KD, Konstantynovych TV, Bondarchuk OB. [Characteristics of immunological status of patients with community-acquired pneumonia: the features of cytomegaloviral persistence]. Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu. 2015;19(2):423-8. Ukrainian.

4. Feshchenko YuI, Holubovska OA, Goncharov KA. [Community-acquired and nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification,

diagnostics, antibiotic therapy]. Metodychnyi posibnyk. 2014;122. Ukrainian.

5. Chichirello-Konstantinovich K, Konstantynovych T, Moroz L. Peculiarities of Immune Status among Young Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) during Cytomegaloviral Persistence (CMVP). European Respiratory Journal. 2017;50(suppl 61):PA987. doi: 10.1183/1393003.PA987

6. Goussard P, Kling S, Gie R, Nel E, Heyns L, Rossouw G, & Janson J. CMV pneumonia in HIV-infected ventilated infants. Pediatric Pulmonology. 2010;45(7):650-5. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21228>

7. Reeves M, Sinclair J. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2008;325:297-313.

