

Імунореактивність хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку при цитомегаловірусній персистенції

Л. В. Мороз, К. Д. Чічирельо-Константинович, Т. В. Константинович, В. М. Дудник

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Ключові слова:

негоспітальна пневмонія, молодий вік, цитомегаловірусна інфекція, клітинна імуносупресія, гуморальна імуносупресія, PORT.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 768–774

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.6.146575

E-mail:

konstantinovichk@yahoo.com

Описано ключові та базові імунологічні зміни в пацієнтів із негоспітальною пневмонією (НП) за наявності персистуючої цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ), здійснено порівняльний аналіз із контрольною групою практично здорових осіб і респондентів без ЦМВІ. Дані дослідження використані для оптимізації діагностичного підходу з боку імунології в імунологічно нескомпрометованих пацієнтів молодого працездатного віку та прогнозування перебігу НП (за класом ризику летальних наслідків за шкалою PORT) відповідно до наявності, тривалості ЦМВІ-латенції.

Мета роботи – визначити характерні клітинні й гуморальні зміни імунної реактивності в пацієнтів із НП за наявності ЦМВІ та дослідити їхній вплив на перебіг і прогноз НП.

Матеріали та методи. Обстежили 105 пацієнтів із НП (51 (48,6 %) чоловік і 54 (51,4 %) жінки), а також 61 практично здорову особу (26 (42,6 %) чоловіків, 35 (57,4 %) жінок) як контроль згідно з регламентованими клінічними, лабораторними та інструментальними нормативами МОЗ України. Усім респондентам паралельно виконали обстеження на маркери ЦМВІ-персистенції (CMV IgM, CMV IgG, CMV IgG-авідність) та імунограму з дослідженням клітинного (CD3, CD4, CD8, CD22) та гуморального (IgA, IgM, IgG) імунітету.

Результати. ЦМВІ-персистенція вірогідно превалювала ($p = 0,003$) серед хворих на НП (80 – 48,2 %) порівняно з часткою практично здорових осіб (34 – 20,5 %) та характеризувалась переважно (у 51 (48,6 %) пацієнта, $p = 0,007$) високим ступенем авідності CMV IgG. Відсотковий міст CD22 вірогідно зростав із віком в основній групі ($\chi^2 = 8,479$; $p = 0,037$) і дорівнював $15,50 \pm 7,19$ % серед осіб віком 18–20 років проти $22,07 \pm 6,06$ % у віковій групі 30–39 років. Респонденти контрольної групи характеризувались зниженням відсоткового вмісту CD4 відповідно до збільшення віку ($\chi^2 = 8,585$; $p = 0,037$). Основна група вірогідно відрізняється від групи практично здорових осіб більшою часткою пацієнтів зі зниженим вмістом CD4 ($p = 0,032$), IgA ($p = 0,005$), IgM ($p = 0,018$), IgG ($p = 0,009$). Вірогідно значущим було зниження середніх абсолютних і відносних значень кількісних показників CD3, CD4, CD8 відповідно до збільшення класу ризику летальних наслідків НП за шкалою PORT ($p < 0,0001$). Серед хворих на НП вірогідно вищий вміст CD3 ($47,353 \pm 1,503$ %) та CD4 ($27,137 \pm 0,992$ %) в пацієнтів із високим ступенем авідності порівняно з тими, які мали середній ($46,174 \pm 2,044$ % та $25,696 \pm 0,944$ % відповідно) або низький рівень авідності ($39,429 \pm 1,730$ % та $22,429 \pm 1,837$ % відповідно) ($p < 0,0001$). Вміст лімфоцитів, CD4, CD8 вірогідно нижчий у ЦМВ-позитивних хворих, а їх дефіцит збільшувався пропорційно класу летальних наслідків для хворих на НП.

Висновки. ЦМВ-позитивні хворі НП статистично значущо відрізняються за імунологічною реактивністю від ЦМВ-негативних респондентів і від практично здорових осіб ($p < 0,05$). Прогресія клітинної (лімфоцити, CD3, CD4, CD8, CD22) та гуморальної (IgA, IgM, IgG) імуносупресії зростає відповідно до тривалості ЦМВІ-персистенції (за рівнем авідності) та класу важкості НП за шкалою PORT.

Ключевые слова:

негоспитальная пневмония, молодой возраст, цитомегаловирусная инфекция, клеточная иммуносупрессия, гуморальная иммуносупрессия, PORT.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 768–774

Иммунореактивность больных негоспитальной пневмонией молодого возраста при цитомегаловирусной персистенции

Л. В. Мороз, К. Д. Чичирельо-Константинович, Т. В. Константинович, В. М. Дудник

Описаны ключевые и базисные иммунологические изменения у больных негоспитальной пневмонией (НП) при наличии персистирующей цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), проведен сравнительный анализ с контрольной группой практически здоровых особ и респондентов без ЦМВИ. Данные исследования использованы для оптимизации диагностического подхода со стороны иммунологии и иммунологически нескомпрометированных больных молодого работоспособного возраста и прогнозирования течения НП (по классу риска летальных последствий по шкале PORT) в соответствии с наличием и продолжительностью ЦМВИ-латенции.

Цель работы – определить основные клеточные и гуморальные изменения иммунной реактивности у пациентов с НП при наличии ЦМВИ и исследовать их влияние на течение и прогноз НП.

Материалы и методы. Обследовали 105 пациентов с НП (51 (48,6 %) мужчина и 54 (51,4 %) женщины) и 61 практически здорового человека (26 (42,6 %) мужчин, 35 (57,4 %) женщин) в качестве контроля согласно регламентированных клинических, лабораторных и инструментальных нормативов МЗ Украины. Все респондентам дополнительно проведены обследования на маркеры ЦМВИ-персистенции (CMV IgM, CMV IgG, CMV IgG-авидность) и иммунограмма с исследованием клеточного (CD3, CD4, CD8, CD22) и гуморального (IgA, IgM, IgG) иммунитета.

Результаты. ЦМВИ-персистенция превалировала ($p = 0,003$) у больных НП (80 – 48,2 %) в сравнении с долей практически здоровых лиц (34 – 20,5 %) и характеризовалась в основном (у 51 (48,6 %) пациента при $p = 0,007$) высокой степенью авидности CMV IgG. Процентное содержание CD22 возрастало с возрастом в основной группе ($\chi^2 = 8,479$; $p = 0,037$) и составило $15,50 \pm 7,19$ % у лиц 18–20-летнего возраста против $22,07 \pm 6,06$ % в возрастной группе 30–39 лет. Респонденты контрольной группы характеризовались снижением процентного содержания CD4 с возрастом ($\chi^2 = 8,585$; $p = 0,037$). Основная группа отличалась от группы практически здоровых лиц более высоким процентом пациентов с низким содержанием CD4 ($p = 0,032$), IgA ($p = 0,005$), IgM ($p = 0,018$), IgG ($p = 0,009$). Статистически важным было снижение средних абсолютных и процентных значений количественных показателей CD3, CD4, CD8 при нарастании класса риска

летальных последствий НП по шкале PORT ($p < 0,0001$). Среди больных НП достоверно более высокое содержание CD3 ($47,353 \pm 1,503$ %) и CD4 ($27,137 \pm 0,992$ %) у пациентов с высокой авидностью по сравнению с теми, у которых средняя ($46,174 \pm 2,044$ % и $25,696 \pm 0,944$ % соответственно) или низкая ($39,429 \pm 1,730$ % и $22,429 \pm 1,837$ % соответственно) авидность ($p < 0,0001$). Количество лимфоцитов, CD4, CD8 было более низким у ЦМВ-позитивных больных, а их дефицит нарастал пропорционально классу летальных последствий для больных НП.

Выводы. ЦМВ-позитивные больные НП статистически значимо отличаются по иммунологической реактивности от ЦМВ-негативных респондентов и от практически здоровых лиц ($p < 0,05$). Прогрессия клеточной (лимфоциты, CD3, CD4, CD8, CD22) и гуморальной (IgA, IgM, IgG) иммуносупрессии происходит соответственно давности ЦМВИ-персистенции (по уровню авидности) и классу тяжести НП по шкале PORT.

Immunological reactivity among young patients with community-acquired pneumonia and cytomegaloviral persistence

L. V. Moroz, K. D. Chichirelo-Konstantynovych, T. V. Konstantynovych, V. M. Dudnyk

The article discusses the main basic immunological changes among patients with community-acquired pneumonia (CAP) and cytomegaloviral infection (CMVI), the group is compared with control one and with CMVI-negative individuals. The research data are used for diagnostic approach optimization on the part of immunology among immunocompetent young patients and CAP-prognosis (by PORT scale) according to CMVI occurrence and persistence.

The aim is to recognize the main cell and humor disturbances in immunological reactivity among CAP-patients with CMVI persistence and their influence on CAP course and prognosis.

Materials and methods. One hundred and five CAP-patients (51 (48.6 %) males, 54 (51.4 %) females) and 61 healthy individuals (26 (42.6 %) males, 35 (57.4 %) females) have been examined according to clinical, laboratory and instrumental standards regulated by the MH of Ukraine. All responders were additionally studied for CMVI persistence (CMV IgM, CMV IgG, CMV IgG-avidity) and immunological test of cellular (CD3, CD4, CD8, CD22) and humoral (IgA, IgM, IgG) immunity.

Results. CMVI persistence was prevailed significantly higher ($P = 0.003$) among the CAP-patients (80 (48.2 %) patients) than in the control group (34 (20.5 %) responders) and was mostly characterized by high avidity level (51 (48.6 %) patients ($P = 0.007$)). The percentage of CD22 increased with age among the CAP-patients ($\chi^2 = 8.479$; $P = 0.037$) and made up (15.5 ± 7.19 %) in the group of 18–20 years old compared to the group of 30–39 years old – (22.07 ± 6.06 %). The healthy individuals were characterized by CD4 decreasing with age ($\chi^2 = 8.585$; $P = 0.037$). The number of respondents with decreased levels of CD4 ($P = 0.032$), IgA ($P = 0.005$), IgM ($P = 0.018$), IgG ($P = 0.009$) was significantly higher among the CAP-patients than in the control group. Decrease in CD3, CD4, CD8 values was statistically significant with CAP severity increasing by PORT score ($P < 0.0001$). CD3 (47.353 ± 1.503 %) and CD4 (27.137 ± 0.992 %) levels were significantly higher in the CAP-group patients with high CMV IgG-avidity than in those ones with moderate (46.174 ± 2.044 %) and (25.696 ± 0.944 %), respectively) and low avidity (39.429 ± 1.730 %) and (22.429 ± 1.837 %), respectively) ($P < 0.0001$). The amount of lymphocytes, CD4, CD8 was significantly lower among the CMV-positive CAP-patients. Their deficiency progressed with the mortality risk score by PORT.

Conclusions. The CMV-positive CAP-patients differ statistically significantly by immunological reactivity from CMV-negative respondents and healthy ones ($P < 0.05$). The progression of cellular (lymphocytes, CD3, CD4, CD8, CD22) and humoral (IgA, IgM, IgG) immunosuppression depends on the duration of CMV persistence (by avidity level) and CAP severity level (by PORT score).

У сучасній інфектології дедалі частіше науковий пошук виходить за рамки звичного погляду на проблему цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) як суто опортуністичного захворювання. Тісний зв'язок ЦМВІ з супутніми коморбідними станами, що супроводжуються імунодепресивними проявами, висвітлено у працях із вивчення хронічного холециститу [1], пієлонефриту [2], простатиту [3]. Однак ці дослідження загалом розглядають проблему коморбідності основного захворювання з ЦМВІ-персистенцією як явище імуносупресії внаслідок трансплантації органів, на тлі синдрому набутого імунодефіциту чи в пацієнтів із генетично зумовленими синдромами імунної недостатності.

Проблема особливостей негоспітальної пневмонії (НП), попри низку робіт, присвячених її перебігу при ЦМВІ-персистенції [4,5], і досі залишається актуальною. Насамперед це зумовлено тим, що більшість науковців пов'язують імунологічні зрушення при цій коморбідності з дитячим віком (недорозвиненість імунітету) [6] або з віковими змінами імунореактивності в пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень [7]. Контингент молодого працездатного віку (18–44 роки), на

жаль, «вислизає» з-під скринінгового дослідження на приховану ЦМВІ та стає категорією підвищеного ризику щодо ускладненого перебігу НП на тлі ЦМВІ.

Відомо, що перебіг НП асоціюється з реактивацією гуморального імунітету, що виявляється в підвищенні продукції неспецифічних імуноглобулінів [8]. ЦМВІ «відповідає» за реактивацію клітинної ланки [9]. Імовірно, поєднаний перебіг цих двох нозологій в імунокомпетентних осіб молодого віку матиме особливості, що надалі прогнозовано впливатиме на перебіг НП.

Мета роботи

Визначити характерні клітинні, гуморальні зміни імунної реактивності у пацієнтів із НП за наявності ЦМВІ та дослідити їхній вплив на перебіг і прогноз НП.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 105 пацієнтів із НП (51 (48,6 %) чоловік і 54 (51,4 %) жінки), які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні Вінницької міської клінічної лікарні № 1 у 2017 р. Як контроль

Key words:

pneumonia, young adult, cytomegalovirus infection, immunosuppression, PORT.

Zaporozhye medical journal

2018; 20 (6), 768–774

обстежили 61 практично здорову особу (26 (42,6 %) чоловіків, 35 (57,4 %) жінок). В основній групі обстежених середній вік дорівнював $34,1 \pm 0,8$ року, в контрольній групі – $31,4 \pm 0,9$ року. Пацієнтів із НП обстежували та лікували згідно з чинними нормативними документами щодо терапії цього контингенту хворих [10].

Наявність ЦМВІ-персистенції підтверджували позитивним виявленням CMV IgG в сироватці крові респондентів із наступним визначенням її давності (на підставі визначення ступеня авідності антитіл) [11].

Оцінювання імунологічного статусу включало дослідження клітинного (імунорегуляторний індекс (ІРІ), CD3, CD4, CD8, CD22) [12] та гуморального (секреторні IgA, IgM, IgG) імунітету [13], інтерпретували на підставі кількісного вмісту у грамах на літр та відсотках (%) у сироватці крові. В основі тесту IMMULITE 2000 CMV IgM – твердофазний хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз. Для проведення одного тесту використовували 10 мкл сироватки або плазми, обробленої гепарином (на базі Українського лікувально-діагностичного центру у м. Києві) Під час вивчення гуморальної реактивації застосували принцип конкурентного імуноферментного аналізу (ІФА). У лунки планшета з іммобілізованим антигеном (IgA, IgM, IgG) вносили досліджуваний зразок і кон'югати (анти-IgA, анти-IgM, анти-IgG), мічені пероксидазою. Імуноглобуліни зі зразка конкурують з кон'югатами за зв'язок з антигеном на поверхні лунки. Після відмивки активність ферменту, зв'язаного на поверхні лунки планшета, проявляли додаванням субстрату та вимірювали при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність кольорової реакції зворотно пропорційна кількості імуноглобуліну в зразку.

Кінцевий розрахунок концентрації імуноглобулінів виконали за формулою:

$$C_{\text{дос}} = E_{\text{ст}} / E_{\text{дос}} \times C_{\text{ст}}$$

$C_{\text{дос}}$: концентрація імуноглобуліну в зразку;
 $E_{\text{ст}}$: оптична щільність стандарту;
 $E_{\text{дос}}$: оптична щільність зразка;
 $C_{\text{ст}}$: концентрація імуноглобуліну в стандарті.

Результати обчислень трактували за нормативними показниками: IgA – 1.4–2.0 г/л, IgM – 0.8–1.5 г/л, IgG – 8.0–12.0 г/л.

Принцип методу дослідження клітинного імунітету полягав в ідентифікації на клітинній мембрані характерних антиген-кластерів специфічними моноклональними антитілами (МАТ). На першому етапі відбувалась кон'югація до рецептора клітинної мембрани МАТ, після чого до МАТ додавали антивидові антисироватки, мічені флюорохромом, завдяки яким при люмінесцентній мікроскопії свічення давали клітини, що приєднали на своїй поверхні МАТ. Отже, підраховували кількість клітин, що дають люмінесцентне свічення, відповідно з кожним кластером моноклональних антитіл. Комплексне імунологічне обстеження пацієнтів здійснили в Алерго-імунологічному центрі (м. Вінниця).

Статистичне опрацювання результатів виконали на персональному комп'ютері за допомогою пакета статистичних програм SPSS 12.0 для Windows (Grand Pack, Serial Number 9593869). Використали параметричний тест Стьюдента для порівняння двох незалежних вибірок та одномірний дисперсійний аналіз ANOVA для

порівняння більше ніж 2 незалежних вибірок, виконали описову статистику. Під час вивчення середніх значень показників імунологічного статусу (ІС) у хворих на НП і практично здорових осіб, попередньо проаналізувавши вибірку за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова, встановили, що в обох групах усі середні значення імунологічних показників були підпорядковані закону ненормального розподілу за Пуассоном ($p < 0,05$). Тому для статистичного опрацювання використали непараметричні тести: U-тест Манна–Уїтні для двох незалежних вибірок, H-тест Крускала–Волліса для порівняння понад двох незалежних вибірок. Значення U-критерію для обраного рівня статистичної похибки ($p = 0,05$ або $p = 0,01$) з критичним значенням U при заданій кількості вибірок порівняння інтерпретується:

– якщо отримане значення U менше, ніж табличне або дорівнює йому, то визнається статистична значущість різниці між рівнями ознаки у вибірках, що формуються (приймається альтернативна гіпотеза). Вірогідність відмінності тим вища, чим менше значення U.

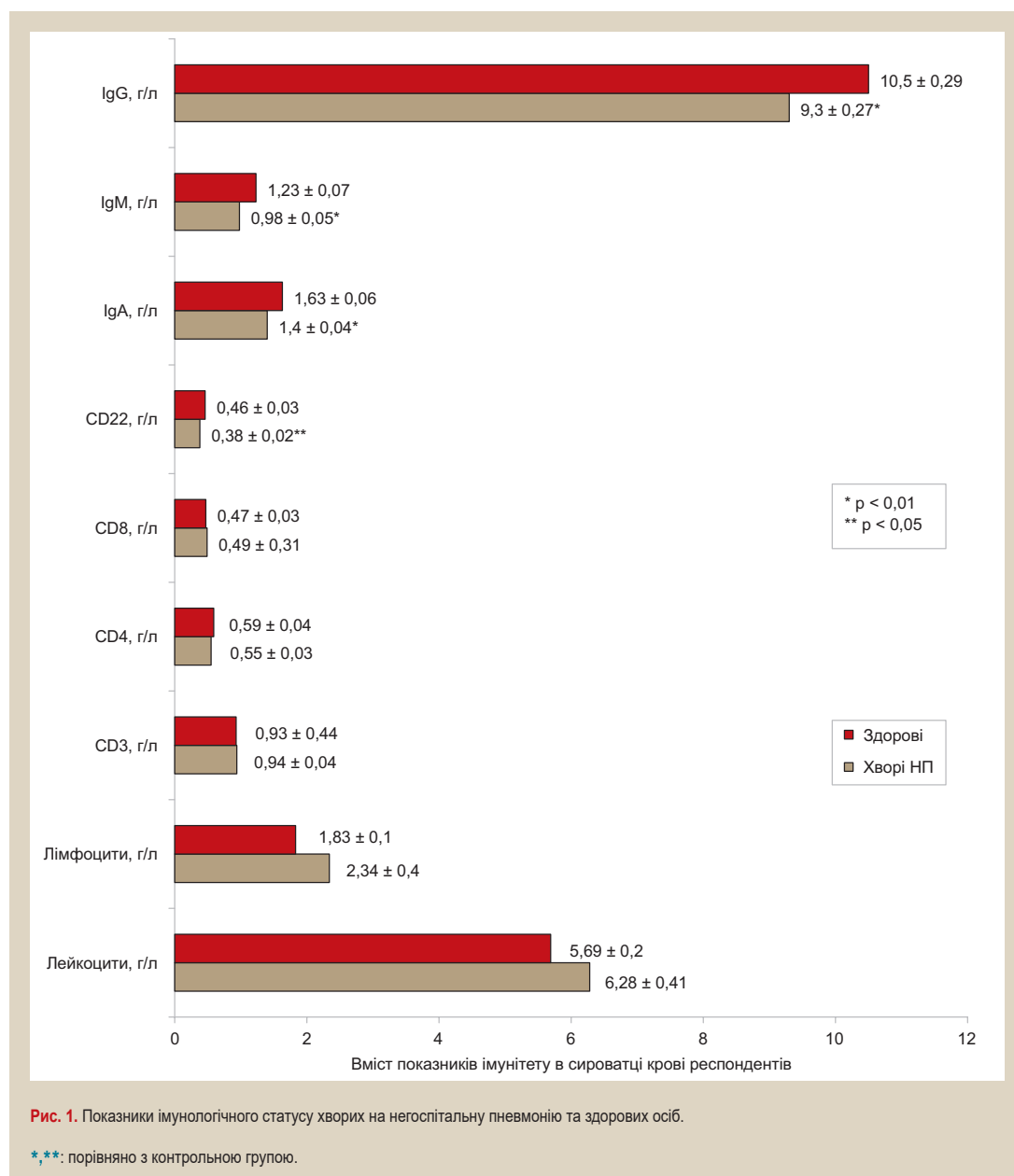
– якщо отримане значення U більше, ніж табличне, приймається нульова гіпотеза.

Статистична вірогідність за критерієм Стьюдента підтверджується при значенні похибки $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Виявили вірогідно значущу ($p = 0,003$) наявність ЦМВІ-персистенції у 80 (48,2 %) хворих на НП і 34 (20,5%) практично здорових осіб. Серед респондентів основної групи низьку авідність антитіл виявили у 7 хворих на НП (6,7 %), середній рівень – у 23 (21,9 %), високий – у 51 (48,6 %) пацієнта, $p = 0,007$. Респонденти контрольної групи характеризувались переважно високим ступенем авідності – 28 (45,9 %) осіб. Показники імунологічного статусу хворих на негоспітальну пневмонію та здорових осіб наведені на рис. 1 ($U > 2000$).

Дослідження середніх значень показників імунітету у групах порівняння залежно від віку пацієнтів виявило в основній групі статистично вірогідне підвищення ($\chi^2 = 8,479$; $p = 0,037$) відсоткового значення CD22 відповідно до збільшення віку пацієнтів – $15,50 \pm 7,19$ % серед осіб 18–20 років, $18,21 \pm 5,19$ % у віковій групі 20–29 років, $22,07 \pm 6,06$ % у віковій групі 30–39 років. Такий результат можна пояснити в аспекті ймовірності зіткнення організму з персистуючою хронічною інфекцією, яка збільшується з віком і на яку імунна система вироблятиме більшу кількість CD22. У контрольній групі подібну картину спостерігали за параметром середнього абсолютного значення CD8, що також свідчить про наявність персистуючої інфекції, ймовірність якої з віком зростає: серед респондентів до 20-річного віку показник дорівнював $0,37 \pm 0,01$ г/л, 20–29 років – $0,40 \pm 0,26$ г/л, 30–39 років – $0,46 \pm 0,22$ г/л, у групі 40–44 роки – $0,67 \pm 0,31$ г/л ($\chi^2 = 8,161$; $p = 0,043$). У групі практично здорових осіб відповідно до збільшення віку спостерігали зниження середнього відсоткового значення CD4: у віковій групі 18–20 років воно становило $40,00 \pm 0,01$ % проти $25,27 \pm 5,96$ % у віковій групі 30–39 років ($\chi^2 = 8,585$; $p = 0,037$). Зниження відносної кількості CD4 дає підстави судити про гіпореактивний



синдром із порушенням регуляторної ланки імунітету, що поглиблюється з віком.

Аналіз частотного розподілу респондентів залежно від порушень ІС виявив, що статистично значущим ($p = 0,032$) у групі хворих на НП було збільшення кількості осіб зі зниженим рівнем CD4 – 13 (12,4 %); у групі здорових – 4 (6,6 %). Встановили збільшення кількості пацієнтів, які мали клінічно значуще зниження рівня IgA – 51,4 % проти 17,0 % у групі контролю ($p = 0,005$), IgM – 41,0 % проти 19,7 % ($p = 0,018$) та IgG – 24,8 % проти 9,8 % у контрольній групі ($p = 0,009$). Ці дані також підтверджують вірогідно виражені зміни як у клітинній, так і в гуморальній ланці імунітету у групі хворих на НП порівняно зі здоровими. Такі зміни можуть свідчити про нездатність імунної системи до адекватної клітинної та гуморальної реактивації серед хворих на НП, що надалі може погіршити перебіг НП шляхом імуносупресивного коморбідного статусу.

У клінічному розумінні становить інтерес питання щодо залежності перебігу НП (за шкалою PORT) від зміни імунологічної реактивності. Серед обстежених хворих на НП I клас летальних наслідків визначили у 19 осіб, II клас – у 46, III клас ризику діагностували у 31 пацієнта з НП, IV клас – у 9. Вірогідно значущим було зниження середніх абсолютних і відносних значень кількісних показників CD3, CD4, CD8 відповідно до збільшення класу ризику летальних наслідків НП за шкалою PORT ($p < 0,0001$). Таку особливість виявили також за показниками середніх значень лейкоцитів, лімфоцитів, CD22 й секреторних імуноглобулінів, однак вона була невірогідною ($p > 0,05$). Оскільки, за даними фахової літератури, етіологічні збудники НП переважно впливають на показники гуморального імунітету та не мають прямого зв'язку з клітинною ланкою імунітету, виявлені результати можуть вказувати на наявність в організмі хворих на НП додаткового коморбідного

Таблиця 1. Середні значення показників імунологічного статусу хворих на НП за наявності або відсутності персистенції ЦМВІ відповідно до класу ризику фатальних подій (шкала PORT)

Показники ІС згідно з виявленням персистенції ЦМВІ	Середні значення показників ІС (M±m)				p*/p**
	Хворі НП I класу ризику	Хворі НП II класу ризику	Хворі НП III класу ризику	Хворі НП IV класу ризику	
Імуно-регуляторний індекс (ІРІ)					
- CMV IgG (-)	1,23 ± 0,28	1,25 ± 0,36	1,33 ± 1,15	-	0,988
- CMV IgG (+)	0,50 ± 0,34	1,42 ± 0,14	1,46 ± 0,16	1,33 ± 0,33	0,126
Лейкоцити					
- CMV IgG (-)	6,68 ± 0,76	6,22 ± 0,59	5,16 ± 0,43	-	0,590
- CMV IgG (+)	5,72 ± 1,01	6,42 ± 1,01	6,16 ± 0,42	6,29 ± 0,98	0,988
Лімфоцити, %					
- CMV IgG (-)	35,07 ± 3,04	31,75 ± 3,21	32,33 ± 3,92	-	0,744
- CMV IgG (+)	27,50 ± 6,78	35,15 ± 2,15	36,46 ± 2,41	36,89 ± 3,66	0,484
Лімфоцити, г/л					
- CMV IgG (-)	1,97 ± 0,20	1,59 ± 0,20	1,52 ± 0,17	-	0,303
- CMV IgG (+)	8,70 ± 6,86	1,92 ± 0,11	2,09 ± 0,21	2,07 ± 0,51	0,006**
CD3, %					
- CMV IgG (-)	58,07 ± 1,49	58,00 ± 1,90	57,00 ± 8,50	-	0,970
- CMV IgG (+)	53,50 ± 1,98	48,42 ± 1,50 p = 0,007	46,04 ± 2,01	33,67 ± 1,27	<0,0001**
CD3, г/л					
- CMV IgG (-)	1,22 ± 0,18	0,93±0,18	0,60±0,07	-	0,215
- CMV IgG (+)	0,95 ± 0,09	0,89±0,07	1,00±0,08	0,70±0,07	0,238
CD4, %					
- CMV IgG (-)	32,69 ± 1,38	33,00 ± 2,03	34,00 ± 7,02	-	0,948
- CMV IgG (+)	32,00 ± 2,27	27,34 ± 0,93* p = 0,015	26,07 ± 1,20	19,00 ± 1,05	<0,0001**
CD4, г/л					
- CMV IgG (-)	0,62 ± 0,05	0,47 ± 0,03	0,400 ± 0,069	-	0,056
- CMV IgG (+)	0,57 ± 0,07	0,56 ± 0,06	0,58 ± 0,06	0,40 ± 0,04	0,483
CD8, %					
- CMV IgG (-)	26,61 ± 1,18	27,37 ± 1,28	28,33 ± 3,71	-	0,805
- CMV IgG (+)	21,50 ± 0,96 p = 0,015	22,79 ± 0,96 p = 0,042	21,18 ± 1,33	15,22 ± 0,88	0,011**
CD8, г/л					
- CMV IgG (-)	0,55 ± 0,04	0,44 ± 0,05	0,53 ± 0,20	-	0,398
- CMV IgG (+)	0,46 ± 0,09	0,49 ± 0,05	0,51 ± 0,08	0,31 ± 0,04	0,552
CD22, %					
- CMV IgG (-)	20,23 ± 1,38	22,25 ± 2,16	25,66 ± 1,85	-	0,270
- CMV IgG (+)	21,50 ± 2,53	19,71 ± 1,04	18,00 ± 1,04	16,67 ± 1,99	0,309
CD22, г/л					
- CMV IgG (-)	0,44 ± 0,04	0,29 ± 0,02	0,27 ± 0,08	-	0,050*
- CMV IgG (+)	0,36 ± 0,02	0,36 ± 0,02	0,42 ± 0,04	0,35 ± 0,05	0,451
Ig A, г/л					
- CMV IgG (-)	1,58 ± 0,12	1,36 ± 0,16	1,51 ± 0,14	-	0,562
- CMV IgG (+)	1,27 ± 0,17	1,36 ± 0,08	1,39 ± 0,09	1,41 ± 0,12	0,937
Ig M, г/л					
- CMV IgG (-)	0,910 ± 0,117	0,95 ± 0,10	1,20 ± 0,06	-	0,482
- CMV IgG (+)	1,26 ± 0,19	0,89 ± 0,07	1,06 ± 0,12	0,89 ± 0,18	0,338
Ig G, г/л					
- CMV IgG (-)	10,05 ± 0,87	9,64 ± 0,63	9,49 ± 0,82	-	0,913
- CMV IgG (+)	8,67 ± 2,01	9,11 ± 0,40	9,19 ± 0,52	9,38 ± 0,95	0,970

p*: імовірність похибки в межах ЦМВІ-негативних хворих (H-тест Крускала-Волліса);

p**: імовірність похибки в межах ЦМВІ-позитивних хворих (H-тест Крускала-Волліса).

хронічного стану зі спрямованою патологічною дією на клітинний імунітет. По-друге, можна припустити, що не тільки важкість НП асоціюється з важкістю змін в показниках ІС хворих, що має бути вивчено надалі, коли як предмет спостереження буде обрано розподіл хворих на НП не за важкістю перебігу захворювання, а

за фактом наявності або відсутності персистенції ЦМВІ та ступенем її виразності.

Надалі науковий пошук стосувався взаємозв'язку перебігу НП за наявності або відсутності ЦМВІ-персистенції. Специфічні антитіла CMV IgG ідентифіковані у 80 (48,2 %) хворих на НП і 34 (20,5 %) практично здорових респондентів (p = 0,003). В основній групі ЦМВ-негативні пацієнти з НП вірогідно відрізнялись вищими відсотковими середніми значеннями імунологічних параметрів CD3 (p < 0,0001), CD4 (p < 0,0001), CD8 (p < 0,0001) та CD22 (p = 0,032) від ЦМВ-позитивних осіб (рис. 2).

Виявлена особливість дає можливість припустити, що при інфекційній патології респіраторного тракту, а саме НП, може бути додатковий провокуючий фактор для зміни реактивації імунної системи (в цій когорті хворих при анамнестичному запереченні наявності супутньої імуносупресивної патології маємо на увазі та досліджували персистуючу ЦМВІ), що надалі поглиблюватиме серйозність перебігу основного захворювання.

Отже, оскільки наявність ЦМВІ-персистенції вірогідно знижує імунологічну реактивність пацієнтів із НП, тривалість її наявності також може позначитись на перебігу та прогнозі НП. Давність ЦМВІ-персистенції розцінювали шляхом дослідження авідності CMV IgG. Низька авідність антитіл (<40 %) вказує на нетривалий період від початку ЦМВ-носійства, може виявлятися при гострій ЦМВІ. Середній рівень авідності антитіл (40–60 %) притаманний пацієнтам у період ЦМВІ-реконвалесценції та при її реактивації. Висока авідність (>60 %) вказує на ЦМВІ, яка тривало персистує. Оцінюючи залежність напруженості імунної системи за середніми значеннями показників ІС від давності ЦМВІ-персистенції, виявили серед хворих на НП вірогідно вищий вміст CD3 (47,353 ± 1,503 %) та CD4 (27,137 ± 0,992 %) в пацієнтів із високим ступенем авідності порівняно з тими, які мали середній (46,174 ± 2,044 % та 25,696 ± 0,944 % відповідно) або низький (39,429 ± 1,730 % та 22,429 ± 1,837 % відповідно) рівні авідності (p < 0,0001). Оскільки в пацієнтів із низьким рівнем авідності припускається перенесення гострої ЦМВІ в термін 3–4 місяці до обстеження, а середня авідність – це показник реконвалесценції, такі хворі, ймовірно, не матимуть високої антивірусологічної відповіді на ЦМВ, відповідно, їхній ІС не реагуватиме вираженою продукцією елементів клітинної ланки. Саме це спостерігали за рівнями CD3, CD4. З іншого боку, не виключена реактивація вже давно наявної ЦМВІ на тлі НП, оскільки результати ЦМВ-авідності пацієнтів до залучення в дослідження невідомі. Якщо у цій когорті була ЦМВІ-реактивація, що характеризується зниженням авідності специфічних антитіл, то порівняно нижчі середні значення CD3, CD4 у них будуть розцінені як явище клітинного типу імуносупресії. Виявили також порівняно нижче відсоткове значення CD8 у пацієнтів із високою авідністю, що дорівнювало 21,157 ± 0,854 % проти 21,304 ± 1,324 % у хворих із середнім ступенем авідності та 22,286 ± 3,006 % з легким ступенем авідності (p = 0,001). Виявлена особливість, імовірно, пояснюється тривалою ЦМВІ персистенцією та, відповідно, її тривалим імуносупресуючим впливом, який результував у зниження CD8. Також у групі практично здорових осіб вірогідно нижчим (p = 0,03) є абсолютне середнє значен-

ня лімфоцитів у респондентів із високою ЦМВ-авідністю порівняно з тими, хто мав середню та низьку авідність.

Виконали порівняльний аналіз середніх показників ІС хворих на НП за наявності або відсутності персистенції ЦМВІ згідно з розподілом за класом ризику фатальних подій (шкала PORT) (табл. 1). Серед ЦМВ-позитивних хворих (81 респондент) на НП виявили 6 осіб із I класом ризику, 38 – з II класом, 28 – з III класом, 9 – з IV класом фатальних наслідків. Серед ЦМВ-негативних пацієнтів (24 особи) I клас ризику виявили 13 осіб, II клас – у 8, III клас мали 3 хворих на НП.

Вірогідно значущо нижчими були середні відсоткові значення показників CD3 ($p = 0,007$), CD4 ($p = 0,015$) та CD8 ($p = 0,042$) в пацієнтів із II класом ризику та CD8 ($p = 0,015$) в пацієнтів із I класом ризику порівняно з ЦМВ-негативними. З високим ступенем вірогідності ($p < 0,0001$) визначили в ЦМВ-позитивних хворих зниження середніх відсоткових значень CD3, CD4 відповідно до збільшення класу ризику летальних наслідків. Виявили, що абсолютне значення лімфоцитів ($p = 0,006$) та відсоткове значення CD8 ($p = 0,011$) також були нижчими у ЦМВ-позитивних хворих на НП із III, IV класами за шкалою PORT порівняно з тими, хто мав легший прогностичний перебіг НП відповідно до цієї шкали.

Виявлені дані свідчать: пацієнти з ЦМВ-персистенцією суттєво відрізняються від ЦМВ-негативних осіб за показниками ІС. Крім того, важкість НП у ЦМВ-позитивних респондентів прямо залежить від напруженості та реактивності імунітету. Якщо пацієнти з CMV IgG (+) характеризуються за показниками ІС гіпореактивним синдромом, вони матимуть гірший у клінічному розумінні перебіг НП, який пропорційно відповідатиме рівню імуносупресії. Серед ЦМВ-позитивних пацієнтів основної групи низьку авідність мали 7 пацієнтів, середній ступінь авідності – 23, високу – 51 пацієнт з НП. Значущо вірогідним є підвищення середніх значень CD3 ($p = 0,027$), CD4 ($p = 0,037$) у хворих із II класом ризику, лімфоцитів ($p = 0,028$) серед респондентів із III класом ризику, що, ймовірно, вказує на стійку імунологічну відповідь за наявності високого ступеня спорідненості в системі антиген-антитіло. За такої умови шанси на ЦМВ-реактивацію істотно знижуються, а відсутність ЦМВ-загострення не зумовлюватиме імуносупресію, що видно з високих значень ІС. Водночас серед респондентів із IV класом ризику за шкалою PORT рівень гуморального IgM виявився нижчим у пацієнтів із високою авідністю та становив $0,062 \pm 0,08$ г/л проти $2,00 \pm 0,01$ г/л у хворих із низьким ступенем авідності ($p = 0,016$). Сучасна імунологія розцінює це як результат наявності в організмі тривалої хронічної імуносупресивної патології, переважно вірусного походження. Порівнюючи пацієнтів із високим ступенем ЦМВ-авідності, встановили: середні відсоткові значення CD3 ($p = 0,003$), CD4 ($p = 0,004$), CD8 ($p = 0,034$) вірогідно були нижчими в пацієнтів із важчим у клінічному розумінні перебігом НП (відповідно до шкали PORT).

Висновки

1. Серед ЦМВ-позитивних хворих НП спостерігали статистично значуще превалювання респондентів із тривалою ЦМВІ (високим ступенем авідності CMV IgG).

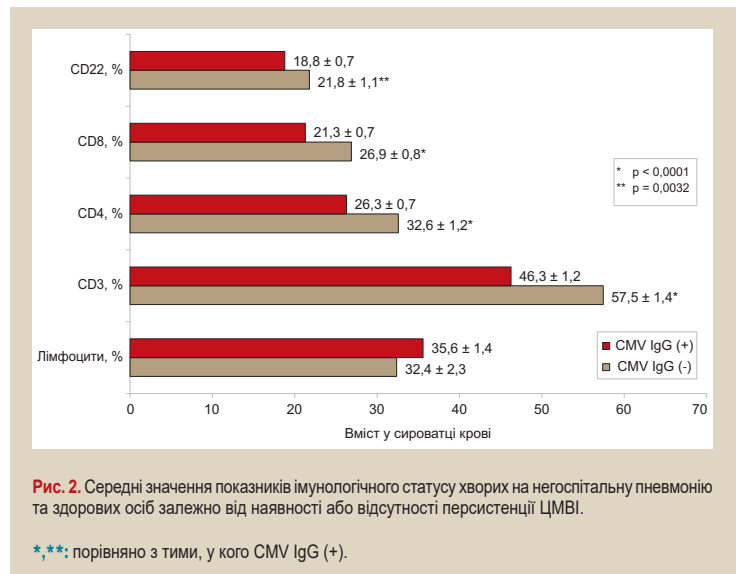


Рис. 2. Середні значення показників імунологічного статусу хворих на негоспітальну пневмонію та здорових осіб залежно від наявності або відсутності персистенції ЦМВІ.

2. ЦМВ-позитивні пацієнти з НП вірогідно відрізняються від осіб без персистенції та практично здорових осіб за ІС. Так, напруженість клітинної (лімфоцити, CD3, CD4, CD8) і гуморальної (IgA, IgM, IgG) ланок імунітету вірогідно знижувалась із появою CMV IgG і поглиблювалась пропорційно до їх авідності (тривалості ЦМВІ), що можна розцінити як гіпореактивність у пацієнтів із ЦМВІ.

3. Важчий у клінічному розумінні перебіг НП (III та IV класу за PORT) асоціюється з наявністю ЦМВІ-персистенції та характеризується статистично значущим зниженням рівня лімфоцитів, CD3, CD4, CD8 у ЦМВ-позитивних хворих на НП порівняно з особами без персистенції.

Перспективи подальших досліджень. Результати підкреслюють значущість комплексного імунологічного та вірусологічного обстеження серед імунокompетентного молодого контингенту хворих на НП для раннього прогнозування можливих ускладнень НП на імунологічному підґрунті. Виявлені зміни можуть мати продовження при детальному вивченні особливостей перебігу НП у ЦМВ-позитивних респондентів при різних імунологічних підтипах (згідно з превалюванням клітинної чи гуморальної імуносупресії), що дасть можливість визначитися з тактикою імункорекції.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Мороз Л. В., д-р мед. наук, професор, головний інфекціоніст Вінницької області, зав. каф. інфекційних хвороб із курсом епідеміології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Чічерельо-Константинович К. Д., аспірант каф. інфекційних хвороб із курсом епідеміології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Константинович Т. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Дудник В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Мороз Л. В., д-р мед. наук, профессор, главный инфекционист Винницкой области, зав. каф. инфекционных заболеваний с курсом эпидемиологии Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Чичирельо-Константинович К. Д., аспирант каф. инфекционных заболеваний с курсом эпидемиологии Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Константинович Т. В., д-р мед. наук, профессор каф. пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Дудник В. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:

Moroz L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Infectionist of Vinnytsia region, Head of the Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Chichirelo-Konstantynovych K. D., MD, Postgraduate student, Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Konstantynovych T. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propedeutic to Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Dudnyk V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics №2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 15.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 26.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2018

Список літератури

- [1] P517 Features of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease / P. Makarchuk, E. Belousova, E. Volchkova, E. Kudriavtseva // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2017. – Vol. 11. – Issue. 1. – P. 343–343.
- [2] Merhi B. Role for urinary biomarkers in diagnosis of acute rejection in the transplanted kidney / B. Merhi, G. Bayliss, R.Y. Gohh // *World journal of transplantation*. – 2015. – Vol. 5. – Issue 4. – P. 251.
- [3] Lytvynets, Ye. Ethio-pathogenetic Peculiarities of Diagnosis, Clinical Course and Treatment of Chronic Abacterial Prostatitis / Ye. Lytvynets, A. Fedoriv // *Galician Medical Journal*. – 2018. – Vol. 24. – Issue 4. – E201742.
- [4] Chichirelo-Konstantynovich K. Peculiarities of Immune Status among Young Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) during Cytomegaloviral Persistence (CMVP) / K. Chichirelo-Konstantynovich, T. Konstantynovych, L. Moroz // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 50. – Suppl 61. – PA987.
- [5] Мороз Л.В. Поширеність та особливості персистенції цитомегаловірусної інфекції при негоспітальній пневмонії / Л.В. Мороз, К.Д. Чичирельо-Константинович, Т.В. Константинович // *Вісник морфології*. – 2015. – Vol. 21. – №2. – С. 404–407.
- [6] G61 (P) New mechanisms of formation of a generalised cytomegalovirus infection in newborns / A.Y. Levkovich, A.A. Afonin, M.A. Levkovich, L.V. Kravchenko // *British Paediatric Allergy Immunology and Infection and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. – 2016. – Vol. 101. – P. 35.
- [7] Necrotizing pneumonia due to clonally diverse *Staphylococcus aureus* strains producing Panton-Valentine leukocidin: the Czech experience / J. Rájová, R. Pantůček, P. Petráš // *Epidemiology & Infection*. – 2016. – Vol. 144. – Issue 3. – P. 507–515.
- [8] Ma W.Y. Changes in serum YKL-40 level and humoral immune function and their significance in children with recurrent pneumonia / W.Y. Ma, S. Peng, T. Zhang // *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. – 2017. – Vol. 19. – Issue 4. – P. 425–429.
- [9] Terrazzini N. Cell-mediated immunity to human CMV infection: a brief overview / N. Terrazzini, F. Kern // *F1000Prime Rep*. – 2014. – Vol. 6. – P. 28.
- [10] Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія : методичний посібник / Ю.І. Фещенко, О.А. Голубовська, К.А. Гончаров. – К., 2013. – 122 с.

- [11] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. – 4th ed. NCCLS Document H3-A4. – Wayne, PA: NCCLS, 1998. – P. 35–49.
- [12] Лабораторная диагностика инфекционных болезней : справочник / под ред. акад. РАМН, д.м.н., проф. В.И. Покровского, д.б.н., проф. М.Г. Твороговой, к.м.н. Г.А. Шипулина. – М.: БИНОМ, 2014. – С. 113–119.
- [13] Мельник А.А. Клинические лабораторные тесты для практической медицины, их интерпретация / А.А. Мельник. – К.: Книга-плюс, 2011. – 288 с.

References

- [1] Makarchuk, P., Belousova, E., Volchkova, E., & Kudriavtseva, E. (2017). P517 Features of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(1), 343–343. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx002.641>.
- [2] Merhi, B., Bayliss, G., & Gohh, R. Y. (2015). Role for urinary biomarkers in diagnosis of acute rejection in the transplanted kidney. *World journal of transplantation*, 5(4), 251. doi: [10.5500/wjt.v5.i4.251].
- [3] Lytvynets, Y., & Fedoriv, A. (2018). Ethio-pathogenetic Peculiarities of Diagnosis, Clinical Course and Treatment of Chronic Abacterial Prostatitis. *Galician Medical Journal*, 24(4), E201742. doi: 10.21802/gmj.2017.4.2.
- [4] Chichirelo-Konstantynovich, K., Konstantynovych, T., & Moroz, L. (2017). Peculiarities of Immune Status among Young Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) during Cytomegaloviral Persistence (CMVP). *European Respiratory Journal*, 50(61), PA987. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA987.
- [5] Moroz, L. V., Chichirelo-Konstantynovich, K. D., & Konstantynovych, T. V. (2015). Poshyrenist ta osoblyvosti persystentsii tsytomegalovirusnoi infektsii pry nehospitalnii pnevmonii [Prevalance and characteristics of persistent cytomegalovirus infection with community-acquired pneumonia]. *Visnyk morfologii*, 21(2), 404–407. [in Ukrainian].
- [6] Levkovich, A. Y., Afonin, A. A., Levkovich, M. A., & Kravchenko, L. V. (2016). G61 (P) New mechanisms of formation of a generalised cytomegalovirus infection in newborns. *British Paediatric Allergy Immunology and Infection and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, 101, 35. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-310863.58>.
- [7] Rájová, J., Pantůček, R., Petráš, P., Varbanovová, I., Mašláňová, I., & Beneš, J. (2016). Necrotizing pneumonia due to clonally diverse *Staphylococcus aureus* strains producing Panton-Valentine leukocidin: the Czech experience. *Epidemiology & Infection*, 144(3), 507–15. doi: 10.1017/S0950268815001521.
- [8] Ma, W. Y., Peng, S., & Zhang, T. (2017). Changes in serum YKL-40 level and humoral immune function and their significance in children with recurrent pneumonia. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*, 19(4), 425–429. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.04.013.
- [9] Terrazzini, N., & Kern, F. (2014). Cell-mediated immunity to human CMV infection: a brief overview. *F1000Prime Rep*, 6, 28. doi: [10.12703/P6-28].
- [10] Feshchenko, Yu. I., Holubovska, O. A., & Goncharov, K. A. (2014). *Nehospitalna ta hospitalna (nozokomialna) pnevmonia u doroslykh osob: etiologia, patohenez, klasyfikatsiia, diahnozytika, antybakteryialna terapiia [Community-acquired and nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnostics, antibiotic therapy]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [11] National Committee for Clinical Laboratory Standards (1998). *Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture*. Wayne, Pa.: NCCLS.
- [12] Pokrovskij, V. I., Tvorogova, M. G., & Shipulin, G. A. (Eds.) (2013). *Laboratornaya diagnostika infektsionnykh boleznej [Laboratory diagnostics of infectious diseases]*. Moscow: Binom. [in Russian].
- [13] Mel'nik, A. A. (2011) *Klinicheskie laboratornye testy dlya prakticheskoy meditsyny, ikh interpretatsiya [Clinical laboratory tests for practical medicine, their interpretation]*. Kyiv: Kniga-plyus. [in Russian].