

**Габорець Т.Л.**

#### ТАКТИКА ВЕДЕННЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН БОЛЬНЫХ НА ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛОЗОМ

**Резюме.** В последнее время все чаще наблюдаются случаи беременности среди женщин с ВИЧ-инфекцией, а среди последних случаи заболевания туберкулезом. В статье проанализированы течение беременности у женщин с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, определены основные пути по оптимизации ведения беременности у женщин, больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в зависимости от наличия активного туберкулезного процесса.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфицированные беременные, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, алгоритмы ведения беременности.

**Gaborets T.L.**

#### THE PREGNANCY SURVEILLANCE TACTICS FOR WOMEN WITH HIV-RELATED TUBERCULOSIS

**Summary.** Recently, there are more pregnant women who are HIV positive, and there are cases of tuberculosis (TB) among them. The paper analyzes the course of pregnancy of women with HIV-related TB, the basic ways to optimize the surveillance of pregnancy of women with HIV-related TB, depending on the presence of active TB.

**Key words:** HIV-infected pregnant women, HIV-related tuberculosis, algorithms for pregnancy surveillance.

**Рецензент:** д.мед.н., професор Суслікова Л.В.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2015 р.

Габорець Тетяна Леонідівна - заочний аспірант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика; gaboretst@ukr.net

© Мороз Л.В., Чічирельо-Константинович К.Д., Константинович Т.В.

УДК: 616.9;616.24-002;616-06;616-022.7

**Мороз Л.В., Чічирельо-Константинович К.Д., Константинович Т.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології (вул. Хмельницьке шосе, 96, м.Вінниця, 21030, Україна)

## ПОШИРЕНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРСИСТЕНЦІЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ

**Резюме.** В статті представлені дані щодо поширеності цитомегаловірусної інфекції в популяції та серед контингенту хворих на негоспітальну пневмонію за наявності специфічних антитіл класу імуноглобулінів М та G. Також приведені показники цитомегаловірусної персистенції за ступенем важкості персистенції серед хворих на негоспітальну пневмонію та практично здорових осіб, показники поширеності персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та здорових осіб на підставі аналізу вмісту IgG залежно від важкості перебігу НП за шкалою PORT.

**Ключові слова:** цитомегаловірусна інфекція, персистенція, негоспітальна пневмонія, імуноглобуліни.

### Вступ

Питання щодо вивчення особливостей перебігу гострих та хронічних захворювань на тлі персистуючої цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) дотепер залишаються невирішеними серед інфекціоністів, незважаючи на значну кількість робіт, присвячених цьому захворюванню [Чернышова, 1999]. Існують літературні дані, що ЦМВІ може бути як безпосередньою причиною, так і фоном для багатьох соматичних патологій, сприятливим фактором для реалізації патологічних імунних та нейроендокринних реакцій і нерідко обумовлює резистентність терапії патологічних процесів у імуноскомпрометованих осіб [Евстигнеев, 2011]. У той же час, науковий прогрес у діагностиці негоспітальної пневмонії (НП) та розробки високоефективних антибактеріальних препаратів для її лікування не забезпечують повного позитивного ефекту, що може пояснюватись трансформацією умов виникнення НП, змінами вірулентності збудників захворювання та імунною реактивністю організму хворого [Дзюблик, 2013; Дзюблик, Слесаренко, 2013].

До цього часу ЦМВІ вважалась індикаторним захворюванням імунодефіцитних станів [Евстигнеев, 2011]. Тому і пневмонії, які спостерігались у подібної когорти

хворих, розцінювались суто за вірусним етіологічним фактором. А отже, і поширеність латентної ЦМВІ у хворих на НП не вивчали. Однак, існують дослідження про те, що вірус ЦМВІ може самостійно поглиблювати наявні імунологічні розлади без важкого імунодефіциту [National Committee for ... , 1998]. Доведена спорідненість до лімфоцитів, а саме Т-клітин: для цитомегалії характерне пригнічення функції Т-хелперів при збереженні або підвищенні активності Т-супресорів [Кистенева, 2009]. Також беззаперечним є факт появи різноманітних нетипових імунологічних реакцій у осіб, які часто хворіють за наявності активного або латентного перебігу ЦМВІ [Cytomegalovirus surveillance ... , 2013]. Такі імунологічні реакції є передумовами до ускладнень у перебігу багатьох гострих чи хронічних патологій у осіб з персистуючою ЦМВІ і є обґрунтуванням диференційного підходу до призначення імунокорегуючої терапії [Голубовська, 2012].

Поряд із цим, постійне забруднення навколишнього середовища, застосування цитостатиків та імунодепресантів, постійні стресові ситуації, що призводять до імуносупресії, ймовірно й сприятимуть зростанню частоти

ЦМВІ серед загальної популяції населення та частоті реактивації інфекційного процесу [Мороз, 2011], у тому числі і респіраторної системи. Тому питання дослідження поширеності персистенції ЦМВІ у хворих на НП з подальшою оптимізацією як терапії, так і реабілітації пацієнтів є актуальною і своєчасною, що і обумовило мету нашої роботи: встановити поширеність та особливості персистенції ЦМВІ у хворих НП молодого віку.

### Матеріали та методи

Було обстежено 43 хворих на НП (21 (48,8%) чоловіків та 22 (51,2%) жінок), що лікувались стаціонарно у пульмонологічному відділенні міської клінічної лікарні №1 м.Вінниці протягом 2015 р. Для контролю було обстежено 32 (14 (43,8%) чоловіків та 18 (56,2%) жінок) практично здорових осіб. Середній вік у групі хворих на НП склав  $(40,1 \pm 1,7)$  роки, в групі контролю середній вік пацієнтів становив  $(36,0 \pm 1,7)$  роки. Діагноз НП встановлювали відповідно вимогам Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. (Наказ МОЗ України, 2007) та державної клінічної настанови "Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія [Фещенко та ін., 2014].

Наявність ЦМВІ в основній та контрольній групах верифіковували шляхом визначення специфічних антитіл імуноглобулінів класу М (Ig M CMV) та імуноглобулінів класу G (IgG CMV) у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу [National Committee for ... , 1998; Марданлы, Асратян, 2008]. Ig M CMV відповідають за гострий період ЦМВІ, а також є показником активної її реактивації. Тому титр Ig M CMV до 0,9 од. нами трактувався як негативний (відсутність активної ЦМВІ). В титрі Ig M CMV 0,91-1,1 од. показник розцінювався як сумнівний і потребував контролю в динаміці. При наявності Ig M CMV в титрі 1,1 од. і вище ми впевнено діагностували активний перебіг ЦМВІ. Негативний результат IgG CMV ( $<0,9$  од.) говорив про відсутність більш раннього перебігу ЦМВІ. При наявності IgG CMV у сумнівному титрі (0,91-1,1 од.) пацієнту було рекомендовано дообстеження в динаміці. Позитивний показник IgG CMV ( $>1,1$  од.) підтверджувава наявність персистенції ЦМВІ. Крім того, ми поділили показник персистенції ЦМВІ за ступенем вираженості. Відтак, до категорії респондентів з легкою персистенцією було віднесено осіб з титром IgG CMV 1,1 - 7,0 од., помірною персистенцією - 7,1-14,0 од., важкою - 14,1 од. і вище.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм SPSS 12.0 для Windows (Grand Pack, Serial Number 9593869) (Бююль, Цефель, 2005, Наследов, 2007).

### Результати. Обговорення

Поширеність персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та практично здорових осіб на підставі аналізу вмісту

IgG представлена в табл. 1. Аналізуючи дані табл. 1, можна сказати, що хворі НП суттєво відрізнялись за своїм вірусологічним статусом (на підставі аналізу вмісту IgM CMV та IgG CMV).

За нашими даними, що були отримані в процесі обстеження, IgM виявлявся в 4 випадках (9,3%) у клінічно незначущому титрі і не було характерним для пацієнтів контрольної групи. З нашої точки зору, відсутність гострого перебігу захворювання ЦМВІ виключає цитомегаловірусну природу як первинного етіологічного чинника НП. Інша картина спостерігалася при аналізі наявності антитіл класу IgG до ЦМВ у хворих НП та осіб контрольної групи.

Середнє значення титру антитіл класу IgG до ЦМВ у групі хворих на НП складало  $(6,13 \pm 0,87)$  од. та коливалось від 0 до 27,80 од., у той час як у групі практично здорових показник середнього значення титру антитіл класу IgG до ЦМВ складало  $(4,07 \pm 0,82)$  од. і коливалось від 0 до 13,50 од. (різниця була невірогідна,  $t=1,664$ ,  $p=0,1$ ). В усій виборці (75 спостережень) середнє значення титру антитіл класу IgG до ЦМВ складало  $(5,25 \pm 0,85)$  од.

Також нами було вивчена поширеність ЦМВІ у хворих НП та осіб контрольної групи згідно кількості виробітку анамнестичних антитіл IgG CMV. Інформація щодо поширеності персистенції ЦМВІ згідно рівня титрів IgG CMV в групах порівняння наведена в табл. 2.

**Таблиця 1.** Поширеність персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та практично здорових осіб на підставі аналізу вмісту IgG.

Персистенція ЦМВІ	Хворі НП (n=43)		Здорові (n=32)		$\chi^2$	r (Спірмена)	p
	Абс.	%	Абс.	%			
Наявність IgM CMV	-	-	-	-	3,144	-0,205	0,208
- позитивний	4	9,3	-	-			
- сумнівний	39	90,7	-	-			
Наявність IgG CMV	34	79,1	16	50,0	8,721	-0,341	0,013
- позитивний	1	2,3	-	-			
- сумнівний	8	18,6	16	50,0			

**Таблиця 2.** Поширеність персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та практично здорових осіб на підставі аналізу вмісту IgG.

Персистенція ЦМВІ	Хворі НП (n=43)		Здорові (n=32)		$\chi^2$	r (Спірмена)	p
	Абс.	%	Абс.	%			
Наявність легкого рівня персистенції (1,1 - 7,0)	23	53,5	8	25,0	14,487	-0,289	0,002
Наявність помірного рівня персистенції (7,1-14,0)	8	18,6	8	25,0			
Наявність високого рівня персистенції (14,1 та більше)	5	11,6	-	-			

**Таблиця 3.** Показники поширеності персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та здорових осіб на підставі аналізу вмісту IgG залежно від важкості перебігу НП за шкалою PORT.

Показник персистенції ЦМВІ	Тяжкість перебігу НП згідно класу шкали PORT						$\chi^2$	p
	II клас ризику (n=30)		III клас ризику (n=13)		Усього (n=43)			
	АЧ	%	АЧ	%	АЧ	%		
Хворі НП (n=43)								
- Наявність IgG CMV (тест позитивний)	23	53,5	11	25,6	34	79,1	0,610	0,737
- Наявність IgG CMV (тест сумнівний)	1	2,3	-	-	1	2,3		
- Відсутність IgG CMV (тест негативний)	6	14,0	2	4,7	8	18,6		

Як видно з табл. 2, хворі НП з високим рівнем статистичної вірогідності ( $p=0,002$ ) відрізнялися від здорових осіб за показниками поширеності персистуючої ЦМВІ залежно від рівня вираженості - легкий рівень персистенції 53,5% проти 25,0%, високий рівень персистенції - 11,6% проти 0.

При проведенні аналізу поширеності показника персистенції ЦМВІ залежно від статі, нами не було виявлено статистичної достовірності відмінностей показника вираженості клінічно значущої персистенції ЦМВІ за даними титру антитіл класу IgG залежно від статі в обох групах порівняння ( $p>0,05$ ).

У ході дослідження при оцінці показника поширеності ЦМВІ за його виразністю статистичної вірогідності показника поширеності згідно його виразності відповідно до статі не виявлено ( $p>0,05$ ), однак, за нашими даними, особи контрольної групи характеризувалися відсутністю важкої персистенції ЦМВІ, в той час, коли у групі хворих на НП на її частку припадає 14%. Дослідження показника середнього значення титру антитіл класу IgG CMV показало, що в групі хворих НП для жінок цей показник був нижчим і склав  $(5,37 \pm 1,05)$  од., а у чоловіків вищим - відповідно  $(6,93 \pm 1,41)$  од., при цьому статистична різниця не була знайдена ( $t=0,888$ ,  $p=0,379$ ). У групі практично здорових для жінок показник середнього значення титру антитіл класу IgG CMV виявився вищим і склав  $(4,76 \pm 1,17)$  од., у той час як у чоловіків він був нижчим і склав  $(3,18 \pm 1,13)$  од., при цьому також відмінності були невірогідні ( $t=0,950$ ,  $p=0,350$ ).

При оцінці поширеності показника персистенції ЦМВІ згідно віку статистично значущої відмінності в обох групах порівняння ми не виявили ( $p>0,05$ ), однак, у групі хворих НП виявлена вірогідно значуще зростання виразності важкості зі збільшенням віку пацієнтів ( $p=0,047$ ). Це може трактуватись як підвищення з віком вірогідності інфікування вірусом ЦМВ, який через провокацію порушень у імунній системі в подальшому сприятиме приєднанню інфекційних захворювань, в тому числі і НП.

Результати аналізу поширеності клінічно значущого показника поширеності ЦМВ-персистенції та визначення його середнього значення у хворих на НП відповідно до важкості перебігу захворювання, що визначається бальним індексом шкали PORT, представлені у табл. 3.

Розподілення поширеності показника персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП залежно від класу ризику пневмонії за шкалою PORT було невірогідним ( $p>0,05$ ),

однак якщо проводити відповідні розрахунки, приймаючи кількість спостережень в групах порівняння - відповідно важкості II та III класу за шкалою PORT, то отримаємо наступне. Для хворих на НП II класу ризику (30 пацієнтів) показник поширеності склав 76,6% і спостерігався у 23 хворих. Для хворих НП III класу ризику (13 пацієнтів) показник поширеності персистуючої CMV-інфекції склав 84,6% і спостерігався у 11 хворих, що було вірогідно вище порівняно з групою хворих, які мали II клас ризику негативного наслідку за шкалою PORT ( $p<0,05$ ) та вище середньогрупового показника, який склав по групі в цілому 79,1%. Дана закономірність потребує подальшого вивчення при більшій виборці пацієнтів із III класом ризику летальності за PORT-шкалою. Крім того, дослідження показало, що для хворих, які мали III клас ризику за шкалою PORT, що відповідає більш важкому в клінічному розумінні перебігу НП, показник виразності/важкості персистенції, що відповідає кількісній оцінці наявних антитіл IgG до цитомегаловірусу в крові пацієнтів, склав у середньому  $(9,40 \pm 2,21)$  од. проти середнього показника  $(4,71 \pm 0,69)$  од. при  $p=0,012$ , що визначався у хворих на НП із II класом ризику за шкалою PORT, і, які характеризуються відповідно більш легким в клінічному розумінні перебігом НП. Це ще раз підтверджує нашу думку про те, що важке інфікування вірусом ЦМВ і, як наслідок, виражена реакція організму щодо збільшення інтенсивності вироблення специфічних АТ, у подальшому може спричинити порушення з боку імунної системи, що призводить до зниження захисного бар'єру та розвитку більш важкого в клінічному розумінні інфекційного ураження нижніх дихальних шляхів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Хворі НП суттєво відрізнялися за своїм вірусологічним статусом (на підставі аналізу вмісту IgM CMV та IgG CMV).

2. IgM до вірусу ЦМВІ виявлявся в 4 випадках (9,3%) у клінічно незначущому титрі і не були характерні для контрольної групи, що виключає гострий перебіг ЦМВІ у цих пацієнтів, а отже, й спростовує цитомегаловірусну природу як первинного етіологічного чинника НП.

3. Спостерігалась тенденція щодо збільшення абсолютного показника середнього значення титру антитіл класу IgG до ЦМВ в групі хворих на НП (склало  $(6,13 \pm 0,87)$

од. порівняно з контрольною групою (склало (4,07±0,82) од. Різниця була невірною (t=1,664, p=0,1), що можна пояснити невеликою кількістю спостережень.

4. Хворі НП з високим рівнем статистичної вирогідності (p=0,002) відрізнялися від здорових осіб за показниками поширеності персистуючої ЦМВІ залежно від рівня вираженості - легкий рівень персистенції 53,5% проти 25,0%, високий рівень персистенції - 11,6% проти 0. Отже, наявність в організмі персистенції ЦМВІ є обтяжуючим фактором для приєднання супутньої патології нижніх дихальних шляхів, що, ймовірно, обумовлено зрушеннями в імунному статусі, які провокує ЦМВІ.

5. Не знайдено вірогідної різниці при аналізі поширеності персистуючої ЦМВ-інфекції залежно від віку та статі респондентів.

6. Для хворих, які мали III клас ризику за шкалою PORT, що відповідає більш важкому в клінічному розумінні перебігу НП, він склав у середньому (9,40±2,21) проти середнього показника (4,71±0,69) при p=0,012, що визначався у хворих на НП із II класом ризику за шкалою PORT, і, які характеризуються відповідно більш легким в клінічному розумінні перебігом НП.

7. Наявність персистенції ЦМВІ потребує своєчасної діагностики з паралельним вивченням змін імунного статусу з метою імункорекції та запобігання приєднання супутніх інфекційних захворювань із більш складним перебігом.

Враховуючи актуальність проведеного дослідження перспективно планується проаналізувати імунологічний статус хворих на НП залежно від ступеня персистенції ЦМВІ.

### Список літератури

- Дзюблик Я.О. Наукове обґрунтування та ефективність застосування алгоритму етіологічної діагностики негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів /Я.О.Дзюблик // Укр. хіміотерапевт. журнал.- 2013.- №3-4.- С.3-6.
- Дзюблик Я.О. Оптимізація антимікробної хіміотерапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології /Я.О.Дзюблик, О.П. Слесаренко //Укр. пульмонолог. журнал.- 2013.- №4.- С.19-25.
- Евстигнєв І.В. Спектр легочної патології у ВІЧ-інфіцированих пацієнтів в залежності від ступеня імуносупресії /І.В.Евстигнєв //Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология.- 2011.- №3.- С.61-71.
- Инфекційні хвороби: підручник /За ред. О.А.Голубовської.- К.: ВСВ "Медицина", 2012.- 728с.
- Инфекционные болезни. Фармакотерапия; под. ред. д.мед.н., проф. Л.В.Мороз /Справочник врача-инфекциониста.- К.: ООО "Доктор-Медиа", 2011.- 442с.
- Кистенева Л.Б. Особенности цитоклинового статуса у детей с латентной и персистирующей формами цитомегаловирусной инфекции /Л.Б.Кистенева //Росс. вестник перинатол. и педиатрии.- 2009.- Т.54, №4.- С.64-68.
- Марданлы С.Г. Иммуноферментные тест-системы для диагностики цитомегаловирусной инфекции /С.Г.Марданлы, А.А.Асратян //Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.- 2008.- №3.- С.98-100.
- Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія /Метод. посібник /Ю.І.Фещенко, О.А.Голубовська, К.А.Гончаров [та ін.].- Київ, 2014.- 122с.
- Чернышова Л.И. Цитомегаловирусная инфекция (лекция) /Л.И.Чернышова //Сучасні інфекції.- 1999.- №3.- С.71-79.
- Cytomegalovirus surveillance protocol for Ontario hospitals. ОНА/ОМА Communicable disease surveillance protocol.- 2013.- P.1-10.
- 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.

### Мороз Л.В., Чичирельо-Константинович К.Д., Константинович Т.В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ПЕРСИСТЕНЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

**Резюме.** В статье представлены данные о распространенности цитомегаловирусной инфекции в популяции и среди контингента больных с негоспитальной пневмонией при наличии специфических антител класса иммуноглобулинов М та G. Также приведены показатели цитомегаловирусной персистенции по степени тяжести персистенции среди больных с негоспитальной пневмонией и практически здоровых лиц, показатели распространенности персистенции ЦМВ-инфекции у больных с НП и здоровых лиц на основе анализа содержания IgG в зависимости от тяжести течения НП по шкале PORT.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, персистенция, негоспитальная пневмония, иммуноглобулины.

### Moroz L.V., Chichirelyo-Konstantinovich K.D., Konstantinovich T.V. PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF PERSISTENT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

**Summary.** The article presents data about the prevalence of cytomegalovirus infection in the population and among patients in community-acquired pneumonia with the presence of specific antibodies - immunoglobulins M and G. Also shows the performance persistence of cytomegalovirus in severity persistence among patients in community-acquired pneumonia and healthy individuals, the prevalence of persistent CMV infection in patients with CAP and healthy subjects on the basis of IgG content depending on the severity of the CAP by PORT-scale.

**Key words:** cytomegalovirus infection, persistence, community-acquired pneumonia, immunoglobulins.

**Рецензент:** д. мед. н., профессор Мостовой Ю.М.

Стаття надійшла до редакції 28.04.2015 р.

Мороз Лариса Василівна - д. мед. н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; larisa652002@yahoo.com

Чичирельо-Константинович Кіаріна Даніелівна - магістрант кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І.Пирогова, лікар-інтерн Територіального медичного об'єднання (м. Біла Церква); chiarina-cicirello@rambler.ru

Константинович Тетяна Володимирівна - д. мед. н., професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова; tvkonstantinovich@yahoo.com