

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

УДК: 616-07;616-079;616-079.3

Мороз Л.В., Чічирельо-Константинович К.Д., Константинович Т.В., Бондарчук О. Б.

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

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРІВ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ: ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Резюме. В статті представлені дані щодо особливостей імунологічного статусу пацієнтів з негоспітальною пневмонією та практично здорових осіб, проаналізовано частоту та типи зрушень імунологічної картини у групах порівняння та їх відповідність до ступеня важкості негоспітальної пневмонії (за шкалою PORT), подані результати аналізу впливу персистуючої цитомегаловірусної інфекції та ступеню її важкості на параметри імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією та здорових осіб.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, персистенція, негоспітальна пневмонія, імунологічний статус, лімфопенія.

Вступ

Гострі та хронічні вірусні інфекції є патологічними станами, що призводять до зростання рівня тимчасової та стійкої втрати працездатності, а в деяких випадках важкого перебігу і до летальних наслідків, спричиняючи значні економічні витрати, негативно впливають на соціально-економічний стан будь-якої країни незалежно від рівня її розвитку, в тому числі і для України [Cytomegalovirus Surveillance Protocol for Ontario Hospitals, 2013]. Особливою актуальністю проблема захворювань вірусної природи набуває за умов поєднання з будь-якою патологією інших органів та систем, оскільки обумовлює більш важкий в клінічному розумінні перебіг коморбітного захворювання. Важливо, що часто вірусні ураження сполучаються з патологією органів дихання, які найчастіше підлягають впливу як з боку бактеріальних, так і вірусних патогенів [Лобзин, 2000].

У сучасній клінічній медицині цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) набуває надвисокої актуальності і становить значну проблему інфектології [Марданли, Асратян, 2008], в тому числі і в нашій державі. Висока поширеність ЦМВ-інфекції (ЦМВІ) серед дорослих та дітей, можливість тривалої персистенції збудника в організмі людини з ураженням практично всіх органів та систем, порівняно висока летальність, труднощі загальноклінічної та лабораторної ідентифікації, відсутність надійних лікувальних та профілактичних засобів визначають актуальність цього захворювання.

З іншого боку, негоспітальна пневмонія (НП) є одним з найбільш поширених та небезпечних гострих захворювань органів дихання, яка має тенденцію до зростання захворюваності та летальності як в Україні, та і в усьому світі [Фещенко та ін., 2014]. Вірусна етіологія НП є вкрай суперечливою. Деякі автори піддають сумніву виникнення таких пневмоній. За їх твердженнями, віруси шляхом руйнування слизової оболонки дихальних шляхів, сприяють активізації умовно-патогенної флори, яка колонізує ВДШ у курців та осіб з хронічним ураженням бронхо-легеневого апарату, таким чином викликаючи НП. Інші доводять, що інфікування ЦМВ та вірусом простого герпесу сприяє затяжному перебігу

НП, рецидивам захворювання та виникненню ускладнень [Heininger et al., 2006].

Патогенез ЦМВІ тісно пов'язаний із станом імунної системи. Відомо, що вірус здатний негативно впливати на функції імунітетів. Існують дані, що найбільш виражені при цьому зміни стосуються Т-хелперів, рівень яких знижується. В той же час рівень супресорів/кілерів збільшується, а активність природних кілерів знижується. Одночасно порушується гуморальна регуляція імунної ланки внаслідок ураження системи інтерлейкінів. Таким чином вірус може викликати клональну елімінацію дозріваючих Т- і В-лімфоцитів, що порушує розвиток імунної відповіді на даний вірус. В свою чергу зміна імунологічного бар'єру організму слугуватиме підґрунтям для приєднання вторинних інфекцій, серед яких і негоспітальна пневмонія поліетіологічного генезу [Ахматова, 2008; Кистенева, 2009].

Отже, враховуючи вище викладене, вважаємо, що питання дослідження особливостей імунологічних зрушень внаслідок ЦМВІ-персистенції у хворих на НП з подальшою оптимізацією як терапії, так і реабілітації пацієнтів є актуальною і своєчасною, що і обумовило мету нашої роботи: встановити особливості патологічних зрушень в імунному статусі (ІС) пацієнтів з НП молодого віку.

Матеріали та методи

Було обстежено 43 хворих на НП (21 (48,8%) чоловіків та 22 (51,2%) жінок), що лікувались стаціонарно в 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 в групі хворих на НП становив (40,1±1,7) роки, в групі контролю середній вік пацієнтів становив (36,0±1,7) роки. Діагноз НП встановлювали відповідно вимогам Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. (Наказ МОЗ України, 2007) та Клінічної Настанови "Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна

терапія [Фещенко та ін., 2014].

Наявність персистенції ЦМВІ визначали шляхом виявлення специфічних антитіл імуноглобулінів класу G (Ig G CMV) в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу [National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1998; Марданлы, Асратян, 2008], який розцінювався як позитивний прититрі антитіл ? 1,1 г/л. Ступінь персистенції нами також трактувався за кількісних показником вищезгаданих антитіл: титр 1,1-7,0 г/л відповідав легкому рівню персистенції ЦМВІ, 7,1-14,0 г/л - середньому, а показник ?14,1 г/л свідчив про високий рівень персистенції.

Дослідження гуморальної ланки імунітету включало визначення неспецифічних імуноглобулінів A (Ig A), M (Ig M), G (Ig G) [Tijssen, 1985], рівень яких оцінювали кількісно в грамах на літр. Для дослідження клітинної ланки імунітету вивчали абсолютний та відсотковий вміст лейкоцитів, лімфоцитів, клітин CD3, CD4, CD8, CD22, співвідношення CD4/CD8 (або імуно-регуляторний індекс (IPI) за методикою непрямої флуоресценції [Coons, Kaplan, 1942]. Інтерпретацію результатів проводили відповідно цифрових зрушень показників.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм SPSS 12.0 для Windows (Grand Pack, Serial Number 9593869) [Бююль, Цефель, 2005; Наследов, 2007]. Використано параметричний тест Ст'юдента для порівняння двох незалежних вибірок та одномірний дисперсійний аналіз ANOVA для порівняння більше як 2 незалежних вибірок, а також виконано описову статистику.

Результати. Обговорення

Нами було виявлено вірогідно значущу ($p=0,013$) наявність ЦМВІ-персистенції у 34 хворих НП (79,1%) та 16 практично здорових осіб (50,0%). Серед респондентів основної групи легкий ступінь персистенції спостерігався у 23 хворих НП (53,5%), середній ступінь - у 8 респондентів (18,6%), високий рівень - у 5 пацієнтів (11,6%) при $p=0,002$. Респонденти контрольної групи характеризувались наявністю легкої персистенції у 8 осіб (25,0%) та середньої - у 8 осіб (25,0%) ($p=0,002$). Важкий рівень персистенції ЦМВІ в групі практично здорових осіб не виявлено.

Також було проаналізовано особливості реактивності імунної системи в обох групах порівняння, які представлено в таблиці 1. Хворі на НП суттєво відрізнялись від групи контролю за показниками ІС. Так, була знайдена статистично значуща вірогідність, що у хворих на НП спостерігалось зниження показника IPI (1,58±1,13) г/л проти (1,88±0,09) г/л в групі контролю ($p=0,059$), зниження абсолютної кількості лімфоцитів - (1,68±0,08) г/л проти (2,13±0,12) г/л ($p=0,003$) та у відсотковому відношенні відповідно (33,86±1,98) проти (39,50±1,86) % при $p=0,041$, зниження абсолютної кількості CD3 - (0,77±0,04) г/л проти (0,97±0,05) г/л ($p=0,004$) та рівня

неспецифічних імуноглобулінів A, G - відповідно (1,37±0,07) г/л проти (1,67±0,09) г/л в групі контролю при $p=0,011$ та (9,23±0,43) г/л проти (11,17±0,38) г/л при $p=0,001$. Навпаки, у хворих на НП порівняно із здоровими спостерігалось підвищення рівня CD8 і склало (24,35±0,97) % проти (20,38±0,73) % відповідно при $p=0,002$. За показниками абсолютної кількості лейкоцитів, CD22 та рівнем Ig M статистичних відмінностей в групах порівняння не було знайдено.

Проведення порівняння середніх показників значень ІС відповідно до статі пацієнтів показало, що, як в групі хворих НП, так і в групі здорових осіб виявлено статистично значиме зниження рівня Ig M серед осіб чоловічої статі і склало в групі хворих НП (0,92±0,1) г/л для чоловіків проти (0,98±0,1) г/л для жінок при $p=0,044$, а в групі здорових для чоловіків (0,91±0,1) г/л проти (1,44±0,2) г/л для жінок при $p=0,03$. Дослідження середніх значень показників імунітету в групах порівняння залежно від віку пацієнтів не показало статистично вірогідної різниці.

Аналізуючи частоту розподілення респондентів залежно від типу порушень ІС, ми виявили, що статистично значущо ($p=0,028$) в групі хворих НП визначалось збільшення кількості осіб із клінічно значущим рівнем лімфоцитів, що склало 14%, у той час, як в групі здорових таких осіб зовсім не спостерігалось. Поряд з цим, нами знайдено збільшення кількості пацієнтів які мали клінічно значиме зниження рівня Ig A - 48,8 % проти 25,0 % в групі контролю ($p=0,044$) та Ig G - 34,9% проти 0% в контрольній групі ($p=0,0001$). Ці дані також підтверджують вірогідно виражені зміни як у клітинній,

Таблиця 1. Показники імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією та здорових осіб.

Показники ІС	Середні значення показників ІС (M+m)		t	p
	Хворі НП (n=43)	Здорові (n=32)		
Імуно-регуляторний індекс (IPI)	1,58±1,13	1,88±0,09	1,923	0,059
Кількість лейкоцитів, г/л	5,97±0,84	5,56±0,30	0,467	0,642
Кількість лімфоцитів, %	33,86±1,98	39,50±1,86	2,079	0,041
Кількість лімфоцитів, г/л	1,68±0,08	2,13±0,12	3,051	0,003
Кількість CD3, %	49,14±1,46	46,88±1,82	0,969	0,336
Кількість CD3, г/л	0,77±0,04	0,97±0,05	3,021	0,004
Кількість CD4, %	27,98±1,03	25,88±1,24	1,304	0,197
Кількість CD4, г/л	0,51±0,05	0,54±0,03	0,484	0,630
Кількість CD8, %	24,35±0,97	20,38±0,73	3,262	0,002
Кількість CD8, г/л	0,51±0,07	0,42±0,02	1,194	0,238
Кількість CD22, %	21,00±0,84	19,38±1,03	1,226	0,225
Кількість CD22, г/л	0,36±0,02	0,40±0,03	1,255	0,214
Ig A, г/л	1,37±0,07	1,67±0,09	2,624	0,011
Ig M, г/л	0,95±0,07	1,21±0,13	1,714	0,093
Ig G, г/л	9,23±0,43	11,17±0,38	3,379	0,001

Таблиця 2. Середні значення показників імунологічного статусу ЦМВІ-позитивних хворих негоспітальною пневмонією відповідно до ступеня персистенції за титром Ig G CMV у сироватці крові.

Показники ІС залежно від ступеня персистенції за титром Ig G CMV	Середні значення показників ІС (M±m)		p ^{1*} /p ^{2**}
	Хворі НП II класу ризику (n=23)	Хворі НП III класу ризику (n=11)	
Імуно-регуляторний індекс (ІР) легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	1,75±0,17 1,33±0,42 1,00±0,05	2,00±0,01 2,00±0,01 2,00±0,01	0,043/0,82
Кількість лейкоцитів легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	5,46±0,43 9,92±6,02 4,20±0,01	5,90±0,56 4,00±1,30 5,08±0,35	0,316/0,145
Кількість лімфоцитів, % легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	31,62±3,20 34,15±6,60 46,00±0,01	25,80±6,34 49,00±5,00 43,00±6,89	0,321/0,082
Кількість лімфоцитів, г/л легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	1,71±0,13 1,64±0,25 1,93±0,01	1,40±0,18 1,58±0,12 2,18±0,36	0,608/0,059
Кількість CD3, % легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	45,63±2,28 51,33±4,33 41,00±0,01	44,40±1,57 50,50±1,50 44,50±4,03	0,215/0,203
Кількість CD3, г/л легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	0,73±0,05 0,80±0,12 0,79±0,01	0,87±0,15 0,75±0,04 0,99±0,25	0,543/0,582
Кількість CD4, % легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	27,31±1,59 25,50±1,69 20,00±0,01	27,80±0,49 21,00±3,00 22,75±2,06	0,033
Кількість CD4, г/л легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	0,47±0,05 0,40±0,07 0,39±0,01	0,57±0,18 0,34±0,01 0,50±0,12	0,391/0,442
Кількість CD8, % легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	21,81±1,85 24,17±1,66 21,00±0,01	24,20±3,44 28,50±3,50 21,75±2,17	0,540/0,295
Кількість CD8, г/л легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	0,38±0,04 0,42±0,06 0,41±0,01	0,68±0,41 0,71±0,34 0,48±0,13	0,671/0,672
Кількість CD22, % легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	19,88±1,59 20,83±1,60 22,00±0,01	19,00±0,89 15,50±4,50 22,75±3,12	0,649/0,178
Кількість CD22, г/л легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	0,34±0,04 0,33±0,05 0,43±0,01	0,47±0,07 0,36±0,10 0,48±0,08	0,576/0,371
Ig A, г/л легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	1,43±0,11 1,20±0,14 0,82±0,01	1,00±0,08 1,60±0,40 1,53±0,30	0,110/0,101
Ig M, г/л легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	0,77±0,08 0,74±0,08 1,90±0,01	0,78±0,15 1,04±0,31 1,37±0,53	0,001/0,249
Ig G, г/л легкий рівень персистенції помірний рівень персистенції високий рівень персистенції	8,76±0,72 8,40±0,73 15,00±0,01	8,16±0,73 10,70±4,30 9,25±2,28	0,034/0,511

Примітки: * - p¹ - ймовірність похибки для хворих НП II класу ризику;
** - p² - ймовірність похибки для пацієнтів НП III класу ризику.

так і у гуморальній ланці імунітету в групі хворих НП порівняно із здоровими. Проведені відповідні розрахунки розподілення пацієнтів за відповідними типами зсувів ІС не показали вірогідної різниці за статтю та віком.

У ході дослідження не було знайдено вірогідних розбіжностей середніх значень показників ІС залежно від важкості НП згідно шкали PORT. З нашої токи зору, це може бути обумовлено, по-перше, недостатньою кількістю хворих із III класом ризику (13 осіб порівняно із 30 хворими, які мали II клас ризику). А, по-друге, можна припустити, що не лише важкість НП впливає на важкість змін у показниках ІС хворих, що має бути вивчено в подальшому, коли в якості предмету спостереження буде виступати розподілення хворих НП не за важкістю перебігу захворювання, а за фактом наявності або відсутності персистенції ЦМВІ та ступенем її виразності.

Проведення порівняння середніх значень показників ІС залежно від важкості НП та статтю пацієнтів, показало лише вірогідні відмінності за значенням ІРІ та відсотковим значенням CD22. Так, для чоловіків із II класом ризику значення ІРІ склало у середньому (1,38±0,27) г/л, для жінок того ж класу - (1,53±0,21) г/л - різниця вірогідна при ймовірності похибки p=0,04. Для чоловіків із III класом ризику значення ІРІ склало у середньому (2,00±0,01) г/л, для жінок того ж класу (1,60±0,40) г/л. Кількість CD22 для чоловіків із II класом ризику за шкалою PORT склало у середньому (0,30±0,02) %, для жінок того ж класу - (0,36±0,04) %. Для чоловіків із III класом ризику середній показник рівня CD22 склав (0,44±0,05) %, для жінок того ж класу - (0,38±0,09) % - різниця вірогідна при ймовірності похибки p=0,029.

Згідно отриманих результатів, спостерігалось вірогідне зростання показників ІРІ та вмісту CD22 по мірі зростання важкості НП за шкалою PORT серед чоловіків, в той час, коли серед осіб жіночої статі навпаки - відбувається їх вірогідне зниження.

Значущих відмінностей виразності середніх значень показників, що характеризують ІС хворих на НП залежно від важкості перебігу (класом ризику за шкалою PORT) нами не було знайдено, p>0,05.

Враховуючи результати аналізу наявності та ступеня важкості ЦМВІ-персистенції в обох групах порівняння, ми порівняли середні значення показників ІС хворих на НП та здорових осіб, що розраховані залежно від наявності або відсутності персистенції ЦМВІ. Встановлено, що

середнє значення показників IC, а саме рівень CD3, CD4, CD8 і відповідно IPI статистично вірогідно ($p < 0,001$) знижувався у хворих на НП за умов наявності ЦМВІ-персистенції (Ig G CMV), у той час, коли в групі практично здорових осіб ці ж показники зростали.

При проведенні порівняльного аналізу середніх значень, які комплексно характеризують IC, з урахуванням важкості персистенції ЦМВІ, прийнявши за показник розподілення змінних рівень Ig G (у ЦМВІ-позитивних хворих НП та 16 осіб контрольної групи), ми засвідчили вірогідно значуще зниження вмісту в сироватці крові клітин CD3 від ($51,125 \pm 3,187$) % до ($43,800 \pm 3,200$) % при $p = 0,002$, CD 4 від ($27,957 \pm 1,179$) % до ($22,200 \pm 1,685$) % при $p < 0,001$, CD8 від ($23,087 \pm 1,542$) до ($21,600 \pm 1,691$) при ($p = 0,040$) серед пацієнтів основної групи відповідно до зростання в них ступеня персистенції. Також було характерним вірогідно значуще ($p = 0,033$) підвищення показника CD22 від ($0,372 \pm 0,032$) г/л до ($0,467 \pm 0,061$) г/л серед хворих НП та зростання титру неспецифічних Ig M від ($0,844 \pm 0,082$) г/л до ($1,474 \pm 0,424$) г/л при $p = 0,037$ відповідно зростанню титру Ig G CMV.

При аналізі середніх значень показників IC хворих на НП та здорових осіб залежно від наявності персистенції ЦМВІ статевих відмінностей не виявлено.

Аналізуючи відповідні показники залежно від віку хворих та здорових осіб, отримано наступне. Відсотковий середній вміст CD22 у групі пацієнтів з НП зростає з віком - від ($17,4 \pm 1,31$) % у віковій категорії 20-29 років до ($23,9 \pm 1,49$) % у віковій категорії 40-49 років ($p = 0,033$). Одночасно в групі практично здорових осіб спостерігалась така картина: абсолютне середнє значення (г/л) вмісту CD3 у віковій категорії 20-29 років складає ($0,84 \pm 0,08$) г/л і, зростаючи з віком, вже в категорії 40-49 років складає ($1,48 \pm 0,09$) г/л ($p = 0,02$). Також у респондентів контрольної групи виявлено наростання середнього відсоткового значення титру CD4 ($p = 0,014$) відповідно віку - від ($23,75 \pm 4,40$) % при віку 20-29 років до ($38,50 \pm 1,44$) % при віку 40-49 років.

При проведенні порівняльного аналізу середніх значень показників IC хворих на НП за виявленої персистенції ЦМВІ згідно розподіленню за класом ризику фатальних подій (шкала PORT) отримано наступне: вірогідно значимо ($p = 0,039$) абсолютне значення середнього вмісту CD22 серед ЦМВІ-позитивних хворих НП з II класом НП по шкалі PORT було нижчим і складало ($0,34 \pm 0,03$) г/л проти ($0,45 \pm 0,04$) г/л серед пацієнтів з III класом НП. Відмінності інших показників IC відповідно важкості НП за шкалою PORT були статистично невірогідними.

Крім того, ми проаналізували особливості середніх значень показників IC хворих НП відповідно до ступеня персистенції за титром Ig G CMV у сироватці крові (табл. 2).

За даними таблиці 2, значуще вірогідним було зниження середніх значень таких показників IC у хворих

НП II класу ризику як IPI ($p = 0,043$), CD4 ($p = 0,033$) відповідно до збільшення титру Ig G CMV, яке ми оцінили як пряму залежність між поглибленням імунологічних зрушень та рівнем персистенції ЦМВІ. На відміну від них, серед хворих НП III класу ризику така риса прослідковувалася лише за вмістом CD4 ($p = 0,33$). Крім того, спостерігалось вірогідне підвищення титру неспецифічних Ig M ($p = 0,001$) та Ig G ($p = 0,034$) прямо пропорційно збільшенню рівня ЦМВІ-персистенції у пацієнтів з II класом ризику НП негативних наслідків за шкалою PORT.

Лімфопенія доводить наявність супресії кісткового мозку неспецифічними чинниками, якими, на нашу думку, в групі хворих НП слугували патогенні інфекційні чинники - як бактеріальна флора НП, так і вірус ЦМВІ. Зниження абсолютної кількості CD3 говорить про недостатність клітинного імунітету, а саме його клітинно-ефекторної ланки, що пояснює порівняно вищий ступінь ймовірності приєднання супутніх інфекційних процесів на тлі існуючої вірусної персистенції, що і було продемонстровано у групі пацієнтів з НП на противагу контрольній групі. Зниження IPI є патогномонічним компонентом імунограми для пацієнтів з глибоким і виразним імунодефіцитним станом, що в нашому дослідженні може трактуватися як виражена імуносупресивна дія за рахунок тривалої латентної фази ЦМВІ. Зменшення показника IPI у респондентів досягалося за рахунок кількісного зростання CD8, що є досить типовим при тривалих в'яло перебігаючих інфекційних захворюваннях, таких як ЦМВІ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Хворі на НП суттєво відрізнялись від групи здорових за показниками IC; при цьому встановлена наявність порушень як у клітинній, так і у гуморальній ланках імунітету, що, в незначному ступені залежить від статі пацієнтів, частково залежить від важкості перебігу НП і пов'язана із рівнем персистенції ЦМВІ.

2. Виявлене зниження вмісту Ig A, Ig G, як захисних гуморальних факторів, у хворих НП свідчить про наявність тривало існуючого чинника, зокрема вірусного походження, який призводить до виснаження імунної системи,

Встановлено зниження напруги імунітету серед жінок по мірі зростання важкості НП, що може бути обумовлено наявністю інших коморбідних патологічних чинників, включаючи гормональну дисфункцію і можливу вірусну персистенцію. Позитивна динаміка імунологічних показників у чоловіків по мірі зростання важкості НП може свідчити про достатню адекватну реактивність імунної системи.

3. Встановлено зниження середніх показників IC паралельно зі зростанням Ig G CMV серед пацієнтів з НП, що може свідчити про глибоке пригнічення імунної системи, і результує у недостатність клітинної ланки імунітету, є прогностично несприятливим фактором для

перебігу НП на тлі персистенції ЦМВІ.

4. Виявлення зниження вмісту в сироватці крові клітин CD3 ($p=0,002$), CD 4 ($p<0,001$), CD8 ($p=0,040$) у хворих НП відповідно до зростання в них ступеня персистенції (за титром Ig G CMV) можна розцінити як відповідність наростання імуносупресії за рахунок зниження вироблення згаданих вище показників клітинної ланки імунітету до збільшення важкості ЦМВІ, що ймовірно підтверджує зв'язок вірусної персистенції з імунною дезорганізацією у цих хворих.

5. Отримані результати свідчать про вірогідно доведений негативний вплив персистенції ЦМВІ на показники ІС хворих НП, що негативно впливає на перебіг основного захворювання.

Перспективним є подальше вивчення проблеми ЦМВІ-персистенції у хворих на НП з метою встановлення особливостей клінічного перебігу НП в залежності від ступеня персистенції для визначення тактики ведення такого контингенту хворих та проведення адекватних реабілітаційних заходів.

Список літератури

- Ахматова Н. К. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противовирусный / Н. К. Ахматова, М. В. Киселевский. - М.: Практическая медицина, 2008. - 255 с.
- Кистенева Л. Б. Особенности цитокинового статуса у детей с латентной и персистирующей формами цитомегаловирусной инфекции [Текст] / Л. Б. Кистенева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2009. - Т. 54, № 4. - С. 64-68.
- Лобзин Ю. В. Руководство по инфекционным болезням / Лобзин Ю. В. - СПб.: "Изд. Фолиант", 2000. - 936 с.
- Марданлы С. Г. Иммуноферментные тест-системы для диагностики цитомегаловирусной инфекции [Текст] / С. Г. Марданлы, А. А. Асратян // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2008. - № 3. - С. 98-100.
- Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія: метод. посібник / Ю.І Фещенко, Я. О. Дзюблик, Т. О. Перцева [та ін.]. - Київ, 2013. - 122 с.
- Coons A. H. Localization of antigen in tissue cells. II. Improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody / A. H. Coons, M. H. Kaplan // J. Exp. Med. - 1950. - Vol. 91 (1). - P. 1-13.
- Cytomegalovirus surveillance protocol for Ontario hospitals. OHA/OMA Communicable disease surveillance protocol. - Published and Distributed by the Ontario Hospital Association Published January 1991. Last Reviewed and Revised May 2015. - P. 1-10. - Режим доступу <https://www.oha.com/Services/HealthSafety/Documents/Cytomegalovirus%20Protocol%20Revised%20May%202015.pdf>
- Heininger A. How cytomegalovirus reactivation could cause pulmonary pathology in septic hosts / A. Heininger, K. Hamprecht // Crit. Care Med. - 2006. - Vol. 34. - P. 929-930.
- Kalil A. C. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit [Text] / A. C. Kalil, D. F. Florescu // Crit. Care Med. - 2009. - Vol. 37. - P. 2350-2358.
- Management of Perinatal Infections; ed P. Palasanthiran, M. Starr, Ch. Jones. - Sydney: Australasian society for infectious diseases, 2014. - P. 6-10.
- 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.
- Tijssen P. Practice and theory of enzyme immunoassays / P. Tijssen // Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology. - 1985. - Vol. 15. - 548 p.

Мороз Л.В., Чичирельо-Константинович К.Д., Константинович Т.В., Бондарчук О.Б.
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Резюме. В статье представлены данные об особенностях иммунологического статуса пациентов с негоспитальной пневмонией и здоровых лиц, проведен анализ частоты и типов нарушений в иммунной картине в представленных группах сравнения, а также их соответствие степени тяжести негоспитальной пневмонии (по шкале PORT), показаны результаты анализа влияния персистирующей цитомегаловирусной инфекции и степени ее тяжести на параметры иммунологического статуса больных с негоспитальной пневмонией и здоровых лиц.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, персистенция, негоспитальная пневмония, иммунологический статус, лимфопения.

Moroz L.V., Chichirello-Konstantinovich K.D., Konstantinovich T.V., Bondarchuk O.B.
CHARACTERISTIC FEATURES OF IMMUNOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: THE CHARACTERISTICS OF CITOMEGALOVIRAL INFECTION PERSISTENCE'S INFLUENCE

Summary. The article provides information about the features of immunological status in patients with community-acquired pneumonia and among healthy individuals, analyzed the frequency and types of disorders in the immune picture in the given comparison groups, also the compliance with the degree of severity of community-acquired pneumonia (according to PORT-scale), showed the results of the analysis of the impact of persistent cytomegalovirus infection and degree of severity on the parameters of immunological status in patients with community-acquired pneumonia and healthy individuals.

Key words: cytomegaloviral infection, persistence, community-acquired pneumonia, immunological status, lymphopenia.

Рецензент - д.мед.н., проф. Мостовой Ю.М.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2015 р.

Мороз Лариса Василівна - д.мед.н., проф., зав. кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 096 536-31-23; larisa652002@yahoo.com

Чічирельо-Константинович Кіаріна Даніелівна - магістрант кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; лікар-інтерн Територіального медичного об'єднання (м. Біла Церква); +38 093 995-67-94; chiara-cicirello@rambler.ru

Константинович Тетяна Володимирівна - д.мед.н., проф. кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 914-19-87; tvkonstantinovich@yahoo.com
 Бондарчук Ольга Броніславівна - к.мед.н., доц. кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 784-39-33; imunolga@ukr.net

© Стопінчук О.В., Коновалова Н.В.

УДК: 615.065

Стопінчук О.В., Коновалова Н.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра клінічної фармації і клінічної фармакології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018)

МЕДИКАМЕНТОЗНО-ІНДУКОВАНЕ ПОДОВЖЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QT, КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Резюме. В статті проаналізовано клінічний випадок розвитку синдрому подовження інтервалу QT, ускладненого поліморфною шлуночковою тахікардією з синдромом Морганьї-Адамса-Стокса на тлі прийому бікалутаміду. Проведено детальний аналіз усіх факторів ризику даного порушення ритму серця. Висвітлено лікування аритмії з врахуванням особливостей фармакокінетики препарату.

Ключові слова: інтервал QT, поліморфна шлуночкова тахікардія, бікалутамід, фармакокінетика, ступінь зв'язування з білком.

Вступ

Клінічне значення синдрому подовження інтервалу QT (longQTsyndrome- LQTS) важко переоцінити. Даний чинник тісно пов'язаний з потенційно фатальною формою порушення ритму серця - поліморфною шлуночковою тахікардією torsades de pointes (TdP) і є предиктором раптової серцевої смерті [Liew, 2011; van Noord et al., 2010; Zhang et al., 2011].

LQTS може виникати спонтанно внаслідок мутації генів, які кодують структурні одиниці мембранних каналів кардіоміоцитів [Kannankeril et al., 2010]. Такий варіант LQTS отримав назву вродженого ("первинного", ідіопатичного). Частіше зустрічається набутий LQTS, і провокують його цілий ряд факторів: вживання ліків чи токсинів, органічні ураження серця, дефіцит білків та дисбаланс електролітів [Rautaharju et al., 2009; Kannankeril et al., 2010]. Відомо багато факторів, здатних негативно впливати на інтервал QT: похилий вік, жіноча стать, гіпертрофія лівого шлуночка, серцева недостатність, ішемія міокарду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, підвищення рівня гормонів щитоподібної залози, гіперхолестеринемія, високий індекс маси тіла, зменшення частоти серцевих скорочень, атривентрикулярна блокада, хронічна цереброваскулярна недостатність, травми грудної клітки чи головного мозку, електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпомангніємія, гіпокальціємія).

У пацієнтів з LQTS зазвичай TdP розвивається у періоди брадикардії, причому обидва стани, як правило, провокують медикаменти і електролітні розлади.

У більшості випадків фіксують кілька вірогідних чинників, серед яких особливої уваги заслуговують лікарські засоби. Перелік препаратів, здатних негативно впливати на процеси де- та реполяризації шлуночків чи викликати епізоди TdP, постійно поповнюється. На електронному ресурсі www.qtsorg.com, можна знайти представників різних фармакологічних груп, які провокують цей феномен. У список препаратів увійшли не тільки

кардіологічні засоби, механізм дії яких прямо пов'язаний з впливом на іонні канали кардіоміоцитів, але і препарати інших груп, що в силу різних причин викликають схожі порушення.

У таблиці 1 наведено перелік препаратів, які можуть провокувати LQTS та TdP.

Слід зазначити, що у різних джерелах перелік потенційно небезпечних ліків відрізняється. У більшості випадків дослідники спостерігали одиничні випадки медикаментозно-індукованого подовження інтервалу QT, корегованого відносно ЧСС. Але якщо інформації надходило багато, то це ставало приводом для регулюючих органів навіть знімати препарати з фармринку (цизаприд, астемізол, терфенадин). За останні десятиліття, саме здатність ліків подовжувати інтервал QT, була найчастішою причиною відкликання препаратів з фармацевтичного ринку чи певного обмеження у продажі [de Ponti et al., 2002].

Окремі медикаменти хоча і суттєво подовжують інтервал QT, але TdP провокують рідко (наприклад, аміодарон) [Isbister, Page, 2013].

Медикаментозно-індукована TdP є досить рідким явищем, але спостерігається вперта тенденція збільшення подібних випадків, до 2-3% у деяких препаратів [Nachimuthu et al., 2010].

D. Pickham та співавтори [2012] виявили подовження інтервалу QT у 24% хворих, що захворіли раптово та знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. В 6% випадків у пацієнтів розвивалася TdP. Предикторами LQTS в даному дослідженні були жіноча стать, прийом ліків, що здатні подовжувати інтервал QT, гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіперглікемія, високий рівень креатиніну, гіпотиреоз та інсульт в анамнезі.

Часто дослідники розподіляють фактори ризику медикаментозно-індукованої LQTS та TdP на модифіковані і немодифіковані (табл. 2).