

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЧІЧІРЕЛЬО-КОНСТАНТИНОВИЧ КІАРІНА ДАНІЕЛІВНА

УДК: 616.24-002-08:616.98

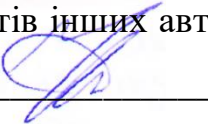
ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО
ВІКУ НА ТЛІ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»
222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ К. Д. Чічирельо-Константинович

Науковий керівник: Мороз Лариса Василівна, доктор медичних наук,
професор

Вінниця - 2020

АНОТАЦІЯ

Чічірельо-Константинович К. Д. Клініко-діагностичні особливості та прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку на тлі персистуючої цитомегаловірусної інфекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної задачі сучасної медицини та інфектології – підвищенню ефективності діагностики та прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії (НП) у осіб молодого віку на тлі персистуючої цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) шляхом встановлення особливостей перебігу захворювання, визначення імунологічних та генетичних детермінант, зокрема поліморфних варіантів гену TLR4.

Основою роботи став досвід спостереження за 105 хворими НП (основна група) у віці від 18 до 44 років (середній вік $(34,1 \pm 0,8)$ роки), які лікувались стаціонарно в пульмонологічному відділенні міської клінічної лікарні № 1 м. Вінниці протягом 2015-2018 рр. Контрольну групу склали 61 практично здорова особа, яка була репрезентативна до основної групи за віком та статтю.

Обстеження тематичних хворих та осіб контрольної групи проводили за допомогою загальноклінічних (лабораторних та інструментальних) методів згідно вимог державних узгоджувальних документів щодо курації хворих, інфікованих ЦМВІ, та таких, що мають НП, проводили збір епідеміологічного аналізу, анкетування хворих, імунологічний аналіз сироватки крові, молекулярну гібридизацію (полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) з подальшим генотипуванням TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C), серологічний аналіз на визначення CMV IgM, CMV IgG, авідності та статистичний аналіз.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що встановлена поширеність ЦМВІ-персистенції у хворих на НП молодого віку, визначені особливості її впливу на клінічні, лабораторно-інструментальні та імунологічні показники перебігу захворювання, оцінені генотипові варіанти поліморфізму TLR4 у пацієнтів та досліджена їх асоціація з тяжкістю перебігу НП, що в комплексі дозволяє встановити ряд факторів, які мають прогностично несприятливий вплив на перебіг НП у осіб молодого віку.

Встановлено, що поширеність персистенції ЦМВІ у хворих на НП молодого віку складає 76,2 %, що у 1,37 рази є вірогідно вищим ($p=0,003$), ніж в контрольній групі. Виявлено значуще вищий показник ЦМВІ-персистенції у старших вікових категоріях хворих на НП ($p=0,045$): наявність ЦМВІ-персистенції частіше зустрічається у віці 20-39 років (23,0-24,6 %) серед здорових осіб та у віці 40-44 років (27,6 %) серед хворих НП молодого віку. Також встановлено, що хворі молодого віку з НП характеризуються вірогідним ($p<0,0001$) вищим класом важкості ризику летальних наслідків від НП за шкалою PORT при наявності IgG CMV: серед ЦМВІ-позитивних пацієнтів з НП кількість хворих з найвищим ризиком летальних наслідків (III та IV класи) була відповідно у 14,9 та у 10,5 рази вищою, аніж серед ЦМВІ-негативних хворих. Наявність IgG CMV позитивно корелювала із ступенем важкості НП (r (Спірмена) = 0,472). Як серед ЦМВІ-позитивних осіб групи контролю, так і серед хворих НП переважають особи з високою авідністю IgG CMV. З високим ступенем вірогідності ($p=0,001$) тяжкість НП (згідно класу ризику летальних наслідків від НП за шкалою PORT) є більшою серед осіб з високою персистенцією ЦМВІ.

Вперше описано, що хворі на НП молодого віку порівняно зі здоровими особами того ж віку характеризуються порушеннями як гуморальної (що підтверджується зниженням рівнів IgA (у 1,16 рази; $p=0,001$), IgM (у 1,26 рази; $p=0,002$), IgG (у 1,13 рази, $p=0,001$) порівняно із контрольною групою), так і клітинної (що підтверджується зниженням рівня CD22 у 1,13 рази, $p=0,011$ порівняно із контрольною групою) ланок імунітету. Лейкоцитоз у хворих НП

30-44-річного віку в імунограмі зустрічається у 2,32 рази частіше ($p=0,032$), лейкопенія - в 1,88 рази частіше ($p=0,032$) порівняно із хворими інших вікових груп. Вірогідно значимим були нижчі абсолютні та відносні значення кількісних показників CD3 (в 1,68 рази), CD4 (в 1,71 рази), CD8 (в 1,64 рази) у хворих з III-IV класами ризику летальних наслідків від НП за шкалою PORT ($p<0,0001$). ЦМВІ-позитивні хворі на НП молодого віку з високою авідністю достовірно відрізнялись нижчими відсотковими середніми значеннями імунологічних параметрів CD3 ($p_1<0,0001$) та CD4 ($p_1<0,0001$) в 1,24 рази, CD8 ($p_1<0,0001$) в 1,26 разів та CD22 ($p_1=0,032$) у 1,16 разів порівняно із ЦМВ-негативними хворими НП. Аналіз всередині групи хворих НП відповідно статі показав достовірно нижчі значення у чоловіків CD3 ($p=0,003$), CD4 ($p=0,011$), CD8 ($p=0,009$) порівняно із жінками.

Доведено, що ЦМВІ-позитивні хворі мають нижчі значення CD3, CD4 при III-IV класах ризику летальних у 1,59-1,68 разів відповідно: 1,34 рази нижче абсолютне значення лімфоцитів ($p=0,006$) та відсоткове значення CD8 (в 1,41 рази, $p=0,011$) серед ЦМВ-позитивних хворих НП з III і IV класами, що залежить від авідності. Хворі НП порівняно із особами контрольної групи відрізняються вірогідно вищим показником імунологічних зрушень (80,0 % проти 71,5 %), серед них переважають пацієнти зі змішаним типом імунологічних змін - 34,3 % ($\chi^2=7,096$; $p=0,012$).

Вперше визначено, що виразність імунологічних зрушень (згідно типу імуносупресії) є вищою за наявності CMV IgG як у хворих НП ($p<0,0001$), так і серед практично здорових осіб ($p=0,002$). Для ЦМВ-позитивних пацієнтів з НП найбільш характерні клітинний (20,0 %) та змішаний (33,3 %) типи імунологічних зрушень ($\chi^2=27,193$; $p<0,0001$), у практично здорових осіб – клітинний (21,3 %) і гуморальний (14,8 %) типи ($\chi^2=12,236$; $p=0,002$).

Клінічно значимі симптоми НП (кашель, гнійне харкотиння, фебрилітет, задишка) більш виражені у пацієнтів з верифікованою ЦМВІ-персистенцією на протипагу таким без IgG CMV в сироватці крові, а ступінь їх виразності є вищим при високій авідності персистенції. При аналізі виразності середніх

значень показників клінічного перебігу НП було відмічено їх збільшення серед пацієнтів з верифікованою ЦМВІ, що було особливо притаманним для респондентів з помірним та високим рівнями авідності IgG CMV.

Серед обстежених пацієнтів зміни імунного статусу (IC) були виявлені у 84 хворих (80,0 %), з них 73 особи були ЦМВІ-позитивними. Клітинна супресія серед ЦМВІ-позитивних хворих НП спостерігалась у 21 (25,9 %) пацієнта, гуморальна супресія визначалась у 17 осіб (21,0 %), 35 хворих НП (43,2 %) мали змішаний тип імунологічних змін. Клінічно значимі показники перебігу НП в найбільшій мірі виявлялись у пацієнтів з недостатністю клітинної та клітинно-гуморальної ланок імунітету.

Встановлено, що серед ЦМВІ-позитивних хворих НП молодого віку достовірно вищою є частка респондентів з PORT II та PORT III ($p=0,039$), що дозволяє припустити, що ЦМВІ-персистенція збільшує ризик розвитку важкої НП, за нашими даними, в 12,33 рази. Важкий перебіг НП у ЦМВІ-позитивних хворих поєднувався з імуносупресією, ризик якої у 5,615 рази вищий при вірусній коморбідності.

Показано, що носійство С-алелю (в гетерозиготному G/C варіанті) у 1,13 рази збільшує ризик виникнення змішаного клітинно-гуморального типу імунологічних змін у хворих НП ($p=0,049$; $\chi^2=7,867$). У ЦМВІ-позитивних хворих НП глибина імунологічних змін (у вигляді клітинно-гуморальних зрушень) вища у носіїв С/С-генотипу у 1,06-1,16 рази порівняно із носіями G/C та G/G відповідно. Поліморфізм TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C за реєстрації С-алелю асоціюється з підвищенням ризику летальних наслідків у 1,517 рази порівняно із G/G-монозиготним генотипом. Встановлено, що носійство алелю С достовірно асоціюється з у 2,38 рази вищим шансом виникнення НП у осіб молодого віку і у 5,28 рази вищим шансом серед хворих НП за ЦМВІ-персистенції, а домінантна модель успадкування генотипів G/C + С/С підвищує її ризик у 2,67 рази у хворих без ЦМВІ-персистенції та у 3,34 рази у ЦМВІ-позитивних хворих.

Практична цінність результатів дослідження полягає в оптимізації диференційованого підходу до діагностики НП у осіб молодого віку з урахуванням ЦМВІ-персистенції, імунологічних та генетичних детермінант, що в комплексі дає змогу спрогнозувати ризик важкого перебігу захворювання.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, персистенція, негоспітальна пневмонія, молодий вік, імунологічні показники, Toll-подібний рецептор 4, клінічний перебіг, прогнозування.

ANNOTATION

Chichirelo-Konstantynovych K. D. Clinical-diagnostical features and prediction of the community-acquired pneumonia course in young adults with persistent cytomegaloviral infection. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Philosophy Doctor degree in 22 – “Health Care” in speciality 222 – “Medicine”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, 2020.

The dissertation is devoted to solving the urgent problem of modern medicine and infectology – to increase the efficiency of diagnostics and prognosis of community-acquired pneumonia (CAP) in young people on the background of persistent cytomegalovirus infection (CMVI) by establishing the course of the disease, immunological and genetic determinants’ detection, in particular polymorphic variants of the TLR4 gene.

The work was based on the experience of monitoring 105 patients with CAP (main group) aged 18 to 44 years (mean age $(34,1 \pm 0,8)$ years), who were treated inpatiently in the pulmonology department of the city clinical hospital №1 in Vinnytsia during 2015-2018, the control group consisted of 61 practically healthy individuals, who were representative to the main group by age and gender.

Surveys of thematic patients and persons of the control group were performed by using general clinical (laboratory and instrumental) methods in accordance with the requirements of state approval documents for the treatment of patients infected with CMVI and CAP ones, collected epidemiological analysis, questionnaires, immunological analysis of serum, molecular hybridization (polymerase chain reaction (PCR) followed by genotyping of TLR4 with mononucleotide substitution +3725 G/C), serological analysis for CMV IgM, CMV IgG, avidity and statistical analysis.

The scientific novelty of the study is that the prevalence of CMVI-persistence in CAP-patients of young age is identified, features of its impact on clinical, laboratory-instrumental and immunological parameters of the disease are discovered, genotypic variants of TLR4 polymorphism, their association with CAP severity in patients are evaluated and their effect on CAP-severity is studied, which in the complex allows to establish a number of factors that have a prognostic adverse effect on the CAP course in young people.

It was found that the prevalence of CMVI persistence in patients with CAP of young age is 76,2 %, which is 1,37 times probably higher ($p=0,003$) than in control group. There was a significantly higher rate of CMVI-persistence in older age groups of patients with CAP ($p=0,045$): the presence of CMVI-persistence is more common at the age of 20-39 years (23,0-24,6 %) among healthy individuals and at the age of 40-44 years (27,6 %) among patients of young age. It was also found that young CAP-patients are characterized by a probable ($p<0,0001$) increase in the severity risk class of death from CAP by the PORT scale according to the positive IgG CMV: among CMVI-positive CAP-patients the number of patients with the highest risk of death (III and IV classes) was 14,9 and 10,5 times higher, respectively, than among CMVI-negative patients. The presence of IgG CMV was positively correlated with the CAP severity (r (Spearman) = 0,472). Both among CMVI-positive healthy individuals and CAP-patients, individuals with high avidity of IgG CMV predominate. With a high degree of probability ($p=0,001$) the CAP severity

(according to the class of risk of fatal consequences from CAP by the PORT scale) is higher among individuals with high persistence of CMVI.

At first it is described that CAP-patients of young age in comparison with healthy persons of the same age are characterized by disturbances in humoral (that is confirmed by decrease in levels of IgA (in 1,16 times; $p=0,001$), IgM (in 1,26 times; $p=0,002$), IgG (1,13 times, $p=0,001$) compared with the control group) and cellular immunity (as evidenced by a decrease in CD22 levels in 1,13 times, $p=0,011$ compared with the control group). Leukocytosis in CAP-patients of the age 30-44 years in the immunogram occurs 2,32 times more often ($p=0,032$), leukopenia – in 1,88 times more often ($p=0,032$) compared with patients of other age groups. Probably there was a significant decrease in the absolute and relative values of quantitative indicators CD3 (in 1,68 times), CD4 (in 1,71 times), CD8 (in 1,64 times) in CAP patients with III-IV risk class of fatal consequences of CAP by the PORT scale ($p<0,0001$). CMVI-positive young CAP-patients with high avidity significantly differed in lower percentage mean values of immunological parameters CD3 ($p<0,0001$) and CD4 ($p<0,0001$) in 1,24 times, CD8 ($p<0,0001$) in 1,26 times and CD22 ($p=0,032$) in 1,16 times compared with CMV-negative CAP-patients. Analysis within the group of CAP patients showed significantly lower values in men of CD3 ($p=0,003$), CD4 ($p=0,011$), CD8 ($p=0,009$) compared to women.

It was proved that CMVI-positive patients with III-IV risk classes have lower values of CD3, CD4 in 1,59-1,68 times, respectively: in 1,34 times lower absolute value of lymphocytes ($p=0,006$) and the percentage of CD8 (in 1,41 times, $p=0,011$) among CMV-positive CAP-patients with III and IV classes, which depended on avidity. CAP-patients compared to healthy individuals have a probably higher rate of immunological changes (80,0 % vs. 71,5 %), among them patients with a mixed type of immunological changes – 34,3 % ($\chi^2 = 7,096$; $p=0,012$).

At first it was determined that the severity of immunological changes (according to the type of immunosuppression) was increased in CMV-positive both CAP-patients ($p<0,0001$) and among almost healthy individuals ($p=0,002$). For CMV-positive CAP-patients the most characteristic are cellular (20,0 %) and mixed

(33,3 %) types of immunological changes ($\chi^2 = 27,193$; $p < 0,0001$), in almost healthy individuals – cellular (21,3 %) and humoral (14,8 %) types ($\chi^2 = 12,236$; $p = 0,002$).

Clinically significant CAP symptoms (cough, purulent sputum, fever, shortness of breath) are more pronounced in patients with verified CMVI-persistence in contrast to those ones without IgG CMV in serum, and the degree of their expressiveness is higher in case of high persistence avidity. In the analysis of the severity of the mean values of the CAP clinical course, their increase was noted among patients with verified CMVI, which was especially typical for respondents with moderate and high levels of IgG CMV-avidity.

Among the examined patients, changes in immune status (IS) were detected in 84 patients (80,0 %), 73 of them were CMVI-positive. Cellular suppression among CMVI-positive CAP-patients was observed in 21 (25,9 %) patients, humoral suppression was determined in 17 people (21,0 %), 35 CAP-patients (43,2 %) had a mixed type of immunological changes. Clinically significant indicators of the CAP course were mostly found in patients with insufficiency of cellular and cellular-humoral links of immunity.

It was found that among CMVI-positive CAP-patients of young age the number of respondents with PORT II and PORT III is significantly higher ($p = 0,039$), which suggests that CMVI-persistence increases the risk of severe CAP, according to our data, in 12,33 times. Severe CAP in CMVI-positive patients was combined with immunosuppression, the risk of which increases in 5,615 times with viral comorbidity.

It is shown that the appearance of the C-allele carriage (in the heterozygous G/C variant) increases the risk of mixed cell-humoral type of immunological changes in CAP-patients in 1,13 times ($p = 0,049$; $\chi^2 = 7,867$). In CMVI-positive patients, the depth of immunological changes (in the form of cell-humoral changes) is higher in carriers of the C/C genotype in 1,06-1,16 times compared with carriers of G/C and G/G, respectively. TLR4 polymorphism with +3725 G/C mononucleotide substitution with the registration of the C-allele negatively affects the severity of CAP and is associated with an increased risk of death in 1,517 times

compared to the G/G-monozygotic genotype. It was found that the C-allele carriage is significantly associated with a 2,38 times higher chance of CAP developing in young people and a 5,28 times higher chance among patients with CMVI persistence, and the dominant model of inheritance of G/C + C/C genotypes increases its risk in 2,67 times in patients without CMVI-persistence and in 3,34 times in CMVI-positive patients.

The practical value of the studied results is to optimize a differentiated approach to the diagnosis of CAP in young people, taking into account CMVI-persistence, immunological and genetic determinants, which together allow to predict the risk of severe disease.

Key words: cytomegalovirus infection, persistence, community-acquired pneumonia, young age, immunological parameters, Toll-like receptor 4, clinical course, prediction.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В. Особливості клінічного перебігу цитомегаловірусної інфекції за даними власних спостережень / *Biomedical and biosocial anthropology*, 2015. № 25. С. 117-122. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).
2. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В. Поширеність та особливості персистенції цитомегаловірусної інфекції при негоспітальній пневмонії / *Вісник морфології*, 2015. №. 21(2). С. 404-407. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).
3. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В., Бондарчук О. Б. Характеристика параметрів імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією: особливості впливу персистуючої

цитомегаловірусної інфекції / *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2015. №. 19, № 2. С. 423-428. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, аналіз отриманих результатів).

4. Чічірельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В., Демчук А. В. Імунологічні аспекти цитомегаловірусної персистенції при негоспітальній пневмонії у хворих молодого віку / *Медичні перспективи*, 2018. 23(1-1). С. 141-145. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, формулювання висновків).

5. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В., Дудник В. М. Імунореактивність хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку при цитомегаловірусній персистенції / *Запорозький медичинський журнал*, 2018. № 6. С. 768-774. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).

6. Chichirelo-Konstantynovych K. Community-acquired pneumonia associated with cytomegalovirus persistence: prevalence and peculiarities of clinical course / *Zaporozhye Medical Journal*, 2018. N 3. P. 366-370.

7. Moroz L. V., Chichirelo-Konstantynovych K. D., Konstantynovych T. V., Dudnik V. M. Prognostic influence of toll-like receptor 4 gene polymorphism into community-acquired pneumonia course among young patients with cytomegalovirus persistence / *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 2018. 36(4). P. 319-325. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).

8. Chichirelo-Konstantynovych K. Assessment of the clinical course of community acquired pneumonia in young patients, taking into account the CMV-persistence and its severity / *Journal Of Education, Health And Sport*, 2020. 10(1). P. 31-41.

9. Чічірельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії при верифікованій персистенції цитомегаловірусної інфекції за даними власних спостережень / III International Scientific and Practical Conference "New opportunities in the World

Science” (August 31, 2017, Abu-Dhabi, UAE). *World Science*, 2015. № 9 (25), Vol. 2. P. 47-53. (Здобувачу належить аналіз літературних джерел, участь у проведенні наукових досліджень, аналіз отриманих результатів, участь у формулюванні висновків).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Чічірельо-Константинович К. Д. Особливості імунологічного статусу у хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку за наявності цитомегаловірусної персистенції / Тези терапевтичної конференції молодих вчених ВНМУ імені М. І. Пирогова клініки МКЛ № 1 м. Вінниці. Вінниця, 2017. С. 11-12.

11. Чічірельо-Константинович К. Д. Вплив цитомегаловірусної персистенції на перебіг негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку: акцент на імунологічну реактивність / Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2017». Вінниця, 2017. С. 367.

12. Chichirello-Konstantinovich K., Konstantynovych T., Moroz L. Peculiarities of Immune Status among Young Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) during Cytomegaloviral Persistence (CMVP) / *European Respiratory Journal*, 2017. 50 (suppl 61). PA987. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).

13. Chichirelo-Konstantynovych K., Konstantynovych T., Moroz L. Community-acquired pneumonia (CAP) with cytomegaloviral (CMV) persistence at young adults: prevalence and reciprocal burdening / *European Respiratory journal*, 2018. 52 (suppl 62). PA2624. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).

14. Chichirelo-Konstantynovych K., Moroz L., Konstantynovych T. Immunity status of community acquired pneumonia (CAP) young patients according concomitant cytomegalovirus persistence (CMVP) / *European Respiratory Journal*, 2019. 54 (suppl 63): PA2376. (Здобувачу належить участь у проведенні

наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).

15. Chichirelo-Konstantynovych K., Moroz L., Konstantynovych T. The predictive role of TLR4 +3725 G/C polymorphism in community-acquired pneumonia (CAP) with cytomegaloviral (CMV) persistence at young adults: prevalence and reciprocal burdening / *European Respiratory Journal*, 2018. 54 (suppl 63): PA2376.

(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).

16. Chichirelo-Konstantynovych K., Konstantynovych T., Moroz L. Pneumonia severity index (PSI) at young patients and toll-like receptor 4 (TLR4) polymorphism interconnections: new diagnostic approach / *European Respiratory Journal*, 2019. 54 (suppl 63) : PA2342.

(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).

17. Chichirelo-Konstantynovych, K. D. Cytomegaloviral persistence is a pathogenetic base for immunodeficiency among young population with community-acquired pneumonia / Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 25-26 травня 2017 р. / Редкол.: М. Д. Чемич, В. В. Ільїна, Л. В. Мороз та ін. – Суми : СумДУ. 2017. Р. 299-300.

18. Чичирельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Роль цитомегаловірусної інфекції в формуванні клітинно-гуморального дисбаланса у больных негоспитальной пневмонией молодого возраста / *Український пульмонологічний журнал*, 2018. № 3 (додаток). С. 98-99.

(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів).

19. Чічірельо-Константинович К. Д. Перебіг негоспітальної пневмонії в умовах цитомегаловірусної персистенції: акцент на генетичні предиктори / *Актуальна інфектологія*, 2019. Том 7 (2). С. 82.

20. Чічірельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Цитомегаловірусна інфекція як індуктор імунно-клітинної недостатності

серед хворих на негоспітальну пневмонію / Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленум ГО “Всеукраїнська асоціація інфекціоністів” Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи, 3-4 жовтня 2019 року, м. Кропивницький. – Тернопіль: Укрмедкнига. 2019. С. 176-177. *(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів, участь у формулюванні висновків).*

21. Чічірельо-Константинович К. Д. Поліморфізм TLR4 +3725G/C як предиктор важкості перебігу негоспітальної пневмонії у пацієнтів молодого віку за цитомегаловірусної персистенції / Матеріали XV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2018», 18-20 квітня 2018 року, м. Вінниця. – Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. 2018. С. 333.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ ТА ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ	28
1.1. Негоспітальна пневмонія у осіб молодого віку: сучасні епідеміологічні дані, особливості та проблеми перебігу, діагностики та лікування.....	28
1.2. Цитомегаловірусна інфекція: епідеміологічні аспекти, особливості перебігу персистенції та впливу на органи дихання.....	31
1.3. Зміни імунологічної реактивності у хворих на негоспітальну пневмонію при цитомегаловірусній персистенції.....	37
1.4. Вплив вродженого імунітету на перебіг негоспітальної пневмонії за наявності персистуючих інфекцій.....	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ	43
2.1. Клінічна характеристика хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку та осіб контрольної групи.....	43
2.2. Методи клініко-функціонального обстеження хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку та осіб контрольної групи.....	47
2.3. Методи ідентифікації цитомегаловірусної інфекції у хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку та осіб контрольної групи.....	51
2.4. Методи дослідження імунологічного статусу у хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку та осіб контрольної групи.....	54
2.5. Методи визначення частоти алелів з мононуклеотидною заміною+3725 G/C гена TLR4 та розподілом його генотипів серед хворих з негоспітальною пневмонією молодого віку.....	59
2.6. Методи статистичної обробки отриманих результатів.....	63

РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРСИСТЕНЦІЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ.....	67
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРІВ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ МОЛОДОГО ВІКУ ТА ЗДОРОВИХ ОСІБ ЗА ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ	77
4.1. Загальна характеристика параметрів імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією молодого віку та здорових осіб.....	77
4.2. Особливості асоціації персистуючої цитомегаловірусної інфекції з параметрами імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією молодого віку	84
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ ЗА СУПУТНЬОЇ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ З РІЗНИМ СТАНОМ ІМУННОГО СТАТУСУ	101
5.1. Оцінка клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у хворих молодого віку з урахуванням ЦМВІ-персистенції та її важкості.....	101
5.2. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку з різним станом імунологічного статусу.....	106
5.3. Аналіз клінічного випадку перебігу негоспітальної пневмонії у хворого за наявності хронічної ЦМВ-інфекції та її реактивації.....	110
РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ З ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ ПЕРСИСТЕНЦІЄЮ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПОЛІМОРФІЗМУ +3725 G/C ГЕНУ TLR4: ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ	121
6.1. Особливості перебігу негоспітальної пневмонії у хворих молодого віку з цитомегаловірусною персистенцією при різних варіантах поліморфізму +3725 G/C гену TLR4.....	121

6.2. Прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку з урахуванням комплексу клінічних, вірусологічних, імунологічних та генетичних факторів.....	129
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	135
ВИСНОВКИ.....	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	150
ДОДАТКИ	
Додаток А. Карта спостереження за хворим негоспітальною пневмонією, який приймає участь у клінічному дослідженні.....	164
Додаток Б. Шкала оцінки задишки (Medical Research Council scale).....	169
Додаток В. Список публікацій здобувача.....	170
Додаток Г. Апробація результатів дослідження.....	175
Додаток Д. Акти впровадження.....	177

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ДІ (СІ) – довірчий інтервал
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ – електрокардіографія
ЕхоКГ - ехокардіографія
ІРІ – імунорегуляторний індекс
ІС – імунологічний статус
ІТШ – інфекційно-токсичний шок
ІФА – імуно-ферментний аналіз
ІХС – ішемічна хвороба серця
ЛТІ – лейко-токсичний індекс
МАТ – моноклональні антитіла
МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія
НП – негоспітальна пневмонія
ОГК – органи грудної клітки
ОО – оптичні одиниці
ОЩ – оптична щільність
ПАМП – патоген-асоційовані молекулярні патерни
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ПРР – патерн-розпізнавальні рецептори
СКТ – спіральна комп'ютерна томографія
УЗД – ультразвукове дослідження
ФСБ – фосфатно-сольовий буфер
ЦМВ – цитомегаловірус
ЦМВІ – цитомегаловірусна інфекція
ЧД – частота дихання
АНА – антинуклеарні антитіла
СD – різновиди Т-лімфоцитів в імунограмі

IgA – неспецифічні імуноглобуліни класу А

IgG – неспецифічні імуноглобуліни класу G

IgG CMV – специфічні антитіла імуноглобуліни класу G проти цитомегаловіруса

IgM – неспецифічні імуноглобуліни класу M

IgM CMV – специфічні антитіла імуноглобуліни класу M проти цитомегаловіруса

LRRs – багаті на лейцин повторювані мотиви

MRC scale – Medical Research Council scale

MyD88 – myeloid differentiation protein 88

OR – odds ratio, показник відношення шансів

PORT – Pneumonia Patient Outcomes Research Team

Sat O₂ – показник сатурації крові

TIRAP – внутрішньоклітинний адаптерний білок

TLR – toll-подібні рецептори

TRIF – внутрішньоклітинний адаптерний білок

ВСТУП

Актуальність теми. В сучасних умовах негоспітальна пневмонія (НП) залишається одним з найбільш поширених та небезпечних гострих захворювань органів дихання, посідаючи 5 місце у рангу патологій з летальними наслідками у Європі [60]. За даними ВООЗ, реєструється 150,7 млн. випадків щорічно [107]. У США щорічно реєструють 5,6 млн. хворих на НП, з яких близько 1,7 млн госпіталізують [91], в основних розвинутих країнах Європи загальна кількість дорослих хворих перевищує 3 млн. осіб [60]. Незважаючи на прогрес в лікуванні НП, розробку сучасних міжнародних та локальних регуляторних документів по веденню таких хворих та появу нових потужних антибактеріальних засобів, летальність від НП залишається високою та становить значну проблему сучасної медицини. Так, в США безпосередньо від НП щорічно помирають близько 100 тис. осіб. Щорічно в деяких країнах Європи смертність серед госпіталізованих хворих коливається від 5 до 14 % [60], що нараховує 5-38 померлих на 100 тис. населення [60]. В Україні в останні роки спостерігається зростання на 19 % захворюваності на НП, а смертність серед дорослого населення становить приблизно 3% [31, 39, 91]. Особливої настороги заслуговує зростання захворюваності серед осіб молодого віку (18-44 роки) в межах 1-11,6 ‰ [45]. У даній віковій групі НП набуває статусу нагальної медичної проблеми внаслідок якісної трансформації умов її виникнення, змінами вірулентності патогенів та варіабельністю імунологічних змін сприйнятливого організму як за рахунок власне НП, так і при вже наявних імунодефіцитних станах. При цьому найнижчу летальність (1-3 %) реєструють у осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань. Наявність супутньої патології ускладнює перебіг захворювання та підвищує у 2-4 рази [60] відсоток летальності. Серед останньої розглядаються вірусні інфекції з персистуючим перебігом, особливо цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ), внаслідок широкого розповсюдження (наявність специфічних антитіл у 75-98 % дорослих осіб в Україні) [59]; за

даними ВООЗ, після 35-річного віку у кожного третього жителя планети знаходять антитіла до ЦМВ.

Однак, мало вивченим питанням є дослідження ролі ЦМВІ в розвитку патології органів дихання, оскільки це пов'язано з переважним діагностуванням патології респіраторного тракту, спричиненої безпосередньо ЦМВ, а не як коморбідним станом, що викликаний імунологічними змінами за рахунок персистуючої вірусної інфекції.

Оскільки імунні реакції при НП пов'язані переважно з активацією гуморальної ланки [21], а ЦМВ шляхом зміни фенотипу вірусореактивних клітин та уникнення імунної атаки створює генетично-індуковані передумови для постійного пригнічення клітинної ланки імунітету [61], перебіг НП у молодих імунокомпетентних осіб на тлі ЦМВІ-персистенції являє собою каскад складних патофізіологічних реакцій, результат якого залежатиме від безлічі наразі невивчених факторів.

Одним з таких факторів є генетичне підґрунтя – функціональний стан вродженого імунітету. На сьогодні встановлено роль поліморфізму алелів TLR2, TLR3, TLR9 на перебіг ЦМВІ. Поліморфізм TLR4 зазвичай асоціюють з пневмонією, викликаною *Streptococcus pneumoniae* у пацієнтів похилого віку [111, 23]. Її асоціація із ЦМВІ у людини у світі вивчалась щодо вагітних [16, 38], хворих з вадами психомоторного розвитку і слуху внаслідок ЦМВІ [12].

Питання імуномодельючої, генетично детермінованої ролі ЦМВІ в якості тригерного фактору імуносупресії при її персистуючому перебігу є дискусійним, досі практично не вивчені особливості поширеності ЦМВІ-персистенції серед молодого імунокомпетентного населення та її вплив на перебіг НП в когорті хворих на НП. Крім того, відсутні відомості щодо особливостей перебігу та лікування хворих на НП на тлі персистенції ЦМВІ, не досліджено та не враховуються в діагностичній та лікувально-профілактичній тактиці щодо персистенції ЦМВІ з врахуванням особливостей імунного статусу та поліморфного варіанту гену TLR4. Все вище наведене і

обумовило актуальність даного дослідження, визначило мету та його завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота, є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Вивчення взаємозв'язку вірусних, метаболічних та генетичних факторів з особливостями перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С» (№ державної реєстрації 0104U003552), і спрямована на розв'язання актуального завдання інфектології – удосконалення методів діагностики та прогнозування перебігу НП у осіб молодого віку на тлі ЦМВІ-персистенції із урахуванням імунологічного статусу пацієнтів та поліморфного варіанту гену TLR4. Подібних досліджень, які оцінювали дану проблему в комплексі, в Україні не проводилося.

Мета дослідження. Підвищити ефективність діагностики та прогнозування перебігу НП у осіб молодого віку на тлі персистуючої ЦМВ-інфекції шляхом встановлення особливостей перебігу захворювання, визначення імунологічних та генетичних детермінант, зокрема поліморфних варіантів гену TLR4.

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту та особливості персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП молодого віку та осіб контрольної групи.
2. Проаналізувати особливості клінічного перебігу НП у пацієнтів молодого віку на тлі персистуючої ЦМВ-інфекції, оцінити можливий її вплив на клінічний перебіг НП.
3. Визначити особливості імунологічних показників сироватки крові хворих на НП молодого віку та осіб контрольної групи на тлі персистенції ЦМВ-інфекції, оцінити взаємовплив патологічно зсунутих показників імунітету на перебіг захворювання.

4. Визначити частоту поліморфізмів гену TLR4 та можливі асоціації носійства певного варіанту з перебігом НП у хворих молодого віку на тлі персистоючої ЦМВІ.

5. На підставі комплексу клініко-інструментальних, серологічних, імунологічних та генетичних обстежень визначити фенотип осіб з НП, у яких з високим ступенем вірогідності можна спрогнозувати ризик важкого перебігу НП на тлі ЦМВІ-персистенції.

Об'єкт дослідження - персистоюча ЦМВ-інфекція при НП у осіб молодого віку.

Предмет дослідження - поширеність (частота) персистоючої ЦМВ-інфекції у хворих на НП молодого віку, особливості персистенції ЦМВ-інфекції, клінічні, лабораторні, функціональні характеристики перебігу НП при персистенції ЦМВ-інфекції, лабораторні показники імунологічного статусу, частота комбінацій алелів гену TLR4 у хворих НП при персистоючій ЦМВ-інфекції.

Методи дослідження: загальноклінічні (лабораторні та інструментальні) згідно вимог державних узгоджувальних документів щодо курації хворих, інфікованих ЦМВ, та таких, що мають НП, епідеміологічний аналіз (анкетні методи), імунологічний аналіз сироватки крові пацієнтів, метод молекулярної гібридизації (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) з подальшим генотипуванням TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C), серологічний аналіз на визначення CMV IgM, CMV IgG, авідності, статистичні методи обчислення результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі комплексного клініко-лабораторного обстеження досліджена частота персистенції ЦМВІ у хворих на НП молодого віку, встановлено, що у 76,2 % хворих виявляються IgG CMV в сироватці крові. Серед хворих НП молодого віку ЦМВІ-персистенція найчастіше виявлялась у віці 40-44 років (27,6 %). Серед усіх ЦМВ-позитних обстежених найчастіше зустрічались ті, що мають тривалу персистенцію (високою авідністю IgG CMV). Дістали подальшого

розвитку докази імунологічних зрушень при НП за наявності персистуючої ЦМВІ. Виявлено, що в загальній групі хворі на НП молодого віку характеризуються порушеннями як гуморальної (зниження рівнів IgA, IgM та IgG у 1,13-1,16-1,26 рази; $p=0,001-0,002$), так і клітинної (зниження рівня CD22 у 1,13 рази, $p=0,011$) ланок імунітету та серед них найчастіше спостерігається змішаний тип імунологічних змін – 34,3 % ($\chi^2=7,096$; $p=0,012$). Встановлено, що виразність імунологічних зрушень вища при наявності CMV IgG в сироватці крові у хворих НП ($p<0,0001$), у даних пацієнтів переважав клітинний (20,0 %) та змішаний (33,3 %) типи імунологічних зрушень ($\chi^2=27,193$; $p<0,0001$).

Вперше встановлено вплив ЦМВ-персистенції на клінічні, лабораторно-інструментальні показники перебігу НП у осіб молодого віку. Виявлено вищу частоту та більшу виразність основних клінічних симптомів в 1,01-1,83 рази ($p<0,05$) та важкість захворювання за шкалою PORT у 2,30-5,75 разів ($p<0,0001$) у осіб з ЦМВІ-персистенцією, що перебувало у прямій залежності від тривалості останньої.

Вперше досліджено носійство поліморфних варіантів гену TLR4 +3725 G/C у хворих на НП молодого віку та осіб без ознак бронхолегеневої патології. Встановлено, що носійство алелю С гену TLR4 достовірно ($p=0,03$; $\chi^2=4,55$) асоціювалось з підвищеним ризиком захворювання на НП серед осіб молодого віку (OR=2,38, 95 % CI [1,05-5,36]). За наявності ЦМВІ-персистенції серед пацієнтів частіше виявлялися носії G/G- та G/C-варіантів гену TLR4 в 3,9 та 2,4 рази, відповідно. Виявлений негативний вплив на важкість перебігу НП при реєстрації С-алелю гену TLR4 з підвищенням ризику летальних наслідків у 1,517 рази ($p<0,05$).

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження дозволили рекомендувати до використання в щоденній клінічній практиці у осіб молодого віку включення в перелік обстежень дослідження на ЦМВІ-персистенцію (CMV IgG в сироватці крові) та визначення її авідності, що підвищує ефективність діагностики і прогнозування розвитку важкого

перебігу НП III-IV класів ризику летальних наслідків за шкалою PORT у цієї категорії хворих. Показано, що наявність ЦМВІ-персистенції характеризується більш високими класами важкості НП за шкалою PORT ($p < 0,0001$), вищою в 10,5-14,9 рази кількістю хворих з II-IV класами ризику та позитивно корелює із ступенем важкості НП ($r = 0,472$).

Доведено, що визначення у хворих на НП молодого віку поліморфного варіанту гену TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C є прогностично обумовленим, тому що з носійством алелю С пов'язано наявність найбільш прогностично несприятливих клітинного та клітинно-гуморального типів зрушень імунітету і більш важкий перебіг НП. Показано, що носійство алелю С варіантів гену TLR4 супроводжується підвищенням ризику летальних наслідків в 1,517 [95 % СІ 0,536-4,293] рази ($p < 0,05$) за наявної ЦМВІ-персистенції.

Результати дослідження впроваджені в клінічну роботу інфекційного відділення, пульмонологічного відділення КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 1» та в науково-педагогічний процес кафедр інфекційних хвороб з курсом епідеміології та пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедр професійних хвороб та клінічної імунології та інфекційних хвороб Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Робота є самостійним науковим дослідженням автора, яка виконана під науковим керівництвом Мороз Лариси Василівни, Заслуженого Лікаря України, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Дисертант розробила план роботи, визначила мету та завдання дослідження, опанувала та впровадила методики обстеження хворих на НП, специфіки вірусологічного та імунологічного тестування. Автором самостійно виконано відбір, обстеження тематичних хворих, осіб контрольної групи, проведено аналіз та узагальнення результатів, статистичне опрацювання матеріалу, оформлення

роботи. Написання та друк оглядових та оригінальних статей, тезів виконано під керівництвом наукового керівника та у співавторстві.

Апробація результатів роботи. Матеріали роботи були висвітлені в доповідях та обговорювалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (м. Вінниця, 29-30 вересня 2016 р.), Терапевтичній конференції молодих вчених ВНМУ ім. М. І. Пирогова клініки МКЛ № 1 м. Вінниці (м. Вінниця, 10 лютого 2017 р.), Конференції товариства інфекціоністів Вінницької області «Актуальні проблеми інфекційних хвороб» (м. Вінниця, 29 березня 2017 р.), 27th European Respiratory Congress (м. Мілан, Італія, 9-13 вересня 2017 р.), III Національному Конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації (м. Дніпро, 17-19 квітня 2018 р.), 28th European Respiratory Congress (м. Париж, Франція, 15-19 вересня 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці, 4-5 жовтня 2018 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (м. Київ, 4-5 квітня 2019 р.), XVI Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2019» (м. Вінниця, 18-19 квітня 2019 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби» (м. Хмельницький, 16-17 травня 2019 р.), 29th European Respiratory Congress (м. Мадрид, Іспанія, 15-19 вересня 2019 р.), Науково-практичній мультидисциплінарній конференції «Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії» до 70-річчя від дня народження професора О. О. Пентюка (м. Вінниця, 17 жовтня 2019 р.)

Публікації. За темою роботи опубліковано 21 наукова праця, серед яких 9 статей: 3 у закордонних виданнях (Польща, Індія), 6 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України. Моноосібних статей – 2, у співавторстві 7.

Опубліковано 12 тез у збірниках матеріалів конгресів та науково-практичних конференцій, в тому числі за кордоном – 5.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 163 сторінках машинопису, містить 37 таблиць, ілюстрована 13 рисунками. Складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, розділів огляду літератури та «Матеріал та методи обстеження», 4 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що налічує 121 найменування (56 кирилицею, 65 латиницею), 5 додатків на 19 сторінках.

РОЗДІЛ 1

НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ ТА ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

1.1. Негоспітальна пневмонія у осіб молодого віку: сучасні епідеміологічні дані, особливості та проблеми перебігу, діагностики та лікування

Наразі попри значні успіхи щодо діагностично-лікувального підходу до негоспітальної пневмонії (НП), це захворювання продовжує розглядатися як стан, що загрожує життю хворого та є однією з провідних причин смерті серед хвороб інфекційного генезу [109, 121]. Сучасне визначення НП ґрунтується на визначенні НП як гострого інфекційного захворювання переважно бактеріальної етіології, що характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації, що виникло в позалікарняних умовах (за межами стаціонару, або пізніше 4 тижнів після виписки з нього, або було діагностовано у перші 48 годин від моменту госпіталізації) та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка, кашель, виділення мокротиння, задишка, біль у грудях) і рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи [44]. Згідно результатів міжнародних епідеміологічних досліджень, захворюваність на НП у дорослих пацієнтів молодого віку коливається в межах 1-11,6 %, а у хворих літнього та старечого віку 25–44 % [45]. За даними ВООЗ, захворюваність дорослих на пневмонію в Україні станом на 2017 р. становила 384,0 випадки на 100 тис. населення, а смертність — 11,7 випадків на 100 тис. населення, тобто померло більше 3 % із тих, хто захворів на пневмонію [121]. На жаль, реальні масштаби медико-соціально-економічних витрат оцінити важко, але приведені дані свідчать про асоціацію НП з суттєвими соціальними і економічними збитками [9] в зв'язку з витратами на лікування, реабілітацію

пацієнтів, оплатою ліжко-днів, широкою розповсюдженістю та інвалідизацією населення [86]. Для вирішення як медичних, так і соціальних проблем, спричинених НП, залучаються фахівці різних спеціальностей – клініцисти, бактеріологи, вірусологи, фармакологи, економісти та інші. Етіологічна діагностика НП в Україні також є недосконалою, що унеможливорює проведення аналізу поширеності етіологічно різних пневмоній та співставлення вітчизняних результатів із закордонними.

Питання етіологічної верифікації НП постає гостро у такій вразливій категорії як пацієнти молодого віку (згідно класифікації ВООЗ, до них відносяться пацієнти 18-44 років). Це пояснюється пізнім зверненням за медичною допомогою, самовільним безконтрольним прийомом антибактеріальних препаратів до поступлення в стаціонар [112]. Тому бактеріологічне дослідження харкотиння в $\frac{1}{3}$ пацієнтів на момент першого обстеження не виявляє збудника [7]. Оскільки етіотропне лікування в таких випадках призначається емпірично, воно не враховує природи збудника, його штаму та можливої резистентності. За даними Дзюблика Я. О. та співавт. [8], майже у 52 % пацієнтів з НП пропускається бактеріально-вірусна асоціація, що призводить до щонайменше 1 ускладнення у 92 % таких хворих, або 3 ускладнень у 50 % обстежених.

Окрім посіву харкотиння, рентгенографії легень та загально-клінічних методів діагностики, регламентованих чинними настановами, багато авторів наголошують на супутніх імунологічних змінах, що виникають при НП, і можуть бути як первинною проблемою, тобто слугувати підґрунтям для приєднання бактеріальної флори і ураження легень [45], так і поглиблюватись вторинно на тлі існуючої НП. Зокрема Евстигнеев І. В. спрямував свій науковий пошук на висвітлення перебігу інфекційної патології респіраторного тракту у хворих з вірусом імунодефіциту (ВІЛ) [13]. Вчений описав рентгенологічні варіанти перебігу НП у хворих з різними стадіями ВІЛ-інфекції, ступінь розвитку яких позитивно корелював з кількісним зменшенням Т-хелперів. Водночас автор пов'язував ступінь важкості НП не з

імунологічними змінами (лімфоцитарною імуносупресією), а з ураженням легеневої паренхіми чинниками-опортуністами, приєднання та розвиток яких залежали від падіння імунної резистентності. Відповідно такий погляд сформулював лікувальний підхід щодо НП, який ми, наразі, прослідковуємо як у випадку НП вірусної, так і бактеріальної природи: використання етіотропної терапії згідно результатів бактеріального або вірусологічного обстеження хворого з НП та антибіотикограми. У 2017 р. з'являються дані про доцільність і доказовість ефективного застосування імуномодельючих препаратів додатково до базисного лікування, оскільки з результатів, отриманих Коровкіною Е. С. [21], випливало, що імунологічні зміни при НП відбуваються не лише за гуморальним типом, але й з залученням клітинної ланки. Ці дослідження не лише відкрили нові тенденції для комплексної терапії НП, але й вкотре підкреслили роль імунітету в прогресуванні, формуванні ускладнень та тривалості перебігу НП, наголосили на важливості завчасної вакцинопрофілактики інфекцій, що можуть її спричинити.

Щодо антибактеріального лікування, прослідковуючи динаміку за 2012-2016 роки, ми помітили, як перехід від захищених пеніцилінів до фторхінолонів дозволив зменшити летальність від НП на 29,6 % [85]. Місце лікування хворого, тривалість та шляхи застосування медикаментів залежать від оцінки стану хворого за розробленими шкалами, які дозволяють на підставі індивідуальних фізикальних, лабораторних і анамнестичних характеристик спрогнозувати перебіг та наслідки НП. До таких належать CURB/CRB-65, PORT, IDSA/ATS, SMART-COP [31]. Беззаперечною перевагою цих методик є можливість прогнозування летальних наслідків НП, однак за їх допомогою неможливо оцінити вираженість порушень, які слугують критеріями шкал. Ефективність антибіотикотерапії оцінюється у перші 24-48 годин від початку захворювання. Цей період є максимально сприятливим для ініціації етіотропного лікування та стабільного перебігу НП [118]. У рекомендаціях щодо етіологічного лікування хворих з НП вірусного генезу вказані лише засоби для пацієнтів з діагностованим грипом [119]. Лікування при вірусних

пневмоніях іншого походження, на жаль, в протоколах не описані. Частіше такі пневмонії розглядаються як важкі термінальні опортуністичні інфекції у осіб з вираженою імуносупресією. Ось чому, комплексне імунологічне, бактеріологічне та вірусологічне обстеження хворих з НП наразі залишається дискусійним.

1.2. Цитомегаловірусна інфекція: епідеміологічні аспекти, особливості перебігу персистенції та впливу на органи дихання

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) є широко поширеним захворюванням вірусної етіології. За даними ВООЗ, частка серопозитивних осіб серед дорослого населення України складає 75-98 % [59], а Європейське регіональне бюро ВООЗ включає ЦМВІ до списку захворювань, що визначають майбутнє інфекційної патології [47]. Показник захворюваності ЦМВІ в 2009 році склав 0,81 на 100 тис. населення, в тому числі у дітей до року – 12,12; 1-2 років – 1,00; 3-6 років – 0,47 на 100 тис. населення [36, 40]. ВООЗ повідомляє [42], що на смертність від захворювань герпесвірусної етіології припадає 15,8 % від всіх вірусних захворювань. Кількість серопозитивних осіб зростає з віком [66]. Однак, цей факт на практиці визначається частіше при випадковій підозрі, аніж у разі прицільної діагностики. 52-80 % підлітків і до 100 % дорослого населення мають анамнестичні антитіла до ЦМВ. Зараження дорослої людини найімовірніше відбувається статевим шляхом, а також при перкутанних втручаннях (гемотрансфузії, трансплантації заражених органів). Переливання препаратів крові (з вмістом лейкоцитів) веде до передачі вірусу з частотою 0,14-10 на 100 доз [32]. Імунні до ЦМВ матері передають вірус до плода у 0-1 % випадків, в той час же ризик інфікування плода зростає до 40 % від сприйнятливих до ЦМВ матерів [103].

ЦМВ є потужним патогенним фактором не лише як інфекційний агент, але й як той, що може сприяти значним імунологічним, онкологічним та

гематологічним зрушенням [93]. Ось чому своєчасна діагностика ЦМВІ у дорослих є актуальною та набуває гострого значення.

Збудник ЦМВІ під видовою назвою *Cytomegalovirus hominis* належить до сімейства *Herpesviridae*, підсімейства *Betaherpesviridae*, рід *Cytomegalovirus*.

Відноситься до так званого TORCH-комплексу. Характеризується вірус своєю повільною реплікацією, низькою вірулентністю та невисоким цитопатичним ефектом (утворення гігантських клітин діаметром 25-40 нм з внутрішньоядерними включеннями). Розвиток цитопатичного ефекту неадаптованого вірусу триває 7-40 діб, іноді до 6 місяців, тому для його пришвидшення інфіковані клітини переносять в свіжі культури чутливих клітин [48].

В ЦМВ-структурі – крупний ДНК-геном (двоспіральний). Розрізняють штами: AD 169, Lavis, Kerri. Від однієї людини можна виділити одразу декілька штамів вірусу. Діаметр віріонів – 120-150 нм. Віріон вкритий глікопротеїновою оболонкою, яку він отримує при виході нуклеопротеїда через ядерну мембрану в ендоплазматичний ретикулум. Суперкапсид оточує капсид, та складається з глікопротеїдів [14, 96].

Вірус досить швидко інактивується при температурі -20°C , $+56^{\circ}\text{C}$, але може довго зберігатись в кімнатному тепловому режимі. ЦМВ нечутливий до дії антибіотиків, слабо піддається дії інтерферону. Оптимальна зона комфорту для перебування рН 7,2-8,0. Здатність вірусних частинок до агрегації зумовлює їх нестабільність [15].

Переважними «мішенями» ЦМВ є лейкоцити (лімфоцити, моноцити), епітеліальні клітини (дихальних шляхів, слинних залоз, нирок). Адсорбовані віріони на клітинних мембранах шляхом піноцитозу або віропексису проникають в клітину хазяїна та індукують метаморфоз клітин по типу цитомегалії. Вражені клітини збільшуються у розмірі у 3-4 рази порівняно зі звичайними, хоча ядерно-цитоплазматичне співвідношення не змінюється. У ядрі утворюються включення у вигляді незрілих віріонів, а в апікальних ділянках цитоплазми формуються «напівмісяцеві» множинні цитоплазматичні

формування. При світловій мікроскопії такі метаморфози цитопатичного ефекту візуалізуються у вигляді феномену «совиного ока». Наявність даних специфічних включень дозволяє проводити диференційну діагностику ЦМВІ від інших герпетичних уражень клітин. Основними характеристиками ЦМВ є базofilія внутрішньоядерних включень, наявність цитоплазматичних включень, цитомегалія.[17, 96]

Функціональна активність трансформованих клітин відрізняється не лише вірусоспецифічним синтезом, але й здатністю до слизово-білкової секреції. Для них також характерно наявність механізмів ізоляції і часткової інактивації синтезованого ЦМВ. Це досягається шляхом утворення фаголізосом, в яких під впливом гідролаз віріони частково інактивуються і втрачають здатність до швидкої реплікації. Ядерні та цитоплазматичні мембрани захищають віріони від «атак» Т-кілерів, а обволікуючий слизово-білковий секрет забезпечує надійне «маскування» антигенів. [17]

Таким чином, характерними особливостями ЦМВ є: можливість реплікації без руйнування клітин, порівняно низька вірулентність, вузький спектр хазяїв, низька чутливість до аналогів нуклеозидів, різке зниження клітинного імунітету зі зниженням імунно-регуляторного індексу (ІРІ) – CD4/CD8.

Джерелом збудника інфекції є вірусоносій або пацієнт з будь-яким варіантом перебігу ЦМВІ. Інфекційний процес, індукований ЦМВ, характеризується тривалим латентним вірусоносійством з періодичним виділенням збудника у навколишнє середовище. Вірус здатний до персистенції в будь-якому біоматеріалі (рідина, органи, тканини), що і зумовлює особливості забору матеріалу для дослідження [108].

Зараження відбувається статевим, вертикальним, парентеральним шляхами. Можливість побутового шляху реалізується за допомогою аерозольного механізму внаслідок близького контактування.

Клінічно небезпечною вважається та ЦМВІ, яка в якості опортуніста супроводжує імунodefіцитні стани, або ж та, що виникає у осіб після трансплантації органів [48].

Сезонність, спалахи та епідемії не є характерними для ЦМВІ. Істинний показник поширеності ЦМВІ не відповідає офіційним даним щодо реєстрації захворювання в Україні. Це пов'язано з поліморфізмом клінічної картини, стертістю форм та відсутністю ознак, типових саме для цього захворювання, або, навпаки, варіабельністю сумарної наявності симптоматики з боку багатьох систем органів при високому вірусному навантаженні [47]. Ось чому клініцистам не завжди вдається вчасно запідозрити, діагностувати ЦМВІ для подальшого лікування згідно загальноприйнятих міжнародних стандартів.

Розвиток ЦМВІ розглядається відповідно віку, в якому відбувається первинне інфікування.

Інфікування ЦМВ для немовлят з нормальною імунореактивністю є непомітним і може протікати без виражених патологічних змін. Довготривалі наслідки у разі такого перебігу для здоров'я не спостерігаються. Однак при потраплянні в організм вірус ЦМВІ залишається пожиттєво.

У різних публікаціях ЦМВІ становить собою реальну загрозу у вигляді формування тривалих фізичних вад у випадках вродженого ЦМВ-інфікування або розвитку ЦМВІ у імуноскомпрометованого пацієнта. Імуноскомпрометованістю автори називають наявність первинного імунodefіциту, ВІЛ-інфекції, реципієнтів трансплантації кісткового мозку або органів, онкозахворювання, стан після або під час прийому імуносупресивної терапії [90].

ЦМВ-інфіковані немовлята (діагноз підтверджується позитивним результатом ДНК до ЦМВ в сечі або слині) у 90 % випадків мають «мовчазну» асимптомну форму ЦМВІ, або ж презентують клінічні ознаки (10 %). До клінічного маніфесту ЦМВІ відносяться ознаки недоношення, мала маса тіла при народженні, мікроцефалія, судомні напади, гепатоспленомегалія. Соматичні ознаки без симптомів ураження центральної нервової системи та

глухоти є транзиторними явищами та не потребують медикаментозного лікування. Застосування етіотропного лікування (використовується ганцикловір) показане при генералізації інфекції. Попри обов'язкове скринінгове обстеження вагітних та низький ризик передачі від матері до дитини, ЦМВІ продовжує очолювати прогностично несприятливий список патологій новонароджених, оскільки у 40-60 % немовлят з симптомами ЦМВІ при народженні будуть розвиватись довготривалі наслідки у вигляді психічних розладів, втрати зору та слуху та подальшим формуванням розладів рухової координації [10] .

За літературними джерелами, які розглядають імуносупресованого хворого як мішень ЦМВІ, стає очевидним, що частота та важкість перебігу ЦМВІ позитивно корелює із ступенем ураження клітинної ланки імунітету, особливо з рівнем CD4. Крім того, важкий перебіг ЦМВІ у хворих після трансплантації за рахунок імунного дисбалансу, прийому цитостатиків та неможливості адекватної імунологічної реактивності призводить до відторгнення трансплантату і підвищує ризик фатальних подій [104].

Погляд на ЦМВІ у контексті опортуністичного захворювання свідчить про клінічно значимий її перебіг на тлі вже існуючих імунологічних зрушень. Однак, в останні роки науковці почали звертати увагу, що і персистуюча форма ЦМВІ може впливати на імунний статус (ІС), таким чином сприяючи приєднанню інших інфекційних патологій та більш важкому їх перебігу [46].

При вивченні особливостей впливу ЦМВ на органи дихання, Дзюблик Я. О. зі співавторами [7, 8] дійшли висновку щодо доцільності вірусологічного обстеження імунокомпетентних хворих з НП, оскільки серед таких важкий перебіг НП спровокований до 20 % за рахунок ЦМВІ-персистенції. Іванова Л. А., зацікавившись обстеженням дітей молодшого шкільного віку, які часто хворіють на респіраторні захворювання, у своїх роботах дійшла висновку, що 40 % особам даної вікової категорії на етапі первинного обстеження не було діагностовано наявність персистуючої герпетичної інфекції (на ЦМВІ припало 10 %), які ймовірно мали вплив на

клітинний імунітет і сприяли частим респіраторним інфікуванням [11]. S. M. Restrepo-Gualteros et al. при ретроспективному дослідженні ВІЛ-негативних дітей до 5-річного віку із НП виявив, що недіагностованість ЦМВІ-персистенції призвела до важкої дихальної недостатності у 47 % хворих та до летального наслідку у 13,3 % випадків [69]. Звичайно, такий високий відсоток негативних подій можна співставити з можливістю ЦМВІ-реактивації та розвитком власне ЦМВІ-пневмонії [70]. ЦМВ-пневмонія починається поступово із сухого кашлю, задишки, інтоксикації, що мають тенденцію до наростання [89]. Рентгенологічні ознаки стають показовими в період розпалу: двобічні дрібновогнищеві інфільтративні тіні на тлі деформованого посиленого легеневого малюнку, переважно в нижніх відділах легень. Ступінь ураження легеневої тканини змінюється від слабо вираженого інтерстиційного ураження до фіброзуючого бронхіолоїту та альвеоліту з подальшим формуванням полісегментарного фіброзу. Широка розповсюдженість таких змін у легеневій тканині веде до легеневої недостатності [80, 81].

Діагностичний підхід щодо активної форми ЦМВІ полягає у виявленні ДНК вірусу методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) в усіх біологічних рідинах та динаміці вірусного навантаження для прогнозування перебігу та відслідковування у ході лікування [96]. Наявність CMV IgM в крові свідчить про гострий перебіг ЦМВІ. ЦМВІ-персистенція підтверджується шляхом виявлення CMV IgG, наростання титру в парних сироватках, а по ступеню авідності цих антитіл можна судити щодо давності ЦМВІ [64]

Згідно діючих рекомендацій, лікування клінічно вираженої форми ЦМВІ проводиться ганцикловіром [46, 62], валацикловіром [95] та специфічним імуноглобуліном [47, 95]. На жаль, нормативні документи не розглядають імунокорекцію при ЦМВІ, а лікування ЦМВІ-персистенції є недоцільним внаслідок особливостей патогенезу [83].

1.3. Зміни імунологічної реактивності у хворих на негоспітальну пневмонію при цитомегаловірусній персистенції

Згідно літературних даних, імунореактивність хворих з НП залежить від низки факторів, серед яких вік пацієнтів, наявність коморбідної патології, наявність хронічних захворювань, прийом імуносупресивної (глюкокортикоїди, цитостатики) терапії, онкопатологія, стан після трансплантації, стан після вакцинації [11]. Насамперед, реакції імунного захисту починаються на рівні верхніх дихальних шляхів і полягають у механічному запобіганню в'їчастим епітелієм пенетрації збудника в слизову оболонку носової порожнини та у власне імунному захисті – виділення секреторних імуноглобулінів зі слизом [21]. Надалі, при прогресуванні інфекційного процесу з розвитком запалення легень і потраплянням збудника у системний кровотік, імунологічні зрушення можуть перебігати за типом відповіді відповідно виду збудника – вірусу чи бактерії. Зазвичай при розвитку бактеріальної пневмонії або вірусної пневмонії, коли йде приєднання бактеріальної мікрофлори, у крові пацієнтів (при бактеріологічному посіві – у мокротинні) виявляється лейкоцитоз (за рахунок збільшення кількості нейтрофілів). У пацієнтів з переважно вірусним ураженням легеневої тканини частіше в крові спостерігається як лейкопенія, так і лейкоцитоз, лімфоцитоз. Вірусні пневмонії мають надзвичайно стрімкий перебіг та у значній кількості випадків без своєчасного лікування внаслідок мікрокрововиливів у паренхіму легень завершуються летально. Стрімкий перебіг таких пневмоній зумовлений не лише капіляротоксикозом, а і особливим механізмом впливу на імунні механізми. Як правило, при вірусних пневмоніях поряд із підвищеною реактивацією гуморального імунітету спостерігається блискавичне ураження клітинної ланки. Тому лімфоцитарна недостатність Т-хелперної ланки унеможлиблює вчасну ідентифікацію патогену для Т-кілерів [37].

Особливого значення набуває проблема патофізіологічних імунних реакцій на збудник НП в умовах вже наявних імунологічних зрушень. Імунна відповідь на ЦМВ інфекцію є дуже складною, включає в себе гуморальну,

клітинну, вроджену та адаптивну імунні реакції. Ідентифікація ЦМВ вродженим імунітетом запускає вироблення інтерферону I типу та прозапальних цитокінів, які ініціюють клітинну та гуморальну відповіді [67]. Беручи до уваги високу інфікованість у світі ЦМВ, слід зазначити, що адаптивна імунна відповідь на ЦМВ характеризується виробленням популяції Т-клітин ефекторної пам'яті, що циркулюють в крові пожиттєво [87], та можуть в ізолюваній культурі використовуватися як імунотерапевтичний засіб для профілактики ЦМВІ-реактивації [58]. За наявності постійного джерела зараження ЦМВ призводить до нескінченної диференціації цих клітин. Однак, ЦМВІ має персистуючий перебіг, а кожна наступна реактивація вірусу створює генетично-індуковані передумови для ухилення від імунної відповіді [22]. Науковцям наразі відомі такі механізми: гени, що кодують ЦМВ, погіршують обробку та презентацію антигену комплексом гістосумісності класів 1, 2, а також запобігає активації на них ефекторних Т-клітин [102]. Тому попри латентний перебіг ЦМВІ, стало очевидним, що зміни фенотипу вірус-реактивних клітин відбуваються в ході персистуючої інфекції і пов'язані вони з вірусним навантаженням в момент реактивації і з фактичною кількістю цих антитіл для створення комплексу антиген-антитіло [61]. Власне ЦМВ-персистенція веде до резистентності вірусних клітини: при інфікуванні лейкоцитів, ЦМВ не призводить до їх лізису, а отже уникає впливу специфічних антитіл [35].

Реактивація ЦМВІ, як опортуністичної інфекції, можлива як вторинне явище у відповідь на імунодефіцит [79] або фізіологічну імуносупресію [19]. Однак, зростання антитіл до ЦМВ (спостерігається у старшого населення і пов'язане з кількістю реактивацій вірусу) корелює зі зменшенням рівня CD4 [92, 87], а тому ці два процеси є взаємодоповнюваними. В той же час, персистенція у функціонально нездатних імуніцитів лише створює підґрунтя для вторинних імунодефіцитів [34].

На сучасному етапі вивчення вторинних імунодефіцитів велика увага приділяється дослідженню порушення балансу Т-хелперів 1-2 типів. Активні

T-хелпери 1 типу – лімфоцити стимулюють клітинний тип імунологічних реакцій на антиген, чим обумовлюють виражену стійкість відносно внутрішньоклітинних патогенів. T-хелпери 2 типу – лімфоцити визначають розвиток гуморальних реакцій та утворення антитіл. Такий тип імунологічної реактивності неповною мірою елімінує внутрішньоклітинно розташований патоген, а це істотно зменшує імунну стійкість організму [5].

Серед гуморальних факторів для визначення особливостей імунної відповіді при персистуючих інфекціях використовують показники цитокінів. Найбільш вивченими за своєю протівірусною дією є інтерлейкіни 4, 6, фактор некрозу пухлин-альфа, гамма-інтерферони. Зокрема, щодо ЦМВІ, деякі дослідження інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлин виявляють їх більший вміст у крові пацієнтів з латентним перебігом, аніж у хворих з реактивацією ЦМВІ, тоді як вміст інтерлейкіну-4 та гамма-інтерферону має тенденцію до зниження з віком [3, 18]. Превалювання в крові пацієнтів з ЦМВІ в стадії персистенції прозапальних цитокінів над протизапальними дає підстави судити про високий ризик вторинних імунодефіцитів і можливість важчого у клінічному розумінні перебігу вторинних інфекційних захворювань, у тому числі і НП [63].

При формуванні клітинної недостатності ЦМВ здатен впливати на субпопуляції лімфоцитів ($CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -, $CD16^+$ -, $CD19^+$ -, $CD25^+$), однак ці дані описані лише серед хворих з активною фазою ЦМВІ. В ході різнорівневих вибіркового досліджень було розділено основні типи імунограм хворих при рецидивних формах ЦМВІ [3, 59, 63, 87, 92] (табл. 1.1).

Ось чому лікування коморбідних станів в значній мірі залежатиме від імунної напруженості та відповіді на ЦМВ як первинний патоген і основу для розвитку імуносупресії.

Таблиця 1.1 - Основні типи імунограм хворих при рецидивних формах ЦМВІ

Тип імунограми	Характер порушень	%
1 – перехідні порушення або нормальні імунні показники	Нормальні показники CD4 або незначне їх зниження, короткочасне підвищення специфічного IgG, підвищення адгезивної здатності фагоцитів, показники лейко-токсичного індексу (ЛТІ) в межах норми	30,7
2 – привалює активація CD4	Збільшення популяції CD4 вище середнього, ріст їх активності (індукція ІЛ-6), зниження гуморальної ланки імунітету, нормальні або понижені показники специфічного IgG, ЛТІ в межах норми	21,3
3 – переважає гуморальна напруженість	Переважають гуморальні ланки імунітету, стійке підвищення IgG, зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, адгезивної здатності фагоцитів, популяція CD4 в межах норми або знижена, підвищення ЛТІ	24,0
4 – змішаний тип імунограми	Немає чіткого взаємозв'язку між імунними показниками і важкістю перебігу, змішаний тип відхилень. «Парадоксальний дефект» імунної системи (висока варіабельність показників не дозволяє однозначно визначити тип імунограми)	24,0

1.4. Вплив вродженого імунітету на перебіг негоспітальної пневмонії за наявності персистуючих інфекцій

Взаємообтяження ЦМВІ та НП як коморбідних станів в умовах існуючого імунодефіцитного процесу за рахунок власної цитопатичної дії, описана в попередніх розділах, залежатиме від функціонального стану вродженого імунітету. Особливу групу рецепторів вродженого імунітету складають так звані «патерн-розпізнавальні рецептори» (ПРР) (від англ. pattern-recognition receptor), які відіграють провідну роль у розпізнаванні патогенних факторів. Вони розпізнають «патоген-асоційовані молекулярні патерни» (ПАМП), якими на даний момент розвитку медичної науки є Toll-подібні рецептори (Toll-Like-Receptors (TLR)). Вони містять варіабельне число багатих на лейцин

повторюваних мотивів (LRRs) [6], які забезпечують пряму взаємодію рецептору з лігандами мікроорганізмів або їх продуктів. Третинна структура цього домену визначає специфічність зв'язування TLR з певними ПАМП. Цей домен бере участь в трансдукції сигналу від активованого TLR всередину клітини [1, 2]. Епітеліоцити респіраторного тракту експресують доволі широкий спектр TLR1-10 [1]. TLR4 може зв'язувати ліпополісахарид клітинної стінки патогену. Через цей рецептор у клітину надходить сигнал, функціонально споріднений до рецептору інтерлейкіну-1. Передача сигналу залежить від локалізації TLR4 у клітині. Якщо він розміщений на клітинній мембрані, то рецептор при зв'язуванні з лігандом передає сигнал по так званому TIRAP (внутрішньоклітинний адаптерний білок) - MyD88 (myeloid differentiation protein 88) – шляху [82]. Після цього передача сигналу йде шляхом TRAM-TRIF (внутрішньоклітинний адаптерний білок) [94].

Рівень експресії не є сталою величиною, її рівень збільшується внаслідок дії інфекційного агенту на ПАМП. Крім того, особливості розвитку інфекційного процесу, та і, власне, важкість його перебігу, буде залежати від можливого мутантного варіанту, поліморфізму TLR або мутації в системі передачі сигналу [68]. Оскільки в переважній більшості досліджень імунний захист системи органів дихання приписували місцевим механізмам у вигляді епітелію слизових оболонок, секреторним імуноглобулінам, то вивчення особливостей впливу факторів імунного захисту є відносно молодим та перспективним. Більшість авторів пов'язують вплив експресії TLR4 з бактеріальною етіологією, оскільки рецептор зв'язує ліпополісахарид бактерії. Існують одиничні публікації щодо впливу експресії TLR4 на перебіг респіраторних захворювань вірусної етіології [20]. Згідно результатів Прийменко Н. О. та співавторів, поліморфізм Asp299Gly TLR4 підвищує частоту гострих респіраторних інфекцій серед пацієнтів майже у 8 разів та майже у 13 разів – ризик ускладнень після гострих респіраторних інфекцій [33]. L. X. Tang et al. [111] та Кудряшева И. А. [23] серед своїх пацієнтів старечого віку звертають увагу на прогностично несприятливий

перебіг НП та більш важкий перебіг НП по шкалі CURB-65 при високій експресії TLR4.

Аналіз впливу варіантів експресії TLR при ЦМВІ досліджувався у пацієнтів клінічно вираженим перебігом, зокрема, серед хворих з порушеннями психомоторного розвитку і слуху [12], серед ЦМВІ-інфікованих вагітних жінок [16, 38].

Переважно автори пояснюють схильність та вразливість населення до ЦМВІ (а отже, і високу інфікованість) мутацією Asp299Gly TLR4, яка визначається у 50 % інфікованих [105]. Підвищена експресія TLR4 у пацієнтів молодого віку сприяє збільшенню продукції прозапальних цитокінів, таким чином інгібуючи виробіток специфічних CMV IgG [106, 114], а тому погіршує специфічну імунну відповідь на ЦМВІ [110].

Отже, враховуючи вище викладене, можемо підсумувати наступне:

1. наразі відсутні дані щодо частоти та особливостей персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП молодого віку;
2. залишаються мало вивченими питання особливостей перебігу НП на тлі ЦМВІ-персистенції;
3. не вивчений вплив персистуючої ЦМВ-інфекції на показники імунологічної реактивності у хворих з НП без явних ознак первинних імунодефіцитів;
4. досі не вивчався вплив TLR4 поліморфізму на перебіг НП у молодих імунокомпетентних хворих за наявності або відсутності ЦМВІ-персистенції;
5. не визначені фактори, наявність яких може дати змогу спрогнозувати ризик важкого перебігу НП у осіб молодого віку на тлі ЦМВІ-персистенції.

Тому наше дослідження, яке стосується вивчення цих аспектів, є актуальним та своєчасним і потребує подальшої розробки з метою оптимізації діагностики та в подальшому лікування хворих на НП на фоні персистенції ЦМВ-інфекції.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку та осіб контрольної групи

Згідно поставленим в роботі меті та завданням дослідження, було обстежено 105 хворих на негоспітальну пневмонію (НП) (51 (48,6 %) чоловіків та 54 (51,4 %) жінок), що лікувались стаціонарно в пульмонологічному відділенні міської клінічної лікарні № 1 м. Вінниці протягом 2015-2018 рр. (зав. від. – Блажевська Л. В.). Для контролю було обстежено 61 (26 (42,6 %) чоловіків та 35 (57,4 %) жінок) практично здорових осіб без клінічних та рентгенологічних ознак ураження легень (група контролю).

Вікова та статева характеристика хворих НП та практично здорових осіб представлена в табл. 2.1. Розподілення хворих за віковими групами проводилось відповідно до класифікації, що прийнята на міжнародному семінарі ВООЗ з проблем геронтології в м. Києві (1982).

Таблиця 2.1 – Вікова та статева характеристика хворих негоспітальною пневмонією молодого віку та осіб без ознак патології дихальної системи

Ознака, що враховувалась	Хворі НП (n = 105)		Особі без ознак патології дихальної системи (n = 61)	
	Абс.	%	Абс.	%
Стать				
Чоловіки	51	48,6	26	42,6
Жінки	54	51,5	35	57,4
Усього:	105	100,0	61	100,0
Вік				
18-20 років	4	3,8	1	1,6
20-29 років	34	32,4	27	44,3
30-39 років	30	28,6	22	36,1
40-44 років	37	35,2	11	18,0
Усього:	105	100,0	61	100,0

Середній вік в групі хворих на НП склав $(34,1 \pm 0,8)$ роки, коливався від 18 до 44 років. В групі контролю середній вік пацієнтів становив $(31,4 \pm 0,9)$ роки, коливався в межах 18-44 років.

Діагноз НП встановлювали відповідно вимогам Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [30] та державної клінічної настанови «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, О. Я. Дзюблик та ін. – Київ, 2014. – 122 с.) [31]. При цьому враховували анамнез, клінічну симптоматику захворювання (гострий початок з температурою тіла $38,0^{\circ}\text{C}$, кашель з виділенням харкотиння, фізикальні ознаки у вигляді крепітації та/або дрібнопухирчастих хрипів, жорсткого дихання, вкорочення перкуторного звуку, лейкоцитоз більше $10 \times 10^9/\text{л}$), загальний стан хворих, результати рентгенологічного обстеження, лабораторні загально-клінічні та біохімічні показники, що традиційно використовуються в пульмонологічній практиці. Ступінь важкості НП визначали таким чином:

- Захворювання мало важкий перебіг, коли у хворого були лихоманка $> 39,0^{\circ}\text{C}$, порушення свідомості, адинамія, гіпотонія, ЧД > 30 за 1 хвилину, лейкоцитоз $> 20 \times 10^9/\text{л}$ або лейкопенія, двобічне ураження та/або ознаки будь-якого з ускладнень (наявність ексудативного плевриту, деструкції легеневої тканини, гострої легеневої недостатності, ІТШ).
- НП мала перебіг середньої важкості, коли температура тіла становила $38-39,0^{\circ}\text{C}$, визначалась помірна слабкість, адинамія, ЧД в межах 20-30 за 1 хвилину, лейкоцитоз $< 20 \times 10^9/\text{л}$, запальна інфільтрація менше ніж в 3 сегментах, можливе ускладнення – фібринозний плеврит.
- Легкий перебіг НП спостерігався у хворих, що мали задовільне самопочуття, субфебрильну або нормальну температуру тіла, ЧД в межах норми, нормальний рівень лейкоцитів крові. Ураження легеневої тканини обмежувалось периваскулярною, перибронхіальною або

дрібновогнищевою інфільтрацією. Захворювання перебігало без ускладнень.

Згідно існуючих вимог та для більш об'єктивної стратифікації хворих за важкістю використовували бальну оцінку факторів ризику летального наслідку за результатами дослідження Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT), враховуючи нижче наведені фактори та їх комбінацію з обчисленням сумарного бального показника [57]:

1. Вік (повних років)	кількість балів
2. Жінки	-10 балів
3. Онкопатологія	+30 балів
4. Захворювання печінки	+20 балів
5. Застійна серцева недостатність	+10 балів
6. Цереброваскулярні захворювання	+10 балів
7. Захворювання нирок	+10 балів
8. Порушення свідомості	+20 балів
9. ЧД ≥ 30 за хв	+20 балів
10. Систолічний тиск < 90 мм рт. ст.	+20 балів
11. Температура $< 35^{\circ}\text{C} \geq 40^{\circ}\text{C}$	+15 балів
12. Пульс ≥ 125 за хв.	+10 балів
13. рН < 7.35	+30 балів
14. Азот сечовини крові ≥ 30 мг/дл (11 мкмоль/л)	+20 балів
15. Натрій крові < 130 ммоль/л	+20 балів
16. Глюкоза крові ≥ 14 ммоль/л	+10 балів
17. Гематокрит < 30 %	+10 балів
18. Парціальний тиск O_2 артеріальної крові < 60 мм рт. ст. або сатурація $\text{O}_2 < 90\%$	+10 балів
19. Ексудативний плеврит	+10 балів

Визначення класу ризику летального наслідку від НП визначали наступним чином: за наявності сумарного показника за шкалою PORT в межах 0-50 балів – діагностували I клас ризику, при коливанні сумарного показника

в межах 51-70 балів визначався II клас ризику. III клас ризику встановлювався при сумарному показнику у 71-90 балів. Показник 91-130 балів вказував на IV клас ризику. Сумарний показник > 131 балів відповідав V класу [57, 99].

Розподілення хворих НП з різною тяжкістю НП перебігу та класу ризику за шкалою PORT захворювання представлено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Розподілення хворих НП молодого віку з різною тяжкістю перебігу захворювання

Стать хворих НП	I клас ризику (n=19)		II клас ризику (n=46)		III клас ризику (n=31)		IV клас ризику (n=9)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чоловіки	10	9,5	22	21,0	14	13,3	5	4,8
Жінки	9	8,6	24	22,9	17	16,2	4	3,8
Усього:	19	18,1	46	43,8	31	29,5	9	8,6

В подальшому, враховуючи невелику кількість хворих НП, які мали за важкістю IV клас ризику, ми проводили статистичний аналіз щодо III та IV класів сумісно, об'єднавши їх в одну групу. Таким чином, аналізувалися вибірки пацієнтів з НП I класу ризику (19 пацієнтів, що становило 18,1 % від загальної кількості), НП II класу ризику, кількість яких становила 46 осіб (43,8 %) та з НП III класу ризику – 31 осіб (29,5 %). Загальною особливістю хворих НП II класу ризику є нетяжкий клінічний перебіг захворювання, низький рівень летальності – 0,6 % та, як правило, відсутність ускладнень, внаслідок чого пацієнти потребують лікування в амбулаторних умовах. У пацієнти з НП III класу ризику відмічається середньо-важкий перебіг НП, ризик летальності середній (2,8 %), а наявність ускладнень обумовлює можливість як амбулаторного, так і стаціонарного лікування.

Середнє значення показнику за шкалою PORT склало $(63,7 \pm 2,2)$ бали і коливалось від 16 до 93 балів. Для чоловіків, хворих на НП, середнє значення за шкалою PORT було вищим – $(69,1 \pm 2,8)$ бали, коливалось в межах 53-

93 бали, аніж у жінок, середнє значення для яких склало $(58,6 \pm 3,1)$ бали і коливалось в межах 16-87 балів.

Згідно клінічної симптоматики, усім пацієнтам було діагностовано III клінічну групу захворювання, вони розглядались як хворі з нетяжким перебігом НП за наявності несприятливих модифікуючих факторів, які потребували госпіталізації в пульмонологічне відділення. Ймовірними збудниками НП у таких хворих виступають *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* [65], атипова мікрофлора, грамнегативні ентеробактерії. Відповідно клінічних протоколів даній категорії хворих показане парентеральне (внутрішньовенне, внутрішньом'язеве) лікування антибіотиками за схемами: пеніцилін (переважно захищений) + макролід або цефалоспорин II-III покоління + макролід. Альтернативними препаратами є фторхінолони III-IV покоління; препарати II ряду – фторхінолони III-IV покоління або карбопенем [30-31].

2.2. Методи клініко-функціонального обстеження хворих на негоспітальну пневмонію та осіб контрольної групи

Всім хворим НП було проведене комплексне клінічне обстеження з використанням поглибленого вивчення скарг та анамнезу (в т. ч. антибіотичного), визначення об'єктивного статусу та результатів додаткових методів обстеження. З цією метою всі хворі НП були обстежені за допомогою спеціально розробленої карти клінічного обстеження (див. додат. А).

Діагноз НП встановлювали відповідно вимогам Наказу МОЗ України № 128 (2007) [30]. Крім того, досліджували клінічні симптоми захворювання: інтенсивність кашлю (у балах аналогової шкали: 0 – кашель відсутній, 1 – легкий, 2 – середньотяжкий, 3 – тяжкий), наявність харкотиння (0 – відсутнє, 1 – наявне з вказанням його характеру та кількості за добу у мілілітрах), інтенсивність задишки за міжнародною шкалою виразності задишки - MRC scale (Medical Research Council scale) (додат. Б [109, 116]). Перелік умов виникнення задишки та інтерпретація тяжкості наведені в додат. Б. Крім того,

проводили суб'єктивну оцінку больових відчуттів в грудній клітці при диханні (у балах аналогової шкали: 0 – біль відсутній, 1 – легкий, 2 – середньотяжкий, 3 – тяжкий).

Рівень легеневої недостатності верифікували за допомогою об'єктивного обстеження хворих шляхом підрахунку частоти дихання (ЧД) за хвилину та вимірювання рівня насичення киснем еритроцитів артеріальної крові (показник сатурації крові – Sat O₂) за допомогою пульсового пальцевого оксиметру Ютаксокси-200 (Київ, Україна).

Всіх хворих НП було обстежено в умовах стаціонару протягом перших трьох діб від дня поступлення в лікарню. Тяжкість клінічного перебігу НП у хворих оцінювати також, враховуючи площу ураження легеневої тканини, її локалізацію та особливості (в т. ч. наявність супутніх сухого або ексудативного плевритів та деструкції легень) встановлювали клінічно, верифікацію проводили за допомогою рентгенологічного обстеження - рентгенографії або флюорографії ОГК. Крім того, оцінювали характер ймовірного вторинного ураження серцево-судинної та інших систем внаслідок НП [39].

Таблиця 2.3 – Характеристика локалізації та площі уражень легень хворих негоспітальною пневмонією молодого віку*

Ознака, що вивчалась	Чоловіки (n = 51)		Жінки (n = 54)		Усього (n = 105)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Особливості ураження легеневої тканини						
- Інфільтрація	50	47,6	48	45,7	98	93,3
- Інфільтрація+сухий плеврит	-	-	2	1,9	2	1,9
- Інфільтрація+ексудативний плеврит	1	1,0	4	3,8	5	4,8
Локалізація:						
- Права легеня	24	22,9	30	28,6	54	51,4
- Ліва легеня	18	17,1	12	11,4	30	28,6
- Ураження обох легень	9	8,6	12	11,4	21	20,0

Продовження табл. 2.3

Ураження легень:						
- верхня доля	6	5,7	4	3,8	10	9,5
- середня доля	3	2,9	-	-	3	2,9
- нижня доля	28	26,7	39	37,1	67	63,8
- поєднання долей	14	13,3	11	10,5	25	23,8
Площа ураження легень:						
- ураження 1 сегменту	14	13,3	9	8,6	23	21,9
- ураження 2х сегментів	15	14,3	19	18,1	34	32,4
- ураження 3х сегментів	12	11,4	12	11,4	24	22,8
- ураження 4х сегментів	8	7,6	9	8,6	17	16,2
- ураження 5ти та більше сегментів	2	1,9	5	4,8	7	6,7
Супутнє ураження серцево-судинної системи:						
- відсутнє	18	17,1	23	21,9	41	39,0
- наявне	33	31,4	31	29,5	64	61,0
Середнє значення Sat O₂ (M±m), %	91,84±0,57		91,81±0,64		91,83±0,61	
Рівень легеневої недостатності:						
Відсутня	3	2,9	1	1,0	4	3,9
I ст.	21	20,0	18	17,1	39	37,1
II ст.	14	13,3	15	14,3	29	27,6
III ст.	13	12,4	20	19,0	33	31,4

Примітка. * - $p < 0,05$.

Лабораторне обстеження хворих на НП включало загальний клінічний аналіз крові, аналіз харкотиння (загальний аналіз, мікроскопія, посів та виділення чистої культури мікроорганізмів, визначення чутливості до антибіотиків), біохімічне дослідження крові (з визначенням функціональних показників печінки та нирок) [24, 25]. Лабораторне обстеження проводилось в 1-3 добу поступлення хворих в стаціонар. Показники оцінювались за загальноприйнятими критеріями відповідно до референтних значень, наведених лабораторією.

Показники лабораторно-інструментального обстеження хворих на НП молодого віку представлені в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Показники лабораторно-інструментального обстеження хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку*

Ознака, що вивчалась	Чоловіки (n = 51)		Жінки (n = 54)		Усього (n = 105)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Характер харкотиння:						
- відсутнє	10	9,5	7	6,7	17	16,2
- слизове	33	31,5	34	32,4	67	63,8
- слизо-гнійне	8	7,6	13	12,4	21	20,0
- гнійне	-	-	-	-	-	-
Загальний аналіз крові:						
- анемія	22	21,0	24	22,9	46	43,9
- лейкоцитоз	20	19,0	27	25,7	47	44,7
- лейкопенія	1	1,0	1	1,0	2	2,0
- зсув формули вліво	28	26,7	26	24,8	54	51,5
- еозинофілія	3	2,9	2	1,9	5	4,8
- лімфоцитоз	17	16,2	19	18,1	36	34,3
- лімфопенія	9	8,6	12	11,4	21	20,0
- моноцитоз	14	13,3	11	10,5	25	23,8
- моноцитопенія	4	3,8	6	5,7	10	9,5
- збільшення ШОЕ	42	40,0	27	25,7	69	65,7
Білірубін крові:						
- підвищення загального	13	12,4	12	11,4	25	23,8
- підвищення прямого	13	12,4	9	8,6	22	21,0
- підвищення непрямого	14	13,3	13	12,4	27	25,7
Трансамінази крові:						
- збільшення АСТ	10	9,5	2	1,9	12	11,4
- збільшення АЛТ	8	7,6	1	1,0	9	8,6
Ниркові показники:						
- підвищення сечовини	5	4,8	4	3,8	9	8,6
- підвищення креатиніну	2	1,9	-	-	2	1,9

Примітка. * - $p < 0,05$.

У разі об'єктивного обстеження дихальної системи легке притуплення перкуторного звуку над ділянкою ураження визначалось у 35 (33,3 %) хворих НП, притуплення помірної інтенсивності – у 53 (50,5 %) хворих. Абсолютна тупість визначалась у 17 (16,2 %) пацієнтів. Під час аускультатії легень над ураженою ділянкою вислуховувалось ослаблене везикулярне дихання у 79 (75,2 %) хворих основної групи, жорстке дихання – у 18 (17,1 %) хворих, змішаний тип ослаблено-жорсткого дихання було виявлено у 8 (7,6 %) хворих

НП. Крепітація вислуховувалась у 65 (61,9 %) пацієнтів, вологі дрібнопухирчасті хрипи – у 58 (55,2 %) хворих, сухі хрипи – у 13 (12,4 %) хворих, шум тертя плеври – у 7 (6,7 %) хворих НП.

В дослідження не включали пацієнтів, які мали іншу патологію, окрім НП, з метою виключення можливого впливу супутніх захворювань на показники, що вивчались. Підтвердженням відсутності супутньої патології слугувало вивчення доступної медичної документації пацієнтів (амбулаторні картки).

Подальша інтерпретація клінічних даних проводиться по ходу викладення матеріалу.

2.3. Методи ідентифікації цитомегаловірусної інфекції у хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку та осіб контрольної групи

Цитомегаловірусна інфекція в основній та контрольній групах верифіковувалась шляхом визначення специфічних антитіл IgM CMV та Ig G CMV.

У пацієнтів, інфікованих ЦМВІ, антитіла IgM CMV починають визначатись на ранній стадії розвитку інфекції, при появі клінічних симптомів. Рівень IgM до ЦМВ поступово через деякий період часу знижується, а через кілька місяців може й зовсім зникнути [41, 113].

В основі тесту IMMULITE 2000 CMV IgM лежить твердофазний хемілюмінесцентний імуоферментний аналіз. Для проведення одного тесту використовується 10 мкл сироватки або плазми крові пацієнта, що оброблена гепарином. Зразки біоматеріалу можуть зберігатись при температурі 2-8 °С протягом 3 діб.

До складу реагентного набору входить 3 клина, кожен з яких маркується штрих-кодом та має спеціальні кульки, які вкриті інактивованим антигеном цитомегаловірусу (штам AD 169), отриманим із лізату інфікованої культури клітин. В кожному клині є 3 реагенти: реагент А (17,5 мл буферного розчину,

що містить поліклональні овечі антитіла до IgG людини); реагент В (11,5 мл буферного розчину, що містить поліклональні овечі антитіла до IgG людини); реагент С (11,5 мл буферного розчину, що містить поліклональні мишачі антитіла до IgG людини, що є кон'югованими лужною фосфатазою).

Вміст калібратора у кліні оброблений консервантом – ліофілізований матеріал на основі сироваткового матриксу, який містить антитіла IgM CMV.

Калібратор розводять в 2 мл деонізованої води, залишають при кімнатній температурі на 30 хв, потім струшують до повного розчинення ліофілізованої субстанції.

Також в наборі є флакони позитивного та негативного контролю. Позитивний контроль – флакон містить оброблений консервантом ліофілізований матеріал на основі сироваткового матриксу, який містить антитіла IgM CMV, що є реактивними до ЦМВ; негативний – не є реактивними до ЦМВ.

Оцінка результатів визначається шляхом порівняння сигналів калібратора, отриманого від проби біоматеріалу пацієнта, з пороговим сигналом.

Підрахунок відбувається за формулою:

$$S/CO \text{ Ratio} = \text{cps}_{\text{зразку або контролю}} / \text{cps}_{\text{калібратора}} \times P1, \quad (2.1)$$

де S/CO Ratio – співвідношення сигналів, $\text{cps}_{\text{зразку або контролю}}$ – кількість імпульсів за секунду від зразку або контролю, $\text{cps}_{\text{калібратора}}$ - кількість імпульсів за секунду від калібратору, P1 – нижнє значення калібратору.

Аналізатор автоматично обробляє і показує наступні результати:

- позитивний результат ($S/CO \geq 1,1$) – наявність антитіла IgM CMV у зразку хворого;
- негативний результат ($S/CO < 0,9$) - антитіла IgM CMV не виявлені у зразку пацієнта;
- сумнівний результат ($0,9 < S/CO < 1,1$) – потребує дообстеження іншим методом або повторне обстеження через тиждень.

У пацієнтів з цитомегаловірусною інфекцією рівень IgG CMV може підвищуватись через тиждень від інфікування та початку розгорнутої клінічної картини. В нормі у здорових носіїв рівень цих антитіл не коливається, в той час коли при імуносупресії, їх рівень швидко зростає і може свідчити про рецидив інфекції. Методика та трактовка виявлення IgG CMV не відрізняється від попередньої. Відмінність полягає у вмісті імуноглобулінів у калібраторі (тут присутні IgG) та у контрольних пробірках (в негативній містяться 2 мл розбавленої IgG/IgM Sample Diluent і обробленої консервантом сироватки крові людини, нереактивної до ЦМВ, а в позитивній – реактивної).

Визначення авідності IgG – даний тест дозволяє оцінити, наскільки давно пацієнт інфікований: низькоавідні антитіла циркулюють протягом 3-4 місяців після первинного інфікування, а потім замінюються на високоавідні. Виявлення низькоавідних антитіл буде свідчити про первинне інфікування у термін 3-4 останніх місяців до обстеження [103].

Дослідження доцільне лише у разі попереднього виявлення специфічних до збудника IgG.

При оцінці ступеню давності ЦМВ-інфікування застосовувались наступні критерії:

- < 40 % – низький ступінь авідності IgG ЦМВ, що говорить про свіжу первинну інфекцію та інфікування у термін до 3-4 місяців до обстеження;
- 41-60 % – середній ступінь авідності, період реконвалесценції. Показник авідності у цих межах зазвичай присутній в момент виходу пацієнта з гострої стадії захворювання, при одужанні та говорить про період заміни низькоавідних антитіл на високоавідні;
- > 60 % – високоавідні анамнестичні антитіла, що свідчать про довготривале перебування персистуючого збудника в організмі. Оскільки анамнестичні антитіла мають високий ступінь зв'язку з антигенами збудника, вони створюють надійний захист від реактивації.

2.4. Методи дослідження імунологічного статусу у хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку та осіб контрольної групи

Для дослідження імунного статусу пацієнтів основної групи та осіб групи контролю було вирішено вивчити прицільно показники клітинного та гуморального імунітету, яке проводилось у Алерго-імунологічному центрі – КПП (Клініка професора Пухлика) у м. Вінниці (директор – Бобело О. Л.).

Дослідження гуморальної ланки імунітету включало в себе визначення неспецифічних імуноглобулінів А (IgA), М (IgM), G (IgG). Вони декретуються Т-лімфоцитами на кінцевій стадії їх диференціювання, тобто плазматичними клітинами.

IgA забезпечує місцевий імунітет за допомогою двох фракцій: сироваткової та секреторної. Зв'язуючись з мікроорганізмами, антитіла класу А затримують їх приєднання до поверхні клітин. Збільшення концентрації IgA свідчить про гострі та хронічні інфекційні процеси (паразитарні, грибкові, бактеріальні), захворювання печінки, системний червоний вовчак, мієломну хворобу, моноклональну гаммапатію. Зниження рівня відбувається при захворюваннях, які виснажують імунну систему, при гострих вірусних інфекціях.

IgM першим виробляється у відповідь на гостру інфекцію та з'являється у кров'яному руслі, забезпечуючи первинний імунітет. Збільшення його рівня спостерігається при гострому інфекційному процесі різного генезу (вірусні, бактеріальні, паразитарні грибкові захворювання), при гострих вірусних гепатитах, аутоімунних захворюваннях, які виснажують імунну систему, пієлонефриті. Зниження його рівня відбувається при хронічній вірусній інфекції та захворюваннях, які виснажують імунну систему.

IgG складає близько 80 % всіх імуноглобулінів. Антитіла класу G забезпечують тривалий гуморальний імунітет при інфекційних хворобах, тобто представляють антитіла вторинної імунної відповіді на чужорідні агенти (віруси, бактерії, токсини). Збільшення рівня IgG відбувається при хронічних та зворотних інфекціях, цирозі печінки, колагенозах. Зниження рівня

спостерігається при втратах білка, при ентеро- та нефропатіях, після спленектомії, новоутвореннях лімфатичної системи та ін.

У наданій тест-системі використовується принцип конкурентного імуноферментного аналізу (ІФА). У лунки планшета з іммобілізованим антигеном (IgA, IgM, IgG) вносять досліджуваний зразок і кон'югати (анти-IgA, анти-IgM, анти-IgG, які мічені пероксидазою. Імуноглобуліни із зразка конкурують з кон'югатами за зв'язок з антигеном на поверхні лунки. Після відмивки, активність ферменту, зв'язаного на поверхні лунки планшета, проявляється додаванням субстрату та вимірюється при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність кольорової реакції зворотно пропорційна кількості імуноглобуліну в зразку.

Для дослідження береться 4 мл вільної від домішок сироватки крові, отриманої від свіжої крові (до 48 годин після забору при температурі 4-10 °С), взятої у пацієнта натще. Довгострокове зберігання допускається при -20 °С. повторне заморожування/відтанення не допускається. Мутні, хильозні, гемолізовані зразки крові не використовуються.

У стандартах допустимі концентрації імуноглобулінів: IgA – 1,9 г/л, IgM – 1,2 г/л, IgG – 11,8 г/л.

Перед використанням набір реагентів витримують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім готують фосфатно-сольовий буфер (ФСБ) шляхом розбавлення 10-кратним об'ємом дистильованої води концентрату у чистому посуді. Отриманий розчин стабільний протягом 5 діб при кімнатній температурі або 30 діб у холодильнику при температурі 4-10 °С. Власне перед початком дослідження 0,005 мл сироватки розводять у 1 мл ФСБ.

У лунки планшета вносять по 100 мкл стандарту та досліджуваних зразків. Потім в кожен лунку додається по 100 мкл кон'югатів. Планшет інкубується 60 хвилин при температурі 20-25 °С на шейкері. Надалі лунки відмивають 5 разів розчином ФСБ, після чого вносять 100 мкл субстрату. Йде повторна інкубація при 20-25 °С протягом 15-25 хвилин в темному місці. Після цього до лунок додають 100 мкл зупиняючого розчину. Не більше як через

5 хвилин визначають оптичну щільність (ОЩ) у лунках на фотометрі при довжині хвилі 450 нм (бланк фотометра виставляється проти повітря). Проведення дослідження вважається правильним якщо ОЩ складає не менше 0,3 оптичні одиниці (ОО).

Кінцевий розрахунок концентрації імуноглобулінів проводиться за формулою:

$$C_{\text{дос}} = E_{\text{ст}} / E_{\text{дос}} \times C_{\text{ст}}, \quad (2.2)$$

де $C_{\text{дос}}$ - концентрація імуноглобуліну в досліджуваному зразку, $E_{\text{ст}}$ – оптична щільність стандарту, $E_{\text{дос}}$ – оптична щільність досліджуваного зразку, $C_{\text{ст}}$ – концентрація імуноглобуліну в стандарті.

Результати обчислень трактуються згідно встановлених нормативних показників: IgA – 1,4-2,0 г/л, IgM – 0,8-1,5 г/л, IgG – 8,0-12 г/л.

Для дослідження клітинної ланки імунітету вивчався абсолютний та відсотковий вміст лейкоцитів, лімфоцитів, CD 3, CD 4, CD 8, CD 22, CD 4/CD 8 (імуно-регуляторний індекс (ІРІ)).

Принцип методу полягає в ідентифікації на клітинній мембрані характерних антиген-кластерів специфічними моноклональними антитілами (МАТ). На цьому на першому етапі відбувається до рецептора клітинної мембрани МАТ, після чого до МАТ приєднуються антивидові антисироватки, мічені флюорохромом, завдяки яких при люмінесцентній мікроскопії клітини, що приєднали на своїй поверхні МАТ, дають свічення. Таким чином, підраховується кількість клітин, що дають люмінесцентне свічення відповідно з кожним кластером моноклональних антитіл.

Для дослідження потребується венозна кров з ліктьової вени, взята вранці натще у вакуумну пробірку з літєвим антикогулянтом до мітки. Після забору крові пробірку повільну прокручують 8-10 разів для перемішування крові з антикоагулянтом. Допустиме зберігання та транспортування крові при температурному режимі 18-23 °С у вертикальному положенні не більше 24 годин.

Інтерпретація результатів проводиться відповідно цифрових зрушень показників.

Лейкоцити (референтні значення 4-8 г/л): фізіологічне підвищення показника пов'язане з прийомом їжі, фізичним навантаженням, при вагітності. Патологічне підвищення лейкоцитів характеризує інфекційні захворювання, запальні процеси в організмі, інфаркт різної локалізації, опіки, злоякісні захворювання. Лейкопенія властива захворюванням кісткового мозку, лейкозам, сепсису, тифу, паратифу, ятрогенним явищам.

Лімфоцити (референтні значення 18-40 %; 0,72-3,2 г/л): лімфоцитоз зустрічається при інфекційному мононуклеозі, цитомегаловірусній інфекції, вірусних гепатитах, туберкульозі, бруцельозі, лімфопроліферативних захворюваннях. Лімфопенія є патогномічною ознакою супресії кісткового мозку внаслідок токсичного, радіаційного, медикаментозного впливу.

CD3 - клітини (референтні значення 50-75 %; 0,72-3,2 г/л): збільшення їх кількості свідчить про гіперреактивність імунітету, спостерігається при гострих та хронічних лімфолейкозах. Підвищення відносної величини зустрічається при деяких вірусних та бактеріальних інфекціях на початку захворювання, загостреннях хронічних хвороб. Зниження абсолютної кількості CD3 говорить про недостатність клітинного імунітету, а саме про недостатність клітинно-ефекторної ланки імунітету. Виявляється при запаленнях різної етіології, злоякісних новоутвореннях, після травми, операцій, інфаркту, при палінні, прийомі цитостатиків. Підвищення їх кількості в динаміці захворювання – клінічно сприятлива ознака.

CD4 - клітини (референтні значення 30-45 %; 0,22-1,44 г/л): збільшення абсолютної та відносної кількості спостерігається при аутоімунних захворюваннях, може бути при алергічних реакціях, деяких інфекційних захворюваннях. Таке збільшення свідчить про стимуляцію імунної системи на антиген і слугує підтвердженням гіперреактивних синдромів. Зниження абсолютної та відносної кількості дає підстави судити про гіпореактивний синдром з порушенням регуляторної ланки імунітету, є патогномічною

ознакою для ВІЛ-інфекції; зустрічається у разі хронічних захворювань (бронхіти, пневмонії і т.д.), при солідних пухлинах.

CD8 - клітини (референтні значення 18-35; 0,13-1,12 г/л): підвищення рівня спостерігається практично при всіх хронічних інфекціях, вірусних, бактеріальних, протозойних інфекціях. Є характерним для ВІЛ-інфекції. Зниження притаманне вірусним гепатитам, герпетичній інфекції, аутоімунним захворюванням.

Співвідношення CD4 / CD8 (ІРІ) (референтні значення 1,4-2): дозволяє визначити абсолютну та відносну кількість Т-лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів. Зниження цього показника відбувається при вроджених імунодефіцитах (синдром Ді-Джорджі, Незелофа, Віскотта-Олдріча), при вірусних та бактеріальних інфекціях, хронічних процесах, при радіаційному та токсичному впливі, множинній мієломі, стресі, знижується з віком, при ендокринній патології, солідних пухлинах. Є патогномічним для ВІЛ-інфекції (при зниженні показника нижче 0,7). Підвищення ІРІ більше 3 спостерігається при аутоімунних захворюваннях, гострому Т-лімфобластному лейкозі, тимомі, хронічному Т-лейкозі.

CD22 - клітини (референтні значення 15-30 %; 0,11-0,96 г/л): це мембранний білок-рецептор В-лімфоцитів, що являє собою інгіботорний ко-рецептор В-клітинного рецептора. Зниження спостерігається при фізіологічних та вроджених гіпогаммаглобулінеміях і агаммаглобулінеміях, при новоутвореннях імунної системи, лікуванні імунодепресантами, гострій вірусній і хронічній бактеріальній інфекціях, після спленектомії. Збільшення відмічається при аутоімунній патології, хронічних захворюваннях печінки, цирозі, муковісцидозі, бронхіальній астмі, паразитарних та грибкових інфекціях. Характерно в період реконвалесценції після перенесених гострих та хронічних вірусних та бактеріальних інфекцій.

Тип імунологічних змін визначається шляхом встановлення переважання імунологічних розладів, а саме:

- тип А – визначається у пацієнтів, які не мали імунологічних зрушень;

- тип В – визначався як клітинний тип імуносупресії, в імунограмах - зрушення показників клітинного імунітету $> 30 \%$, або в порівнянні з гуморальними показниками у співвідношенні 2:1;
- тип С – визначався як гуморальний тип імуносупресії (зрушення у 2 і більше показниках секреторних імуноглобулінів або у співвідношенні з клітинним імунітетом 2:1);
- тип D – визначався як змішаний клітинно-гуморальним тип імуносупресії.

2.5. Методи визначення частоти алелів з мононуклеотидною заміною +3725 G/C гена TLR4 та розподілом його генотипів серед хворих з негоспітальною пневмонією

Матеріалом досліджень були зразки ДНК, виділені з лімфоцитів периферійної крові індивідів-мешканців Подільського регіону, які були надані ТОВ “Український лікувально-діагностичний центр” (Київ). Визначення поліморфного варіанту TLR4 здійснювали в лабораторії геноміки людини (завідувачка лабораторії – Лівшиць Л. А.) Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України.

Для проведення ПЛР використовували термостабільну Taq-ДНК-полімеразу, ампліфикаційний буфер та набори дезоксинуклеозидтрифосфатів виробництва фірми «Thermo Scientific» (Литва).

В роботі були використані додецилсульфат натрію (ДСН або SDS), сахароза, TRITON X-100TM, етилендіамінтетраамінооцтова кислота (ЕДТА), гідроксиметилметилен-амін (Tris), агароза, бромід етидія, бромфеноловий синій.

Робочі розчини, які використовувались для досліджень:

- буфер TE – 10mM Tris-HCl; 1mM ЕДТА;
- 5x TBE буфер – 0,89M Tris-HCl; 0,89M борна к-та; 20mM ЕДТА;

- сахарозний буфер – 0,32 М сахароза; 5mM Трис-НСl; 1x TRITON X100; 0,1М MgCl₂;
- протеїназний буфер – 10mM Трис-НСl; 1mM ЕДТА (рН 8,0); 100mM NaCl;
- ампліфікаційний буфер для ПЛР – комерційний 10-кратний розчин, який містить (NH₄)₂SO₄, оптимізований для ПЛР із використанням Таq-полімерази;
- буфер для нанесення проб ДНК на агарозний гель – 0,1 % бромфеноловий синій, 0,1 % ксиленціанол, 30 % гліцерол.

ДНК індивідів з популяційної групи виділяли шляхом гідролізу лізатів клітин протеїназою К з наступною фенол-хлороформною екстракцією.

Для виділення ДНК із крові спочатку до 1 об'єму холодної крові для лізису лейкоцитів додавали 7-9 об'ємів холодного буферу, що містить 5 мМ MgCl₂, 10 мМ Трис-НСl (рН 8,0), 1 % Тритон X-100, 0,32 М сахарозу, й осаджували ядра шляхом центрифугування при 2500 об./хв. за 4 °С протягом 15 хвилин. Осад ядер ресуспендували в 460–1840 мкл (при виділенні ДНК із 3–10 мл крові) буфера, що містить 100 мМ NaCl, 10 мМ Трис-НСl, 1 мМ ЕДТА (рН 8,0). Далі додавали 10 % розчин додецилсульфату натрію до кінцевої концентрації 0,5% і протеїназу К до кінцевої концентрації 100 мкг/мл. Після інкубації лізатів ядер протягом 4 годин при 55 °С чи 12-16 годин при температурі 37 °С здійснювали їх депротейнізацію шляхом послідовної екстракції фенолом (рН 8,0), сумішшю рівних об'ємів фенолу і хлороформу та хлороформом до зникнення інтерфази після центрифугування. Осад ДНК отримували додаванням 2-2,5 об'ємів холодного 96% етилового спирту, центрифугували, промивали 70% етиловим спиртом, підсушували і розчиняли в 0,1 ТЕ (10 мМ Трис-НСl, 1 мМ ЕДТА, рН 8,0).

Якість препаратів ДНК визначали за спектральними характеристиками та шляхом електрофорезу в 0,6 %-ому агарозному гелі. Відношення оптичної щільності, визначеної відповідно при λ 260 та при λ 280, показує чистоту ДНК

і має вкладатися в рамки між 1,7 та 1,9. Значення менше 1,7 вказує на наявність домішок білків та фенолу, а вище 1,9 – на домішки РНК.

Спектральні характеристики визначали на приладі ND-1000 Spectrophotometer (NanoDrop, США).

Оптимальні умови проведення ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) - це склад реакційної суміші та температурно-часовий режим, які дозволяють отримати достатню для детекції кількість високоспецифічного продукту ампліфікації ДНК *in vitro*. З метою створення таких умов проведення ПЛР проводився аналіз послідовностей ДНК-матриць та відповідних фланкуючих праймерів. Критичними параметрами для реакційної суміші були: концентрація іонів магнію, кількість ферменту – термостабільної Таq-полімерази та концентрація праймерів. Критичним параметром температурних режимів була температура відпалення праймерів на ДНК-матриці.

Оптимізований режим, наступний:

- 5 хвилин за 95 °С.
- 35 циклів за наступних умов: 1 хвилина за 95 °С; 1 хвилина за 58 °С; 1 хвилина за 72 °С; 5 хвилин за 72 °С .

ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері iCycler виробництва фірми „BIO-RAD” (США).

Реакційна суміш об'ємом 25 мкл містила: ампліфікаційний буфер – комерційний 10 кратний розчин, який містить $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, оптимізований для ПЛР із використанням Таq-полімерази; MgCl_2 – 2,5 мМ; dNTP – 400 мкМ кожного типу; термостабільну ДНК-полімеразу – 0,5 одиниць активності; олігонуклеотидні праймери – по 5 мкМ кожного; ДНК – 100–300 нг.

Пробірки з сумішшю вміщували в термоциклер, використовували оптимізовані режими проведення ПЛР. Після ампліфікації зразки охолоджували при кімнатній температурі.

Далі проводилось електрофоретичне фракціонування фрагментів ДНК в агарозному гелі.

Для електрофорезу використовували 0,5 кратний TBE-буферний розчин – 0,89М Тріс-НСl; 0,89М борна к-та; 20mM ЕДТА.

Продукти ПЛР фракціонували в 1,5-2 % агарозному гелі та забарвлювали 1 % розчином етидіум броміду (інтеркалюючий барвник ДНК). Продукти ПЛР перед нанесенням на гель змішували з відповідним розчином для нанесення – 0,1 % бромфеноловий синій, 0,1 % ксиленціанол, 30 % гліцерил - у співвідношенні 3:1. Буфер для нанесення використовують для трьох цілей:

- збільшення щільності зразка для забезпечення подання ДНК до лунки;
- додавання барвника до зразка, аби полегшити процес нанесення;
- додавання до зразка барвника, який в електричному полі рухається в сторону анода на прораховану відстань.

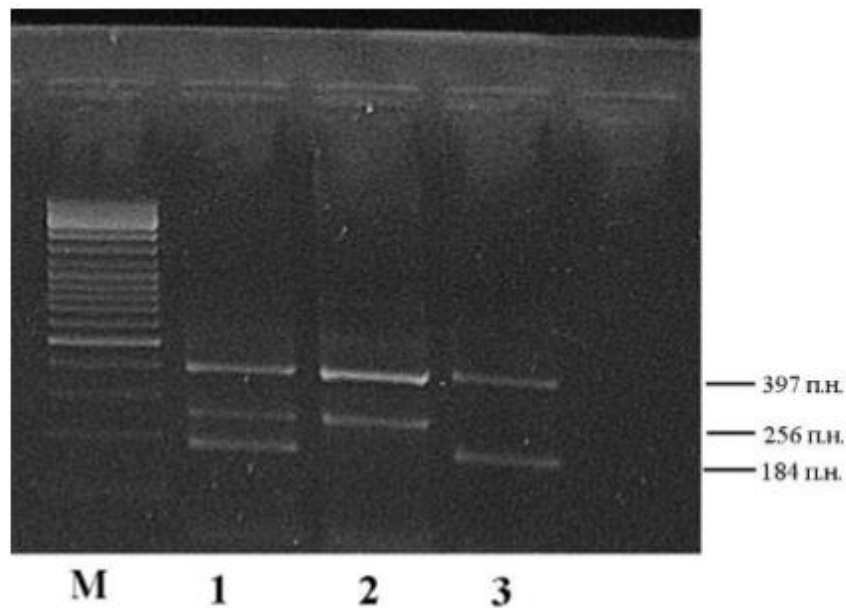


Рисунок 2.1 – Електрофореграма варіантів +3725 G/C гену TLR 4. Розділення продуктів ПЛР за допомогою електрофорезу в 1,6 % агарозному гелі. М – маркер молекулярної маси (100 п.н.); 1 – гетерозигота G/C; 2 – гомозигота C/C; 3 – гомозигота G/G.

Електрофорез проводили на приладі фірми „HELICON” (Росія) при кімнатній температурі та напруженості електричного поля 10-15 В/см гелю до

візуального розділення аналізованих фрагментів. Візуалізацію проводили на УФ-трансліюмінаторі (рис. 2.1).

Розподіл хворих НП згідно поліморфізму TLR4 за мононуклеотидною заміною +3725 G/C з врахуванням класу летальних наслідків за шкалою PORT представлений в табл. 2.5

Таблиця 2.5 - Розподіл пацієнтів з НП молодого віку згідно поліморфізму TLR4 за мононуклеотидною заміною +3725 G/C з врахуванням класу летальних наслідків за шкалою PORT*

Клас за шкалою PORT	Варіанти +3725 G/C гена TLR 4		
	G/G (n=78)	C/C (n=3)	G/C (n=24)
I	15 (14,3 %)	-	4 (3,8 %)
II	32 (30,5 %)	3 (2,9 %)	11 (10,5 %)
III	26 (24,8 %)	-	5 (4,8 %)
IV	5 (4,8 %)	-	4 (3,8 %)

Примітка. * - $p=0,290$.

2.6. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм SPSS 12.0 для Windows, Grand Pack, Serial Number 9593869), що належить Вінницькому національному медичному університету ім. М. І. Пирогова [4].

Попередньо проводили перевірку значень змінних на нормальність розподілення за методом Колмогорова-Смірнова. За встановлення нормального розподілення змінних за Пуассоном при незначущій ймовірності похибки ($p>0,05$), для подальшого статистичного аналізу використовували параметричні тести (t-тест Ст'юдента для 2 залежних або незалежних змінних (виборок), простий дисперсійний аналіз (ANOVA) для більше як 2 незалежних змінних та простий дисперсійний аналіз з повторними вимірюваннями для більше як 2 залежних змінних (виборок).

За встановленням ненормального розподілення змінних за Пуассоном ($p < 0,05$), для подальшого статистичного аналізу використовували непараметричні тести (U-тест Манна-Уїтні для 2 незалежних змінних (вибірок), тест Уїлкоксона для порівняння 2 залежних змінних (вибірок), H-тест Крускала-Уолліса для порівняння більше як 2 незалежних змінних (вибірок) та тест Фрідмана для порівняння більше як 2 залежних змінних (вибірок), які дають змогу дослідити вплив однієї або кількох незалежних змінних на одну залежну змінну.

Було виконано описову статистику шляхом побудування крос-таблиць, статистику χ^2 для номінальної шкали, порівняння двох незалежних вибірок (T-критерій Ст'юдента), одномірний дисперсійний аналіз One-Way ANOVA (F-критерій Фішера), апостеріорний тест порівняння середніх величин Шеффе, Дункана. Для виявлення асоціативних зв'язків між бальними характеристиками та клінічними ознаками НП, що відносились до інтервальної шкали, у зв'язку з невідповідністю згаданих показників нормальному розподіленню, застосовували рангову кореляцію за Спірменом.

Досліджувані величини представлені у вигляді «середнє значення \pm стандартна похибка середньої величини» ($M \pm m$) або «середнє значення \pm стандартне відхилення» ($M \pm \sigma$). Достовірними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки (p) не більше 0,05.

Частоти алелів та теоретично очікуваний розподіл генотипів розраховували за методом, запропонованим Лі [100]. Показники фактичної і теоретичної гетерозиготності та стандартну похибку розраховували за формулами, запропонованими Неєм [100].

Для розрахунку частот алелів та теоретичного очікуваного розподілу генотипів, показників фактичної і теоретичної гетерозиготності, розрахунку показника χ^2 використовувався пакет комп'ютерних програм "Genepop". В цьому ж програмному пакеті розраховували точний двосторонній критерій Фішера для виявлення значимих відмінностей між досліджуваними групами.

Варіанса - це показник, який характеризує мінливість ознаки. В малих вибірках розрахунки можуть не в точності частотам алелей в реальній популяції. Чим більший розмір вибірки, тим точніше оцінка частот алелей в популяції. Про точність таких оцінок було суджено за величиною варіанси. У випадку з досліджуваним поліморфізмом гена TLR4 (1 ген, 2 алелі), варіанса при домінантно-рецесивній взаємодії розраховувалася за формулою:

$$V_{ar} = (1 - q^2)/4N, \text{ де } q = \frac{\sqrt{R}}{\sqrt{N}}, \quad (2.3)$$

де R – кількість індивідів з гомозиготним генотипом за рецесивним алелем, N – загальна кількість індивідів.

У дослідженнях типу “випадок-контроль” з метою оцінки сили асоціації генетичного чинника з патологією розраховували показник відношення шансів (OR) – співвідношення шансів прояву певного стану дихотомічної змінної в двох групах суб’єктів. Для розрахунку відношення шансів обчислювали вірогідність впливу факторів ризику (в даному випадку, поліморфного алеля або певного генотипу) в контрольній та дослідній групах:

Шанс знайти генетичний маркер в дослідній групі = $(A(A+B))/(B(A+B))$
= A/B;

Шанс знайти генетичний маркер в контрольній групі = $(C(C+D))/(D(C+D))$ = C/D, де

A – кількість осіб з генетичним маркером в дослідній групі,

B – кількість індивідів без маркера в дослідній групі,

C – кількість осіб з генетичним маркером в контрольній групі,

D – кількість індивідів без маркера в контрольній групі.

Таким чином показник OR, розраховується за формулою:

$$OR = (A/B)/(C/D) = (A \times D)/(B \times C) \quad (2.4)$$

Інтерпретацію розрахованого показника проводили наступним чином. Якщо OR = 1, то досліджуваний маркер не впливає на прояв ознаки. OR > 1 означає, що маркер асоційований з підвищеними шансами прояву ознаки, а OR < 1, навпаки – зі зниженими.

З метою оцінки точності OR розраховували 95 % довірчий інтервал (CI). Чим більший інтервал, тим менша точність OR. Якщо в довірчий інтервал входила одиниця, показник OR вважали недостовірним. Слід мати на увазі, що саме по собі значення OR не є чутливим до розміру вибірки, однак від розміру вибірки залежить розмір стандартного відхилення та довірчий інтервал. Розрахунок OR проводили з використанням програмного пакету “OpenEpi”.

Для того, щоб з більшою точністю виявити асоціацію генетичного чинника з патологічним станом хворого, для поліморфного маркера тестували три можливі генетичні моделі: домінуючу, рецесивну та адитивну. Для цього використовували тест Кохрана-Армітаджа, зважаючи на його нечутливість до відповідності розподілу генотипів рівновазі Харді-Вайнберга в групі “випадків”. В результаті, з трьох моделей обирали найбільш достовірну статистично, надаючи в спірних випадках перевагу адитивній моделі.

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРСИСТЕНЦІЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

НП залишається актуальною та складною проблемою сьогоденної медицини внаслідок значної поширеності та сталих рівнів летальності, особливо серед молодого населення за останні роки, не зважаючи на значні успіхи в антибіотикотерапії. Вже доведено, що рівні летальності НП залежать від наявності коморбідного фону, супутньої патології. Але вплив хронічних вірусних інфекцій з персистентним перебігом на важкість НП, наявність ускладнень та рівень летальності вивчені недостатньо, а стосовно ЦМВІ практично відсутні в доступній літературі. Тому першим кроком нашого дослідження було виявлення поширеності ЦМВІ серед хворих з НП молодого віку та особливості її персистенції у даних осіб.

Згідно отриманих нами шляхом побудови крос-таблиць даних, серед здорових осіб персистенція ЦМВІ, у вигляді наявності антитіл класу IgG до ЦМВ, спостерігалася у 55,74 % (34 осіб) (рис. 3.1). Одночасне виявлення в сироватці крові IgG та IgM, що вказувало на наявність ЦМВІ-реактивації, було встановлено лише у 3,8 % (4 особи) здорових контрольної групи.

Хворі на НП молодого віку суттєво відрізнялись за поширеністю персистенції ЦМВІ. Так, IgG до ЦМВ в сироватці крові хворих з НП виявлялися в у 80 (76,2 %) осіб, що було в 1,37 рази частіше, ніж у контрольній групі ($p=0,003$) (табл. 3.1).

В обох групах частка осіб з позитивним CMV IgG в сироватці крові була вищою (серед хворих НП – у 3,34 рази; серед осіб контрольної групи – у 1,26 разів), ніж осіб без CMV IgG в сироватці крові ($p=0,003$). За частотою

виявлення CMV IgM в сироватці крові нами не було виявлено достовірної різниці між контрольною групою та хворими на НП.

Таблиця 3.1 – Розподіл хворих на НП та осіб без ознак патології дихальної системи за наявністю персистенції ЦМВ-інфекції

Персистенція ЦМВІ	Хворі НП (n=105)		Контрольна група (n=61)		χ^2	r (Спірмена)	p
	Абс.	%	Абс.	%			
Наявність IgM CMV							
- позитивний	4	3,8	3	4,9	1,277	-0,019	0,455
- сумнівний	2	1,9	-	-			
- негативний	99	94,3	58	95,1			
Наявність IgG CMV							
- позитивний	80	76,2	34	55,7	8,685	-0,228	0,003
- сумнівний	1	1,0	-	-			
- негативний	24	22,8	27	44,3			

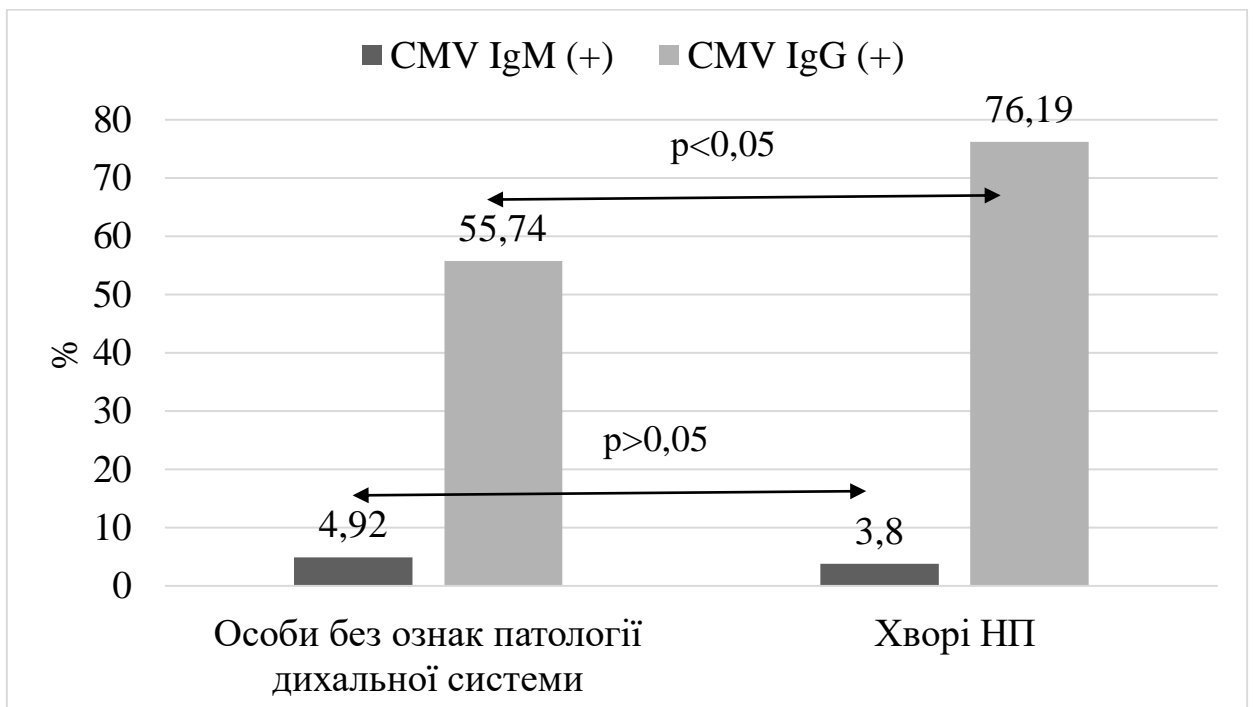


Рисунок 3.1 – Частота виявлення персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та осіб без ознак патології дихальної системи

Проведений нами аналіз поширеності персистенції ЦМВІ серед осіб контрольної групи та хворих на НП в залежності від статі не виявив достовірних відмінностей, лише різниця в наявності IgG CMV в сироватці крові у жінок, хворих на НП, в порівнянні з хворими на НП чоловіками була на рівні тенденції ($p=0,051$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Показники поширеності персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП та осіб контрольної групи на підставі аналізу вмісту IgG CMV залежно від статі

Групи, що порівнюються	Наявність IgG CMV (тест позитивний)		Наявність IgG CMV (тест сумнівний)		Відсутність IgG CMV (тест негативний)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Хворі НП (n=105):							1,282	0,051
Чоловіки (n=51)	38	36,2	-	-	13	12,4		
Жінки (n=54)	42	40,0	1	1,0	11	10,5		
Особи без ознак патології дихальної системи (n=61):							1,687	0,194
Чоловіки (n=26)	12	19,7	-	-	14	23,0		
Жінки (n=35)	22	36,1	-	-	13	21,3		

Однак, IgG CMV в сироватці крові у чоловіків з НП виявлялися в 1,83 рази частіше, ніж у осіб тієї ж статі у групі контролю. Серед жінок ця різниця була менш виразною, у групі хворих на НП IgG CMV в сироватці крові визначалися в 1,10 рази частіше в порівнянні зі здоровими жінками.

За нашими даними, були виявлені деякі закономірності поширеності персистенції ЦМВІ в залежності від віку. Найменша кількість осіб з наявністю IgG в сироватці крові спостерігалась серед вікової групи 18-20 років та складала 1,9 % (2 осіб) серед хворих на НП. Серед осіб контрольної групи IgG до ЦМВ в сироватці крові найбільше виявлялась серед респондентів 30-39-річного віку (23,0 %) та 20-29-річного віку (24,6 %), що було вищим у 2,8-

3,0 разів за аналогічний показник серед 40-44-річних осіб відповідно (табл. 3.3). Серед хворих НП молодого віку ЦМВІ-персистенція найбільше виявлялась серед хворих 40-44-річного віку (27,6 %) та 30-39-річного віку (23,8 %), що було вищим у 12,5-14,5 рази за аналогічний показник серед 18-20-річних хворих НП. Достовірно вище у 3,4 рази налічувалось осіб з ЦМВІ-персистенцією серед 40-44-річних хворих НП, аніж серед осіб контрольної групи цієї ж вікової категорії ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3 – Розподіл хворих на НП молодого віку та осіб без ознак патології дихальної системи за поширеністю персистенції ЦМВ-інфекції залежно від віку

Групи порівняння	Вік пацієнтів, роки							
	18-20 (n=4)		20-29 (n=34)		30-39 (n=30)		40-44 (n=37)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хворі НП (n=105)*								
- IgG CMV (тест позитивний)	2	1,9	24	22,9	25	23,8	29	27,6
- IgG CMV (тест сумнівний)	-	-	1	1,0	-	-	-	-
- Відсутність IgG CMV	2	1,9	9	8,6	5	4,8	8	7,6
Особі без ознак патології дихальної системи (n=61)**								
- IgG CMV (тест позитивний)	-	-	15	24,6	14	23,0	5	8,2
- IgG CMV (тест сумнівний)	-	-	-	-	-	-	-	-
- Відсутність IgG CMV	1	1,6	12	19,7	8	13,1	6	9,8

Примітки:

- * - для хворих НП: $\chi^2=4,824$, $p=0,567$;
- ** - для здорових: $\chi^2=2,287$, $p=0,515$;
- *** - між хворими НП та здоровими особами: $p=0,045$.

Розподіл поширеності показника персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП залежно від класу ризику пневмонії за шкалою PORT (табл. 3.4) показав наростання класу важкості НП згідно наявності IgG CMV в сироватці крові у даних пацієнтів ($p < 0,0001$).

Таблиця 3.4 – Розподіл хворих на НП молодого віку за поширеністю персистенції ЦМВ-інфекції в залежності від важкості перебігу НП по шкалі PORT

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

Примітка. * - для хворих НП: $\chi^2=33,323$, r (Спірмена)=0,472, $p < 0,0001$.

Так, серед ЦМВІ-позитивних хворих переважали пацієнти з II-IV класами ризику НП, чисельність яких була у 14,9 разів вищою за кількість пацієнтів з I класом і прогностично несприятливий перебіг НП зустрічався у 10,5 разів частіше, ніж серед ЦМВІ-негативних пацієнтів (табл. 3.4). Крім того, наявність IgG CMV в сироватці крові позитивно корелювала із ступенем важкості НП (r (Спірмена) = 0,472): 36,2 % (38 хворих) з II класом ризику проти 4,8 % (5 хворих) з I класом.

Для оцінки ступеня активності ЦМВІ (шляхом дослідження ступеня зв'язку у системі антиген-антитіло), а також для ідентифікації давності ЦМВ-інфікування ми дослідили маркер авідності IgG CMV.

Серед здорових обстежених переважали особи з високим ступенем авідності IgG CMV (45,9 %), кількість яких перевищувала у 5,59-28,7 разів, аніж в групах із середнім та низьким рівнями відповідно (табл. 3.5). Серед

хворих НП високий ступінь авідності IgG CMV спостерігався у 51 (48,6 %) пацієнтів, що було вищим у 2,2-7,3 рази за кількість хворих з середнім та низьким рівнями авідності відповідно та у 1,06 разів вище порівняно із аналогічним показником серед осіб групи контролю ($p=0,007$).

Таблиця 3.5 – Розподіл хворих на НП молодого віку та осіб без ознак патології дихальної системи залежно від ступеня авідності IgG CMV[§]

Ступінь авідності IgG CMV	Хворі НП (n=80)		Особі без ознак патології дихальної системи (n=34)		χ^2	r (Спірмена)	P
	Абс.	%	Абс.	%			
Низький - свіжа первинна інфекція (до 40 %)	6	6,7	1	1,6	12,134	-0,116	0,007
Середній - реконвалесценція (40-60 %)	23	21,9	5	8,2			
Високий - анамнестичні антитіла (> 60 %)	51	48,6	28	45,9			

Примітки:

1. * - p – ймовірність похибки між групами порівняння;
2. § - відсоткове значення вираховане із загальної кількості осіб в групі.

При оцінці гендерних особливостей розподілу серед хворих НП (рис. 3.2) пацієнти чоловічої статі вірогідно відрізнялись від жінок ($p=0,043$; $\chi^2=8,164$): середній ступінь авідності IgG CMV склав серед чоловіків 20,0 % (16 осіб), що було вище у 2,27 разів, ніж у жінок (8,8 % (7 осіб)), високий ступінь авідності IgG CMV навпаки визначався у 1,87 разів частіше серед хворих НП жіночої статі (33 (41,2 %) хворих), аніж чоловічої (18 (22,5 %) хворих) (рис. 3.2). Подібний аналіз серед осіб контрольної групи вірогідних відмінностей згідно статі не виявив ($\chi^2=2,244$; $p=0,523$).

Проведений аналіз розподілу за рівнем авідності IgG CMV залежно від віку не виявив достовірних відмінностей ні в основній ($\chi^2=11,402$; $p=0,249$), ні в контрольній ($\chi^2=4,793$; $p=0,852$) групах.

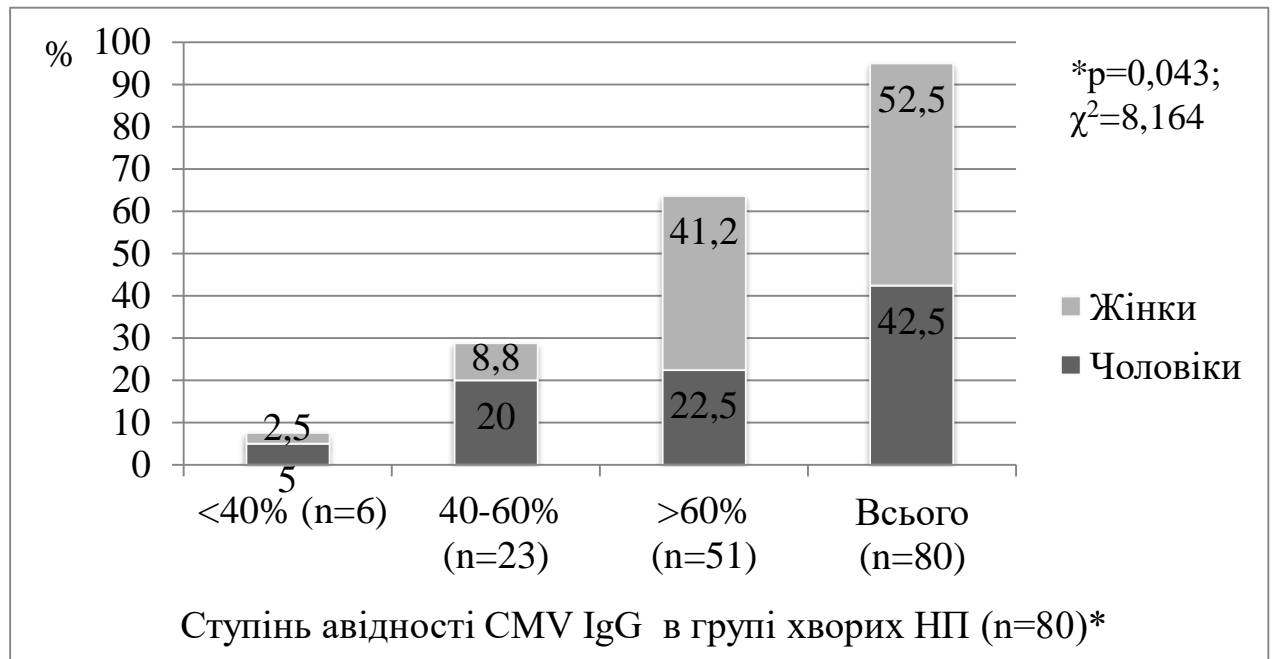


Рисунок 3.2 – Розподіл хворих НП з ЦМВІ-персистенцією згідно ступеню авідності CMV IgG

Показники розподілу хворих НП відповідно до рівня авідності IgG CMV та шкали ризиків летальних наслідків за шкалою PORT представлено в табл. 3.6. Розрахунок відсоткового значення пацієнтів з НП відповідно тяжкості її перебігу та ступеню авідності IgG CMV визначався у ЦМВ-позитивних хворих основної групи, кількість яких склала 80 осіб. З високим ступенем вірогідності ЦМВ-позитивні хворі НП відрізнялися за класом важкості НП при різних ступенях авідності IgG CMV (табл. 3.6.). Так, серед хворих НП з більш легким перебігом НП (I-II класи ризику) переважали пацієнти з високим рівнем авідності анамнестичних антитіл (27 хворих – 33,8 %), яких налічувалось у 2,08 – 9,14 разів більше за пацієнтів із середнім та низьким рівнями авідності відповідно та у 1,17 разів більше за кількість хворих з III-IV класами ризику НП з високим рівнем авідності (p<0,0001).

Таблиця 3.6 – Розподілу хворих НП молодого віку відповідно ступеню авідності IgG CMV та шкали PORT

Ступінь авідності IgG CMV	Тяжкість перебігу НП згідно класу шкали PORT								Усього (n=80)	
	I клас ризику (n=5)		II клас ризику (n=38)		III клас ризику (n=28)		IV клас ризику (n=9)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
- низький - свіжа первинна інфекція (до 40 %)	-	-	3	3,7	3	3,7	1	7	15	8,8
- середній - реконвалесценція (40-60 %)	-	-	13	16,2	8	10,0	2	2,5	23	28,7
- високий - анамнестичні антитіла (> 60 %)	5	6,3	22	27,5	17	21,3	6	7,5	50	62,5

Примітка. * - для хворих НП: $\chi^2 = 31,446$, r (Спірмена) = 0,305, p < 0,0001.

Резюме. Результати дослідження, що було висвітлено в даному розділі, дають можливість зробити наступні узагальнення стосовно достовірно вищої частоти персистенції ЦМВІ серед хворих на НП в порівнянні з особами контрольної групи:

1. Частота персистенції CMV у хворих на НП молодого віку складає 76,2 %, що є статистично вірогідно вищим у 1,37 рази (p=0,003), ніж серед осіб групи контролю.
2. Вірогідної різниці при аналізі поширеності персистуючої ЦМВ-інфекції залежно від віку та статі респондентів не знайдено. В групі хворих НП виявлено вірогідно значуще зростання частоти ЦМВ-персистенції по мірі збільшення віку пацієнтів (p=0,045). Наявність ЦМВІ-персистенції частіше зустрічається у віці 20-39 років (23,0-24,6 %) серед здорових осіб та у віці 40-44 років (27,6 %) серед хворих НП молодого віку.

3. Серед хворих НП молодого віку ЦМВІ-персистенція найбільше виявлялась серед хворих 40-44-річного віку (27,6 %).
4. У пацієнтів з НП молодого віку реєструвалась більша частота виявлення важкого перебігу НП ($p < 0,0001$) наростанням класу важкості НП за шкалою PORT при наявності IgG CMV: серед ЦМВІ-позитивних пацієнтів з НП кількість хворих з найвищим ризиком летальних наслідків (II-IV класи) була вищою у 14,9 разів, та у 10,5 разів вище, ніж серед ЦМВІ-негативних. Наявність IgG CMV позитивно корелювала із ступенем важкості НП (r (Спірмена) = 0,472): 36,2 % (38 хворих) з II класом ризику проти 4,8 % (5 хворих) з I класом.
5. Як серед ЦМВІ-позитивних здорових осіб, так і серед хворих НП переважають особи з високою авідністю IgG CMV.
6. З високим ступенем вірогідності ($p = 0,001$) наростання класу ризику летальних наслідків від НП за шкалою PORT відповідає давності інфікування ЦМВІ (згідно рівня авідності IgG CMV).
7. Можна припустити, що тривалість ЦМВІ-персистенції ймовірно може впливати на перебіг і наслідки НП у молодих осіб, спричиняючи порушення з боку імунної системи, що призводитиме до зниження захисного бар'єру та розвитку більш важкого в клінічному розумінні інфекційного ураження нижніх дихальних шляхів, що є предметом нашого подальшого дослідження.

Матеріали розділу опубліковані в наступних працях автора [27, 73, 75]:

1. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В. Поширеність та особливості персистенції цитомегаловірусної інфекції при негоспітальній пневмонії / *Вісник морфології*, 2015. №. 21(2). С. 404-407.
2. Chichirelo-Konstantynovych K. Community-acquired pneumonia associated with cytomegalovirus persistence: prevalence and peculiarities of clinical course / *Zaporozhye Medical Journal*, 2018. N 3. P. 366-370.

3. Chichirelo-Konstantynovych K., Konstantynovych T., Moroz L. Community-acquired pneumonia (CAP) with cytomegaloviral (CMV) persistence at young adults: prevalence and reciprocal burdening / *European Respiratory journal*, 2018. 52 (suppl 62). PA2624.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРІВ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ МОЛОДОГО ВІКУ ТА ЗДОРОВИХ ОСІБ ЗА ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

4.1. Загальна характеристика параметрів імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією молодого віку

Наступним кроком нашої роботи було визначення особливостей імунного статусу спочатку у всіх обстежених хворих на НП, а потім співставити отримані показники з результатами хворих на НП за наявності персистенції ЦМВІ.

Основні показники ІС у хворих на НП в цілому суттєво відрізнялись від значень в контрольній групі (табл. 4.1).

Так, нами була знайдено статистично значуще зниження показників гуморального імунітету у хворих на НП молодого віку порівняно із особами контрольної групи: секреторні Ig A ($p=0,001$), Ig M ($p=0,002$) та Ig G ($p=0,001$) були відповідно у 1,16 рази, 1,26 рази та 1,13 рази нижчими. Щодо особливостей клітинної реактивації, то в основній групі дослідження виявилось зниження у 1,13 рази CD22 у хворих НП порівняно із групою контролю ($p=0,011$). Відмінності у значеннях інших клітинних елементів виявились достовірно не підтвердженими, хоча їх вищі величини в зразках крові пацієнтів з НП може бути наслідком провокуючого імунітет етіологічного чинника – як суто збудника НП, так і можливої персистуючої ЦМВІ.

Таблиця 4.1 – Показники імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією молодого віку та осіб контрольної групи

Показники ІС	Середні значення показників ІС (M±m)		U*	p
	Хворі НП (n=105)	Контрольна група (n=61)		
Імуно-регуляторний індекс (ІРІ)	1,33±0,091	1,31±0,123	3177,0	0,918
Кількість лейкоцитів, г/л	6,28±0,41	5,69±0,20	3088,5	0,702
Кількість лімфоцитів, %	34,87±1,21	36,54±1,40	2950,0	0,397
Кількість лімфоцитів, г/л	2,34±0,40	1,83±0,10	2916,5	0,338
Кількість CD3, %	48,98±1,04	48,49±1,34	3132,0	0,813
Кількість CD3, г/л	0,94±0,04	0,93±0,44	3119,5	0,781
Кількість CD4, %	27,84±0,67	27,69±0,99	3122,5	0,788
Кількість CD4, г/л	0,55±0,03	0,59±0,04	3040,0	0,586
Кількість CD8, %	22,62±0,62	21,80±0,72	2943,5	0,384
Кількість CD8, г/л	0,49±0,31	0,47±0,03	3123,5	0,870
Кількість CD22, %	19,52±0,58	19,69±0,79	3170,0	0,913
Кількість CD22, г/л	0,38±0,02	0,46±0,03	2445,0	0,011
Ig A, г/л	1,40±0,04	1,63±0,06	2246,0	0,001
Ig M, г/л	0,98±0,05	1,23±0,07	2267,0	0,002
Ig G, г/л	9,30±0,27	10,50±0,29	2207,0	0,001

Примітка. * - U-тест Манна-Уїтні для двох незалежних виборок.

Проведення аналізу значень показників ІС відповідно до статі виявило відмінності лише в контрольній групі. Так, абсолютне значення вмісту CD8 у чоловіків контрольної групи було у 1,29 рази вищим, ніж у жінок (p=0,047). Також в контрольній групі чоловіки відрізнялись вірогідно вищим у 1,21 рази абсолютним значенням CD22 (p=0,047). У пацієнтів з НП не виявило достовірних статевих відмінностей у показниках ІС (p>0,05).

Порівняння середніх значень показників ІС згідно віку виявило нижчий в 1,83-2,63 рази рівень CD4 в контрольній групі в віковій категорії до 20-років порівняно із старшими групами (p=0,01), а відсоткове значення CD22 – в 1,14-1,52 рази нижчим у контрольній групі 30-39-річного віку (p=0,04) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Показники імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією молодого віку та осіб групи контролю залежно від віку

Показники ІС	Середні значення показників ІС ($M \pm m$)		$p_1/p_2/p_3$
	Хворі НІП (n=105)	Особи групи контролю (n=61)	
Імуно-регуляторний індекс (ІРІ)			
До 20 років	1,50±0,50	-	0,91/0,16/>0,05
20-29 років	1,38±0,16	1,33±0,19	
30-39 років	1,23±0,18	1,55±0,18	
40-44 роки	1,35±0,16	0,91±0,32	
Кількість лейкоцитів, г/л			
До 20 років	5,20±0,44	7,40±0,01	0,76/0,56/>0,05
20-29 років	6,71±0,57	5,70±0,31	
30-39 років	6,52±1,21	5,81±0,37	
40-44 роки	5,81±0,30	5,26±0,34	
Кількість лімфоцитів, %			
До 20 років	38,00±1,41	33,00±0,01	0,67/0,72/>0,05
20-29 років	32,94±2,42	36,11±2,24	
30-39 років	36,43±2,23	35,55±2,15	
40-44 роки	35,03±1,89	39,91±3,53	
Кількість лімфоцитів, г/л			
До 20 років	1,98±0,21	0,98±0,01	0,50/0,72/>0,05
20-29 років	3,23±1,21	1,88±0,17	
30-39 років	1,94±0,14	1,82±0,13	
40-44 роки	1,89±0,09	1,82±0,21	
Кількість CD3, %			
До 20 років	50,00±7,95	52,00±0,01	0,82/0,19/>0,05
20-29 років	50,12±1,71	46,19±1,96	
30-39 років	47,57±1,98	48,27±2,35	
40-44 роки	48,98±1,79	54,27±2,72	
Кількість CD3, г/л			
До 20 років	0,99±0,19	1,02±0,01	0,75/0,16/>0,05
20-29 років	0,99±0,08	0,79±0,08	
30-39 років	0,87±0,08	1,01±0,09	
40-44 роки	0,95±0,08	1,11±0,12	
Кількість CD4, %			
До 20 років	25,75±4,59	40,00±0,01	0,90/0,56/>0,05
20-29 років	28,32±0,94	26,96±1,51	
30-39 років	27,83±1,37	25,27±1,27	
40-44 роки	27,62±1,23	33,18±2,37	

Продовження табл.4.2

Кількість CD4, г/л			
До 20 років	0,51±0,11	0,30±0,01	0,85/0,01/>0,05
20-29 років	0,58±0,04	0,56±0,06	
30-39 років	0,56±0,07	0,55±0,07	
40-44 роки	0,53±0,04	0,79±0,11	
Кількість CD8, %			
До 20 років	24,25±3,38	20,00±0,01	0,89/0,13/>0,05
20-29 років	22,53±1,04	20,37±0,91	
30-39 років	22,03±1,18	22,05±1,31	
40-44 роки	23,00±1,08	25,00±1,85	
Кількість CD8, г/л			
До 20 років	0,49±0,08	0,37±0,01	0,88/0,14/>0,05
20-29 років	0,52±0,06	0,40±0,05	
30-39 років	0,47±0,06	0,46±0,05	
40-44 роки	0,46±0,04	0,67±0,09	
Кількість CD22, %			
До 20 років	15,50±3,59	27,00±0,01	0,03/0,04/>0,05
20-29 років	18,21±0,89	20,78±1,23	
30-39 років	22,07±1,11	17,77±1,33	
40-44 роки	19,11±0,99	20,18±1,41	
Кількість CD22, г/л			
До 20 років	0,31±0,06	0,48±0,01	0,24/0,22/<0,05
20-29 років	0,35±0,02	0,50±0,04	
30-39 років	0,42±0,04	0,39±0,04	
40-44 роки	0,38±0,02	0,47±0,05	
Ig A, г/л			
До 20 років	1,33±0,21	1,80±0,01	0,25/0,22/<0,05
20-29 років	1,39±0,08	1,65±0,08	
30-39 років	1,28±0,08	1,71±0,09	
40-44 роки	1,50±0,07	1,40±0,15	
Ig M, г/л			
До 20 років	1,07±0,32	1,40±0,01	0,96/0,33/0,05
20-29 років	0,96±0,09	1,32±0,14	
30-39 років	0,95±0,08	1,03±0,09	
40-44 роки	0,99±0,08	1,37±0,08	
Ig G, г/л			
До 20 років	8,38±0,92	12,00±0,01	0,51/0,28/>0,05
20-29 років	9,32±0,47	10,08±0,49	
30-39 років	9,84±0,47	11,01±0,41	
40-44 роки	8,92±0,4	10,41±0,59	

Примітка. p_1 – ймовірність похибки для хворих НП, p_2 – ймовірність похибки в контрольній групі, p_3 – ймовірність похибки між двома групами.

Серед пацієнтів з НП найнижче відсоткове значення CD22 (в 1,17-1,42 рази порівняно з іншими віковими групами) спостерігалось у осіб до 20-річного віку ($p=0,03$).

Встановлено, що у віковій категорії 20-29 років хворих НП рівні CD22 ($p=0,01$) у 1,43 рази, Ig A в 1,19 рази ($p=0,024$), Ig M в 1,38 рази ($p=0,033$) відповідно були нижчими, ніж у осіб без ознак патології дихальної системи. Серед 30-39-річних хворих НП Ig A був у 1,14 разів нижчим, аніж у здорових осіб відповідного віку ($p=0,002$), а хворі НП 40-44-річного віку мали в 1,49 рази ($p=0,007$), 1,46 рази ($p=0,022$) та у 1,38 рази нижчі показники CD4, CD8, Ig M відповідно.

Нами також встановлено, що в контрольній групі в 5,76 рази переважали особи з нормальним значенням лейкоцитів ($p=0,032$), та рівнями IgA (в 1,54 рази; $p=0,005$), IgM (в 1,54 рази; $p=0,018$), IgG (в 4,1 рази; $p=0,009$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Розподіл хворих негоспітальною пневмонією молодого віку та осіб контрольної групи згідно змін імунологічних показників

Показники ІС	Хворі НП (n=105)		Контрольна група (n=61)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Імуно-регуляторний індекс (ІРІ)					0,021	0,887
- норма	35	33,3	21	34,4		
- підвищення	-	-	-	-		
- зниження	70	66,7	40	65,6		
Кількість лейкоцитів					5,985	0,032
- норма	72	68,6	52	85,2		
- підвищення	20	19,0	5	8,2		
- зниження	13	12,4	4	6,6		
Кількість лімфоцитів					1,918	0,237
- норма	59	56,2	39	63,9		
- підвищення	38	36,2	20	32,8		
- зниження	8	7,6	2	3,3		
Кількість CD3					0,362	0,550
- норма	50	47,6	32	52,5		
- підвищення	-	-	-	-		
- зниження	55	52,4	29	47,5		

Продовження табл. 4.3

Кількість CD4						
- норма	39	37,1	22	36,1	0,019	0,890
- підвищення	-	-	-	-		
- зниження	66	62,9	39	63,9		
Кількість CD8						
- норма	79	75,2	52	85,2	3,256	0,180
- підвищення	3	2,9	-	-		
- зниження	23	13,9	9	14,8		
Кількість CD22						
- норма	78	74,3	41	67,2	0,967	0,329
- підвищення	3	2,9	2	3,3		
- зниження	24	22,9	18	29,5		
Ig A						
- норма	43	41,0	37	60,7	4,988	0,005
- підвищення	8	7,6	7	11,5		
- зниження	54	51,4	17	27,9		
Ig M						
- норма	50	47,6	37	60,6	8,338	0,018
- підвищення	12	11,4	12	19,7		
- зниження	43	41,0	12	19,7		
Ig G						
- норма	65	61,9	49	80,3	6,758	0,009
- підвищення	14	13,3	6	9,8		
- зниження	26	24,8	6	9,8		

В групі хворих НП також переважали в 3,53 рази особи з нормальним значенням лейкоцитів ($p=0,032$), та IgG (в 1,62 рази; $p=0,009$), однак водночас у більшій кількості пацієнтів спостерігались порушення гуморальної ланки за рівнями IgA (в 1,44 рази; $p=0,005$), IgM (в 1,1 рази; $p=0,018$). Порівняно із особами контрольної групи серед хворих НП визначались у 2,32 рази частіше лейкоцитоз ($p=0,032$), в 1,88 рази – лейкопенія ($p=0,032$). З боку гуморальної ланки імунітету серед хворих НП IgA, IgM, IgG були нижчими в 1,84 ($p=0,005$), 2,08 ($p=0,018$) та 2,53 ($p=0,009$) рази відповідно.

Аналіз значень показників ІС хворих на НП виявив зниження абсолютних та відносних значень кількісних показників CD3, CD4, CD8 відповідно збільшенню класу ризику летальних наслідків НП за шкалою PORT ($p<0,0001$). Так, у пацієнтів з прогностично більш важким перебігом НП

(IV клас) виявлені найнижчі показники CD3, CD4, CD8, що були у 1,68 рази, 1,71 рази та 1,64 рази відповідно нижчими, ніж серед хворих з I класом ризику ($p < 0,0001$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Показники імунологічного статусу хворих НП молодого віку залежно від важкості перебігу та бального показника PORT

Показники ІС	Середні значення показників ІС (M±m)				χ^2	p
	Хворі НП PORT I (n=19)	Хворі НП PORT II (n=46)	Хворі НП PORT III (n=31)	Хворі НП PORT IV (n=9)		
Імуно-регуляторний індекс (ІРІ)	1,00±0,23	1,39±0,14	1,45±0,16	1,33±0,33	3,217	0,359
Кількість лейкоцитів, г/л	6,38±0,61	6,38±0,84	6,07±0,38	6,29±0,98	2,216	0,529
Кількість лімфоцитів, %	32,68±2,00	34,56±1,86	36,07±2,21	36,89±3,65	0,884	0,829
Кількість лімфоцитів, г/л	4,11±2,16	1,86±0,10	2,04±0,14	2,07±0,21	2,255	0,521
Кількість CD3, %	56,63±1,27	50,09±1,39	47,10±2,02	33,67±1,27	31,147	<0,0001
Кількість CD3, г/л	1,14±0,13	0,89±0,06	0,97±0,08	0,70±0,07	8,373	0,039
Кількість CD4, %	32,47±1,15	28,33±0,90	26,84±1,29	19,00±1,05	26,961	<0,0001
Кількість CD4, г/л	0,61±0,04	0,55±0,05	0,56±0,05	0,40±0,05	8,865	0,031
Кількість CD8, %	25,00±1,01	23,59±0,86	21,87±1,29	15,22±0,88	18,313	<0,0001
Кількість CD8, г/л	0,53±0,04	0,48±0,05	0,51±0,07	0,31±0,22	8,358	0,039
Кількість CD22, %	20,63±1,21	20,15±0,93	18,74±1,03	16,67±1,99	4,546	0,208
Кількість CD22, г/л	0,41±0,03	0,35±0,02	0,41±0,04	0,35±0,5	5,106	0,164
Ig A, г/л	1,49±0,11	1,36±0,07	1,40±0,08	1,41±0,12	0,561	0,905
Ig M, г/л	1,03±0,10	0,91±0,06	1,07±0,11	0,89±0,18	2,302	0,512
Ig G, г/л	9,62±0,85	9,20±0,35	9,22±0,47	9,30±0,27	0,664	0,882

Таким чином, підсумовуючи вище наведене, можна узагальнити, що хворі на НП молодого віку мають низку порушень переважно у гуморальній ланці імунітету (зниження IgA, IgM, IgG). Однак, подальший аналіз на основі вивчення параметрів ІС у осіб з різною важкістю НП по шкалі PORT виявив достовірно нижчі значення CD3, CD4, CD8. Даний факт може свідчити про наявність можливого додаткового чиннику, який би сприяв клітинній імуносупресії у хворих з бактеріальною НП і який наразі є невідомим.

4.2. Особливості асоціації персистоючої цитомегаловірусної інфекції з параметрами імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією молодого віку

Згідно отриманих нами даних, наявність ЦМВ-персистенції достовірно не впливала на показники ІС у осіб контрольної групи. Однак, в групі хворих НП за наявності ЦМВ-персистенції виявлялися нижчі в 1,24 рази середні значення рівнів CD3 ($p_1 < 0,0001$) та CD4 ($p_1 < 0,0001$); рівень CD8 ($p_1 < 0,0001$) також був в 1,26 рази нижчим, як і рівень CD22 ($p_1 = 0,032$) у 1,16 рази порівняно з хворими без ЦМВІ-персистенції (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Показники імунологічного статусу хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку та осіб контрольної групи при персистенції ЦМВІ

Показники ІС залежно від наявності чи відсутності CMV Ig G	Середні значення показників ІС ($M \pm m$)		p_1/p_2
	Хворі НП (n=105)	Контрольна група (n=61)	
Імуно-регуляторний індекс (ІРІ)			
- CMV Ig G (-)	1,24±0,19	1,19±0,19	0,571/
- CMV Ig G (+)	1,36±0,10	1,41±0,16	0,363
Кількість лейкоцитів			
- CMV Ig G (-)	6,208±0,46	5,793±0,30	0,92/
- CMV Ig G (+)	6,304±0,51	5,606±0,28	0,653

Продовження табл. 4.5

Кількість лімфоцитів, %			
- CMV Ig G (-)	32,360±2,29	35,185±1,66	0,248/
- CMV Ig G (+)	35,648±1,41	37,618±2,15	0,394
Кількість лімфоцитів, г/л			
- CMV Ig G (-)	3,453±1,65	1,713±0,15	0,118/
- CMV Ig G (+)	1,995±0,08	1,927±0,13	0,277
Кількість CD3, %			
- CMV Ig G (-)	57,480±1,36	49,296±1,77	<0,0001/
- CMV Ig G (+)	46,325±1,15	47,853±1,97	0,597
Кількість CD3, г/л			
- CMV Ig G (-)	1,036±0,12	0,355±0,78	0,247/
- CMV Ig G (+)	0,916±0,04	0,498±0,76	0,884
Кількість CD4, %			
- CMV Ig G (-)	32,640±1,22	29,519±1,48	<0,0001/
- CMV Ig G (+)	26,338±0,72	26,235±1,30	0,100
Кількість CD4, г/л			
- CMV Ig G (-)	0,547±0,03	0,619±0,06	0,924/
- CMV Ig G (+)	0,553±0,03	0,576±0,06	0,604
Кількість CD8, %			
- CMV Ig G (-)	26,880±0,84	22,519±1,10	<0,0001/
- CMV Ig G (+)	21,288±0,70	21,235±0,96	0,382
Кількість CD8, г/л			
- CMV Ig G (-)	0,509±0,04	0,511±0,06	0,678/
- CMV Ig G (+)	0,478±0,04	0,438±0,04	0,301
Кількість CD22, %			
- CMV Ig G (-)	21,760±1,06	21,074±1,21	0,032/
- CMV Ig G (+)	18,825±0,68	18,588±1,01	0,117
Кількість CD22, г/л			
- CMV Ig G (-)	0,373±0,03	0,469±0,04	0,835/
- CMV Ig G (+)	0,381±0,02	0,446±0,03	0,661
Ig A, г/л			
- CMV Ig G (-)	1,478±0,09	1,676±0,10	0,314/
- CMV Ig G (+)	1,374±0,05	1,594±0,07	0,482
Ig M, г/л			
- CMV Ig G (-)	0,950±0,07	1,296±0,14	0,776/
- CMV Ig G (+)	0,983±0,06	1,175±0,07	0,430
Ig G, г/л			
- CMV Ig G (-)	10,052±0,54	10,511±0,34	0,113/
- CMV Ig G (+)	9,059±0,30	10,488±0,44	0,968

Примітки:

1. p_1 – ймовірність похибки для хворих НП;
2. p_2 – ймовірність похибки в контрольній групі.

При оцінці змін напруженості імунної системи за середніми значеннями показників ІС від давності ЦМВІ-персистенції, було виявлено у 1,44-3,78 рази нижче абсолютне значення лімфоцитів у осіб контрольної групи з високою ЦМВ-авідністю порівняно з тими, хто мав середню та низьку авідність та в 1,09-1,36 рази нижчий вміст CD3 у осіб із середнім рівнем авідності (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Показники ІС ЦМВІ-позитивних хворих на НП молодого віку та осіб контрольної групи за різної авідності CMV IgG

Показники ІС залежно від авідності CMV Ig G	Середні значення показників ІС (M±m)		p ₁ /p ₂
	Хворі НП (n=80)	Контрольна група (n=34)	
Імуно-регуляторний індекс (ІРІ) - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	2,00±0,001 1,48±0,898 1,22±0,966	2,00±0,001 2,00±0,001 1,29±0,184	0,165/ 0,315
Кількість лейкоцитів - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	6,286±0,819 5,904±0,385 6,422±0,784	5,000±0,001 5,540±0,658 5,639±0,325	0,970/ 0,949
Кількість лімфоцитів, % - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	32,143±4,891 32,387±2,507 36,939±1,890	16,000±0,001 42,000±4,087 37,607±2,378	0,406/ 0,141
Кількість лімфоцитів, г/л - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	1,979±0,246 1,832±0,115 2,874±0,809	0,700±0,001 2,646±0,456 1,842±0,018	0,640/ 0,030
Кількість CD3, % - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	39,429±1,730 46,174±2,044 47,353±1,503	40,000±0,001 36,800±2,800 50,107±2,120	<0,0001/ 0,048
Кількість CD3, г/л - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	0,862±0,072 0,836±0,071 0,954±0,062	0,230±0,001 0,756±0,126 0,995±0,097	0,407/ 0,266
Кількість CD4, % - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	22,429±1,837 25,696±0,944 27,137±0,992	29,000±0,001 19,800±2,035 27,286±1,437	<0,001/ 0,074

Продовження табл. 4.6

Кількість CD4, г/л - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	0,423±0,044 0,525±0,051 0,579±0,048	1,000±0,001 0,374±0,069 0,597±0,064	0,542/ 0,251
Кількість CD8, % - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	22,286±3,006 21,304±1,324 21,157±0,854	19,000±0,001 19,400±2,205 21,643±1,096	0,001/ 0,667
Кількість CD8, г/л - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	0,349±0,329 0,416±0,044 0,519±0,057	0,135±0,001 0,532±0,127 0,433±0,044	0,375/ 0,406
Кількість CD22, % - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	14,000±0,001 14,400±1,568 19,500±1,129	14,000±0,001 14,400±1,568 19,500±1,127	0,238/ 0,111
Кількість CD22, г/л - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	0,393±0,047 0,345±0,026 0,394±0,025	0,400±0,001 0,430±0,097 0,451±0,036	0,668/ 0,964
Ig A, г/л - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	1,207±0,145 1,423±0,101 1,364±0,062	1,000±0,001 1,640±0,157 1,607±0,077	0,393/ 0,509
Ig M, г/л - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	1,230±0,217 1,041±0,139 0,914±0,064	0,650±0,001 1,228±0,261 1,185±0,076	0,397/ 0,695
Ig G, г/л - низький (до 40 %) - середній (40-60 %) - високий (> 60 %)	8,714±1,397 9,304±0,583 9,112±0,377	9,200±0,001 12,040±1,427 10,248±0,466	0,683/ 0,382

Примітки:

1. p_1 – ймовірність похибки для хворих НП;
2. p_2 – ймовірність похибки в контрольній групі.

Серед хворих НП фіксувався вищий у 1,2 рази відсотковий вміст CD3 ($p<0,0001$) та CD4 ($p=0,001$) у пацієнтів з високим ступенем авідності порівняно із тими, які мали середній або низький рівень авідності. Також нами виявлено нижче у 1,01-1,05 разів відсоткове значення CD8 у пацієнтів з НП з

високою авідністю порівняно із хворими з середнім та низьким ступенями авідності ($p=0,001$).

Серед ЦМВ-позитивних здорових чоловіків відсоткове значення лімфоцитів було вище у 1,30 разів ($p=0,011$), ніж у ЦМВ-негативних, і склало $(42,500 \pm 3,009)$ %. Також, ЦМВ-позитивні чоловіки відрізнялись від ЦМВ-негативних нижчими у 1,26 разів середнім абсолютним значенням вмісту CD4, яке склало $(24,167 \pm 2,099)$ % ($p=0,043$).

Серед чоловіків з НП при появі CMV IgG спостерігалось зниження рівня CD3 ($p<0,0001$) у 1,29 рази, CD4 у 1,29 рази ($p<0,0001$), CD8 у 1,30 рази ($p=0,002$) порівняно із CMV-негативними пацієнтами (рис. 4.1).

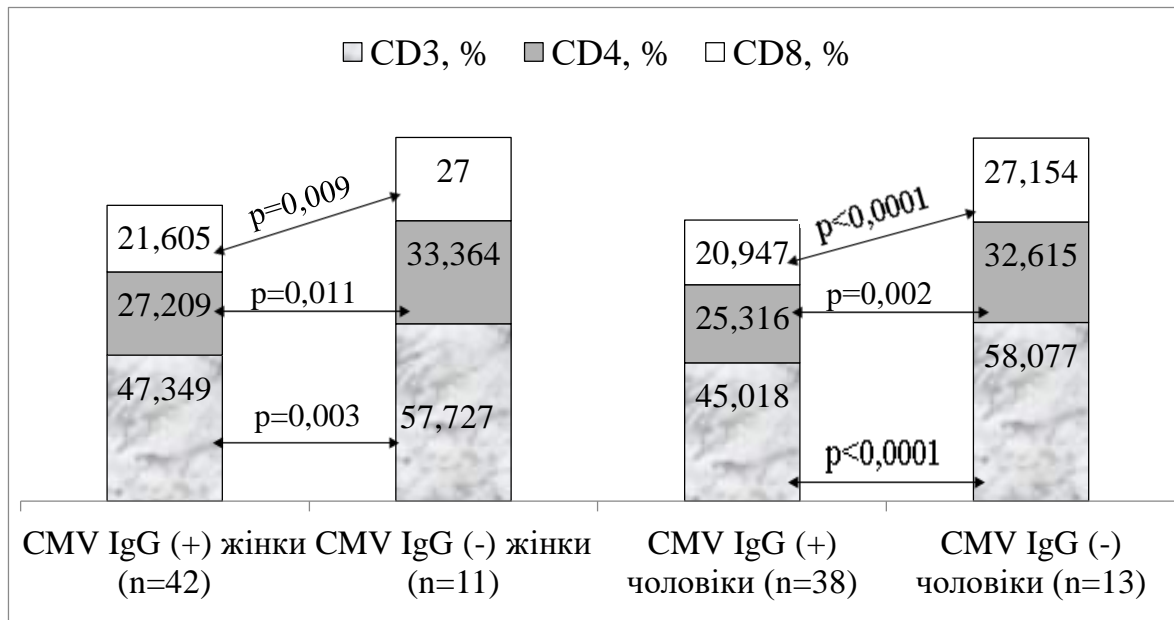


Рисунок 4.1 - Показники ІС пацієнтів з НП різної статі відповідно наявності ЦМВ-персистенції

Подібні відмінності знайдено і серед хворих НП жіночої статі, оскільки середні відсоткові значення були також нижчими у ЦМВ-позитивних пацієнок НП, рівні CD3 у 1,22 рази ($p=0,003$), CD4 - у 1,23 рази ($p=0,011$) та CD8 у 1,30 разів ($p=0,009$). При аналізі середніх показників імунограми згідно гендерної характеристики всередині групи виявлено достовірно нижчі

значення у чоловіків рівнів CD3 в 1,05 рази ($p=0,003$), CD4 у 1,07 рази ($p=0,011$) та CD8 у 1,03 рази ($p=,009$) порівняно із жінками (рис. 4.1).

Достовірної різниці в значеннях основних показників ІС відповідно статі між здоровими та хворими на НП в залежності від ЦМВІ-персистенції не було виявлено.

Проведений аналіз зміни показників ІС хворих на НП за виявленої або відсутньої персистенції ЦМВІ згідно розподіленню за класом ризику фатальних подій (шкала PORT) встановив наявність у 1,2 рази нижчих середніх відсоткових значення показників CD3 ($p=0,007$), CD4 ($p=0,015$) та CD8 ($p=0,042$) у пацієнтів з II класом ризику та CD8 ($p=0,015$) у пацієнтів з I класом ризику за наявності персистенції ЦМВІ (табл. 4.7). Серед ЦМВ-позитивних хворих спостерігалось зниження середніх відсоткових значень CD3, CD4 відповідно наростанню класу ризику летальних наслідків у 1,59-1,68 разів відповідно.

Таблиця 4.7 – Показники ІС хворих на НП молодого віку за виявленої або відсутньої персистенції ЦМВІ при різній важкості захворювання (шкала PORT)

Показники ІС згідно виявлення персистенції ЦМВІ	Середні значення показників ІС ($M \pm m$)				$p^*/p^{\$}$
	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

Продовження табл. 4.7

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	0,4±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

Продовження табл.4.7

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 (-)	0,91±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

Примітки:

1. p^* – ймовірність похибки в межах ЦМВІ-негативних хворих;
2. $p^{\$}$ – ймовірність похибки в межах ЦМВІ-позитивних хворих.

Нами також було відмічено, що абсолютне значення лімфоцитів ($p=0,006$) та відсоткове значення CD8 ($p=0,011$) також були нижчими у 1,34-1,41 рази серед ЦМВ-позитивних хворих НП з III і IV класами за шкалою PORT порівняно з тими, хто мав більш легкий прогностичний перебіг НП відповідно цієї шкали. Серед пацієнтів без ЦМВ-персистенції подібна картина спостерігалась по абсолютному показнику CD22: у пацієнтів з I класом ризику він був у 1,63 рази вищим, ніж у пацієнтів з III класом ризику.

Таблиця 4.8 – Показники імунологічного статусу ЦМВІ-позитивних хворих НП молодого віку відповідно до ступеня авідності Ig G CMV у сироватці крові за різних класів ризику летальних наслідків

Показники ІС залежно від авідності IgG CMV	Середні значення показників ІС ($M \pm m$)				$p^*/p^{\$}/p^{\#}$
	Хворі НП I класу ризику	Хворі НП II класу ризику	Хворі НП III класу ризику	Хворі НП IV класу ризику	
Імуно-регуляторний індекс (ІРІ)					
- низький (до 40 %)	-	2,00±0,01	2,00±0,01	2,00±0,01	-
- середній (40-60 %)	-	1,54±0,24	1,25±0,37	2,00±0,01	0,557
- високий (> 60 %)	0,50±0,34	1,27±0,21	1,47±0,21	1,00±0,45	0,183

Продовження табл.4.8

Лейкоцити					
- низький (до 40 %)	-	6,63±1,70	6,03±1,30	6,00±0,01	0,955
- середній (40-60 %)	-	5,35±0,42	6,19±0,50	8,35±2,85	0,083
- високий (> 60 %)	5,72±1,01	7,01±1,72	6,18±0,63	5,65±1,19	0,926
Лімфоцити, %					
- низький (до 40 %)	-	29,00±9,17	32,67±8,25	40,00±0,01	0,825
- середній (40-60 %)	-	35,92±3,64	26,88±3,17	31,50±8,50	0,255
- високий (> 60 %)	27,50±6,78	35,54±2,88	41,65±2,84 p=0,028	38,17±4,96	0,151
Лімфоцити, г/л					
- низький (до 40 %)	-	1,67±0,32	2,14±0,48	2,40±0,01	0,623
- середній (40-60 %)	-	1,89±0,18	1,59±0,09	2,39±0,19	0,156
- високий (> 60 %)	8,70±6,86	1,97±0,16	2,33±0,21	1,91±0,29	0,069
CD3, %					
- низький (до 40 %)	-	41,33±2,33	39,67±2,60	33,00±0,01	0,340
- середній (40-60 %)	-	48,39±2,07	45,38±4,45	35,00±3,00	0,195
- високий (> 60 %)	53,50±1,98	49,41±2,27 p=0,027	47,47±2,53	33,33±1,76	0,003
CD3, г/л					
- низький (до 40 %)	-	0,81±0,15	0,94±0,09	0,79±0,01	0,722
- середній (40-60 %)	-	0,88±0,11	0,77±0,11	0,83±0,01	0,788
- високий (> 60 %)	0,95±0,09	0,91±0,09	1,13±0,12	0,64±0,09	0,115
CD4, %					
- низький (до 40 %)	-	25,00±2,08	22,00±3,00	16,00±0,01	0,319
- середній (40-60 %)	-	25,69±1,06	26,88±1,98	21,00±1,00	0,271
- високий (> 60 %)	32,00±2,24	28,64±1,42 p=0,037	26,41±1,67	18,83±1,42	0,004
CD4, г/л					
- низький (до 40 %)	-	0,42±0,09	0,44±0,07	0,38±0,01	0,936
- середній (40-60 %)	-	0,52±0,06	0,54±0,11	0,51±0,02	0,975
- високий (> 60 %)	0,57±0,07	0,61±0,09	0,62±0,07	0,37±0,07	0,458
CD8, %					
- низький (до 40 %)	-	23,00±5,69	23,33±5,04	17,00±0,01	0,835
- середній (40-60 %)	-	23,23±1,53	19,38±2,66	16,50±0,50	0,221
- високий (> 60 %)	21,50±0,96	22,50±1,26	21,65±1,65	14,50±1,23	0,034
CD8, г/л					
- низький (до 40 %)	-	0,29±0,03	0,39±0,06	0,41±0,01	0,327
- середній (40-60 %)	-	0,49±0,06	0,29±0,03	0,44±0,01	0,079
- високий (> 60 %)	0,46±0,09	0,51±0,08	0,64±0,12	0,27±0,04	0,295

Продовження табл. 4.8

CD22, %					
- низький (до 40 %)	-	18,33±3,18	17,33±2,03	14,00±0,01	0,737
- середній (40-60 %)	-	18,85±1,57	19,63±2,47	18,50±4,50	0,962
- високий (> 60 %)	21,50±2,53	20,41±1,50	17,35±1,24	16,50±2,77	0,263
CD22, г/л					
- низький (до 40 %)	-	0,34±0,09	0,46±0,05	0,34±0,01	0,504
- середній (40-60 %)	-	0,32±0,02	0,36±0,06	0,45±0,14	0,372
- високий (> 60 %)	0,36±0,02	0,39±0,03	0,44±0,06	0,32±0,07	0,488
Ig A, г/л					
- низький (до 40 %)	-	1,18±0,19	1,01±0,09	1,90±0,01	0,099
- середній (40-60 %)	-	1,32±0,15	1,61±0,15	1,38±0,08	0,412
- високий (> 60 %)	1,27±0,19	1,41±0,09	1,35±0,12	1,33±0,15	0,908
Ig M, г/л					
- низький (до 40 %)	-	0,77±0,19	1,43±0,26	2,00±0,01	0,098
- середній (40-60 %)	-	0,85±0,14	1,32±0,30	1,15±0,45	0,303
- високий (> 60 %)	1,26±0,19	0,94±0,08	0,87±0,13	0,62±0,08	0,107
				p=0,016	
Ig G, г/л					
- низький (до 40 %)	-	6,27±1,01	10,57±2,72	10,50±0,01	0,379
- середній (40-60 %)	-	8,92±0,76	9,20±0,93	12,25±2,75	0,302
- високий (> 60 %)	8,67±2,01	9,60±0,47	8,94±0,61	8,23±0,9	0,669

Примітки:

1. p* - ймовірність похибки в межах хворих НП з низьким рівнем авідності.
2. p[§] - ймовірність похибки в межах хворих НП з середнім рівнем авідності.
3. p[#] - ймовірність похибки в межах хворих НП з високим рівнем авідності.

Згідно отриманим даних, серед ЦМВ-позитивних хворих НП молодого віку з високою авідністю та II класом ризику летальних наслідків від НП спостерігалось підвищення середніх значень CD3 у 1,2 рази (p=0,027), CD4 у 1,15 рази (p=0,037) та лімфоцитів у 1,55 рази (p=0,028) (табл. 4.8). В той же час серед хворих НП з IV класом ризику за шкалою PORT рівень гуморального IgM виявився в 3,22 рази нижчим у пацієнтів з високою авідністю (p=0,016).

Також при порівнянні пацієнтів з високим ступенем ЦМВ-авідності ми отримали наступне: середні відсоткові значення CD3 (p=0,003), CD4 (p=0,004), CD8 (p=0,034) вірогідно були нижчими у 1,48-1,61 рази у пацієнтів з більш важким у клінічному розумінні перебігом НП (відповідно шкалі PORT).

Провели комплексну оцінку показників імунограми, для чого шляхом крос-табуляції визначили розподіл пацієнтів з НП та здорових осіб за станом показників імунограми. Результати розподілу показано в табл. 4.9.

Таблиця 4.9 – Розподіл хворих НП молодого віку та осіб групи контролю згідно типу імунологічних змін

Групи	Тип імунологічних змін							
	Тип А (без імунологічних порушень)		Тип В (клітинний тип)		Тип С (гуморальний тип)		Тип D (клітинно-гуморальний тип)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хворі НП (n=105)	21	20,0	25	23,8	23	21,9	36	34,3
Особи контрольної групи (n=61)	18	29,5	20	32,8	13	21,3	10	16,4
Всього (n=166)	39	23,5	45	27,1	36	21,7	46	27,7

Примітка. $p=0,012$, $\chi^2=7,096$.

Серед хворих НП молодого віку було виявлено 84 (80,0 %) пацієнти з вираженими імунологічними змінами, що виявилось у 1,13 рази більше, ніж серед здорових осіб ($\chi^2=7,096$; $p=0,012$). Серед хворих НП превалювали пацієнти з клітинно-гуморальним типом змін в ІС, яких було в 1,44-1,57 рази більше, ніж хворих з імуносупресією по лише клітинній чи лише гуморальній ланці відповідно. Хворі НП достовірно відрізнялись від осіб контрольної групи у 2,09 рази вищою частотою наявності клітинно-гуморального типу імуносупресії та у 1,37 рази рідше ізольованим клітинним типом імуносупресії.

Нами було проведено розподіл хворих НП та осіб контрольної групи за типами імунологічних зрушень згідно наявності або відсутності ЦМВІ-персистенції (табл. 4.10).

При розподілі хворих НП та осіб контрольної групи за типами імунологічних зрушень згідно наявності або відсутності ЦМВІ-персистенції

було встановлено, що в обох групах частка осіб з вираженими імунологічними змінами достовірно вища серед ЦМВ-позитивних: серед здорових осіб ($p=0,002$) – в 3,48 рази; серед хворих НП ($p<0,0001$) – в 1,63 рази (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Розподіл хворих НП молодого віку та осіб контрольної групи за типами імунологічних змін згідно наявності або відсутності ЦМВІ-персистенції

Групи порівняння згідно наявності або відсутності ЦМВІ-персистенції	Тип імунологічних змін							
	Тип А (без імунологічних порушень)		Тип В (клітинний тип)		Тип С (гуморальний тип)		Тип D (клітинно-гуморальний тип)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хворі НП (n=105)*								
- CMV IgG (-)	14	12,4	4	3,8	6	5,7	1	1,0
- CMV IgG (+)	7	7,6	21	20,0	17	16,2	35	33,3
Особи контрольної групи (n=61)**								
- CMV IgG (-)	14	23,0	7	11,5	4	6,6	2	3,2
- CMV IgG (+)	4	6,6	13	21,3	9	14,8	8	13,1

Примітки:

1. * - для хворих НП: $\chi^2=27,193$, $p<0,0001$;
2. ** - для здорових: $\chi^2=12,236$, $p=0,002$.

Так, у ЦМВ-позитивних осіб контрольної групи переважають у 1,07-1,62 рази клітинний (21,3 %) і гуморальний (14,8 %) типи ($\chi^2=12,236$; $p=0,002$); серед ЦМВ-позитивних пацієнтів з НП переважають 1,23-2,05 рази клітинний (20,0 %) та змішаний (33,3 %) типи імунологічних зрушень ($\chi^2=27,193$; $p<0,0001$). При порівнянні хворих НП та практично здорових за типами імунологічних змін згідно наявності або відсутності ЦМВІ-персистенції осіб не виявлено статистично достовірних відмінностей ($p>0,05$).

При вивченні превалювання типу імунологічних зрушень серед ЦМВ-позитивних обстежених за різного ступеня авідності (табл. 4.11) було

виявлено, що в контрольній групі у 1,22-2,73 рази частіше зустрічався при високій авідності CMV IgG клітинний тип імуносупресії (18,0 %) ($\chi^2=24,517$; $p=0,012$).

Таблиця 4.11 – Розподіл хворих НП та осіб контрольної групи за типами імунологічних змін відповідно ступеню авідності CMV IgG

Групи порівняння відповідно ступеню авідності CMV IgG	Тип імунологічних змін							
	Тип А (без імунологічних порушень)		Тип В (клітинний тип)		Тип С (гуморальний тип)		Тип D (клітинно-гуморальний тип)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хворі НП*								
- низький (до 40 %)	-	-	3	2,9	-	-	4	3,8
- середній (40-60 %)	1	1,0	6	5,7	5	4,8	11	10,5
- високий (> 60 %)	6	6,7	12	11,4	12	11,4	20	19,0
Контрольна група**								
- низький (до 40 %)	-	-	-	-	-	-	1	1,6
- середній (40-60 %)	-	-	2	3,3	-	-	3	4,9
- високий (> 60 %)	4	6,6	11	18,0	9	14,8	4	6,6

Примітки:

- * - для хворих НП: $\chi^2=31,571$, $p<0,0001$;
- ** - для здорових: $\chi^2=24,517$, $p=0,012$;
- § - відсоткове значення вираховане від загальної кількості осіб в групі.

Серед хворих НП з високою авідністю CMV IgG виявлено 19,0 % хворих з клітинно-гуморальною імуносупресією, яка зустрічалась 1,67 разів частіше, ніж гуморальний чи клітинний типи ізольовано ($\chi^2=31,572$; $p<0,0001$). При порівнянні хворих НП та осіб контрольної групи за типами імунологічних змін відповідно ступеню авідності CMV IgG не виявлено статистично достовірних відмінностей ($p>0,05$) (табл. 4.11).

Резюме. Отже, базуючись на вище викладеному, можна узагальнити наступне:

1. Хворі на НП молодого віку порівняно із особами контрольної групи того ж віку характеризуються порушеннями як гуморальної (що підтверджується зниженням рівнів IgA (у 1,16 рази; $p=0,001$), IgM (у 1,26 рази; $p=0,002$), IgG (у 1,13 рази, $p=0,001$) порівняно із контрольною групою), так і клітинної (що підтверджується зниженням рівня CD22 у 1,13 рази, $p=0,011$ порівняно із контрольною групою) ланок імунітету.
2. Звертає на себе увагу, що у хворих НП вікової групи 30-44 роки лейкоцитоз в імунограмі зустрічається у 2,32 рази частіше ($p=0,032$), лейкопенія - в 1,88 рази ($p=0,032$) порівняно із хворими інших вікових груп. З боку гуморальної ланки імунітету серед хворих НП 30-44-річного віку рівні IgA, IgM, IgG були нижчими в 1,84 ($p=0,005$), 2,08 ($p=0,018$) та 2,53 ($p=0,009$) разів відповідно порівняно із контрольною групою.
3. Особливістю змін показників клітинного імунітету було те, що у осіб з високим ризиком летальних наслідків від НП за шкалою PORT показники імунітету були нижчими - CD3 (в 1,68 рази), CD4 (в 1,71 рази), CD8 (в 1,64 рази) порівняно із пацієнтами з I-II класами ($p<0,0001$), що могло вказувати на низький рівень клітинної відповіді саме в таких хворих.
4. Ще більша тенденція до зниження показників клітинного імунітету спостерігається у ЦМВ-позитивних хворих НП - CD3 ($p_1 <0,0001$) та CD4 ($p_1 <0,0001$) в 1,24 рази, CD8 ($p_1 <0,0001$) в 1,26 разів та CD22 ($p_1=0,032$) у 1,16 разів порівняно із ЦМВ-негативними хворими НП.
5. Аналіз всередині групи хворих НП в залежності від статі показав достовірно нижчі значення у чоловіків CD3 ($p=0,003$), CD4 ($p=0,011$), CD8 ($p=0,009$) порівняно із жінками.
6. ЦМВ-позитивні хворі з III і IV класами ризику летальних наслідків мають нижчі значення CD3, CD4 у 1,59-1,68 разів відповідно, 1,34 рази нижче абсолютне значення лімфоцитів ($p=0,006$) та відсоткове значення CD8 (в 1,41 рази, $p=0,011$).

7. Хворі НП порівняно із особами групи контролю відрізняються вірогідно вищим показником імунологічних зрушень (80,0 % проти 71,5 %), серед них переважають пацієнти зі змішаним типом імунологічних змін – 34,3 % ($\chi^2=7,096$; $p<0,012$). Виразність імунологічних зрушень (згідно типу імуносупресії) є вищою при наявності CMV IgG як у хворих НП ($p<0,0001$), так і в групі контролю ($p=0,002$). Для ЦМВ-позитивних пацієнтів з НП найбільш характерні клітинний (20,0 %) та змішаний (33,3 %) типи імунологічних зрушень ($\chi^2=27,193$; $p<0,0001$), у осіб контрольної групи – клітинний (21,3 %) і гуморальний (14,8 %) типи ($\chi^2=12,236$; $p=0,002$).

Матеріали розділу опубліковані в наступних працях автора [28, 29, 49, 50, 53, 55, 56, 71, 74, 78]:

1. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В., Бондарчук О. Б. Характеристика параметрів імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією: особливості впливу персистуючої цитомегаловірусної інфекції / *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2015. №. 19, № 2. С. 423-428.
2. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В., Дудник В. М. Імунореактивність хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку при цитомегаловірусній персистенції / *Запорожский медицинский журнал*, 2018. N 6. С. 768-774.
3. Чічірельо-Константинович К. Д. Вплив цитомегаловірусної персистенції на перебіг негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку: акцент на імунологічну реактивність / *Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2017»*. Вінниця, 2017. С. 367.
4. Чічірельо-Константинович К. Д. Особливості імунологічного статусу у хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку за наявності цитомегаловірусної персистенції / *Тези терапевтичної конференції молодих*

- вчених ВНМУ імені М. І. Пирогова клініки МКЛ № 1 м. Вінниці. Вінниця, 2017. С. 11-12.
5. Чічірельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В., Демчук А. В. Імунологічні аспекти цитомегаловірусної персистенції при негоспітальній пневмонії у хворих молодого віку / *Медичні перспективи*, 2018. 23(1-1). С. 141-145.
 6. Чичирельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Роль цитомегаловірусної інфекції в формуванні клітинно-гуморального дисбаланса у больних негоспітальною пневмонією молодого віку / *Український пульмонологічний журнал*, 2018. № 3 (додаток). С. 98-99.
 7. Chichirello-Konstantinovich K., Konstantynovych T., Moroz L. Peculiarities of Immune Status among Young Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) during Cytomegaloviral Persistence (CMVP) / *European Respiratory Journal*, 2017. 50 (suppl 61). PA987.
 8. Chichirelo-Konstantynovych, K. D. Cytomegaloviral persistence is a pathogenetic base for immunodeficiency among young population with community-acquired pneumonia / Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 25-26 травня 2017 р. / Редкол.: М. Д. Чемич, В. В. Ільїна, Л. В. Мороз та ін. – Суми : СумДУ. 2017. Р. 299-300.
 9. Chichirelo-Konstantynovych K., Moroz L., Konstantynovych T. Immunity status of community acquired pneumonia (CAP) young patients according concomitant cytomegalovirus persistence (CMVP) / *European Respiratory Journal*, 2019. 54 (suppl 63): PA2376.
 10. Чічірельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Цитомегаловірусна інфекція як індуктор імунно-клітинної недостатності серед хворих на негоспітальну пневмонію / Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленум ГО “Всеукраїнська асоціація інфекціоністів” Діагностика, лікування і профілактика інфекційних

хвороб у період медичної реформи, 3-4 жовтня 2019 року, м. Кропивницький.
– Тернопіль: Укрмедкнига. 2019. С. 176-177.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ ЗА СУПУТНЬОЇ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ З РІЗНИМ СТАНОМ ІМУННОГО СТАТУСУ

5.1. Оцінка клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у хворих молодого віку з урахуванням ЦМВІ-персистенції та її важкості

Сьогодні не вивченим лишається питання встановлення особливостей клінічного перебігу НП у зв'язку з наявністю та відсутністю персистенції ЦМВ-інфекції в організмі людини, дослідження типу та характеру впливу супутньої тривало персистуючої ЦМВІ на симптоми НП, ефективність лікування, що і було одним із завдань нашого дослідження. Це питання стає особливо актуальних у осіб молодого віку, оскільки завдає шкоди не лише стану пацієнтам, але й прямо та опосередковано впливає негативно на економічну складову захворювання, збільшуючи прямі та опосередковані збитки для працездатного пацієнта та для держави в цілому.

Тому наступним етапом нашої роботи було проведення аналізу розподілу хворих НП залежно від тривалості персистенції ЦМВІ та важкості перебігу НП згідно шкали PORT. Враховуючи, що кількість пацієнтів з IV класом ризику склала 9 осіб, в подальшому ми об'єднали їх з групою пацієнтів з III класом ризику.

Отримані нами результати показують, що серед хворих на НП переважали особи з наявністю персистуючої ЦМВ, яких було в 3,37 рази більше, ніж пацієнтів з її відсутністю (табл. 5.1). Серед ЦМВ-позитивних хворих НП переважали особи з II класом (46,9 %) та III-IV класами важкості (45,7 %), яких було в 1,41-3,66 рази більше, ніж серед хворих без персистенції. Крім того, серед пацієнтів з більш важким перебігом НП (III-IV класи)

переважали у 12,3 разів хворі НП з ЦМВІ-персистенцією ($\chi^2=28,500$, $p<0,0001$).

Таблиця 5.1 – Розподіл хворих з НП молодого віку за тяжкістю перебігу в залежності від тривалості персистенції ЦМВІ

Показник	Тяжкість НП згідно шкали PORT			Усього (n=105)	χ^2 / p
	I клас ризику (n=19)	II клас ризику (n=46)	III-IV класи ризику (n=40)		
Хворі НП без ЦМВІ-персистенції (абс.)	14	8	3	25	28,500 / <0,0001
% (важкість НП / до ЦМВІ-персистенції)	68,4 / 54,2	17,4 / 33,3	7,5 / 12,5	22,9 / 100,0	
Хворі НП за наявності ЦМВІ-персистенції (абс.)	5	38	37	80	
% (важкість НП / до ЦМВІ-персистенції)	31,6 / 7,4	82,6 / 46,9	92,5 / 45,7	77,1 / 100,0	
Хворі НП з низькою авідністю ЦМВ-антитіл (абс.)	-	3	4	7	30,897 / <0,0001
% (важкість НП / до ЦМВІ-персистенції)	-	6,5 / 42,9	10,0 / 57,1	6,7 / 100,0	
Хворі НП з середньою авідністю ЦМВ-антитіл (абс.)	-	13	10	23	
% (важкість НП / до ЦМВІ-персистенції)	-	28,3 / 56,5	25,0 / 43,5	21,9 / 100,0	
Хворі НП з високою авідністю ЦМВ-антитіл (абс.)	5	22	23	50	
% (важкість НП / до ЦМВІ-персистенції)	31,6 / 11,8	47,8 / 43,1	57,5 / 45,1	48,6 / 100,0	

Нами також було встановлено, що важкий перебіг НП асоціювався з більшою тривалістю ЦМВІ-персистенції. Серед хворих НП з II класом ризику превалювала частка осіб з високою авідністю (47,8 %), яких було у 1,68-7,35 рази більше, аніж з середньою та низькою авідністю відповідно ($p<0,0001$). Більш важкий прогностично перебіг НП (III-IV класи) у 2,30-5,75 рази частіше зустрічався серед хворих з високою авідністю ($p<0,0001$).

Нами було встановлено, що середні значення основних критеріїв НП у відсоткових та бальних вимірах серед пацієнтів основної групи залежать від наявності ЦМВІ-персистенції.

Таблиця 5.2 – Показники клінічного перебігу НП молодого віку згідно верифікації IgG CMV

Показник (M±m)	Вміст Ig G CMV		p
	Наявний (80 хворих НП)	Відсутній (25 хворих НП)	
Частота дихання за 1 хв.	24,35±0,57	22,25±0,76	0,067
Кашель, бали	1,93±0,08	1,42±0,12	0,001
Задишка, бали	1,94±0,10	1,33±0,19	0,004
Sat O ₂ , %	91,56±0,53	92,75±0,53	0,244
Біль в грудній клітці, бали	1,73±0,07	0,83±0,16	<0,0001
Середній ліжко-день	11,48±0,27	9,13±0,64	<0,0001

Примітки:

- *статистична обробка проводилась за допомогою Т-критерію Ст'юдента (для інтервальних змінних) та U-критерію Мана-Уїтні (для порядкових змінних);
- ** – в комірках представлені значення ймовірності похибки (p), отримані при порівнянні груп.

Так, у хворих НП за ЦМВІ-персистенції задишка була в 1,46 рази (p=0,004), біль в грудній клітці у 2,08 рази (p<0,0001) більш виражені, ніж серед хворих НП без ЦМВІ-персистенції (табл. 5.2). Середнє значення частоти дихання мало тенденцію до зростання серед пацієнтів з ЦМВ-персистенцією і складало (24,35±0,57)/хв проти (22,25±0,76)/хв серед ЦМВ-негативних пацієнтів (p=0,067). Крім того, наявність ЦМВ-персистенції підвищувала період стаціонарного перебування для хворого НП у 1,26 рази (p<0,0001).

Аналіз змін даних об'єктивного обстеження хворих НП за наявності ЦМВІ персистенції встановив, що у хворих НП з верифікованою ЦМВІ-персистенцією при фізикальному обстеженні визначались у 1,46 рази більша площа ураження легеневої тканини за рентгенологічними даними (p=0,002), в 1,42 рази більша площа притупленого перкуторного звуку (p<0,0001), в

1,6 рази виразніша аускультативна картина у вигляді вологих хрипів ($p=0,047$) та крепітації ($p=0,020$), та у 1,01 рази вища температура тіла ($p=0,013$) порівняно з аналогічними показниками у хворих НП без Ig G CMV в сироватці крові (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Показники даних об'єктивного обстеження хворих НП молодого віку згідно верифікації Ig G CMV

Показник, (M \pm m)	Вміст Ig G CMV		p
	Наявний	Відсутній	
Кількість вражених сегментів легень	2,75 \pm 0,14	1,88 \pm 0,17	0,002
Інтенсивність притуплення перкуторного звуку, бали	1,96 \pm 0,07	1,38 \pm 0,12	<0,0001
Вираженість крепітації, бали	0,68 \pm 0,05	0,42 \pm 0,10	0,020
Вираженість сухих хрипів, бали	0,14 \pm 0,03	0,08 \pm 0,06	0,498
Вираженість вологих хрипів, бали	0,60 \pm 0,06	0,38 \pm 0,10	0,047
Виразність плеврального тертя, бали	0,09 \pm 0,03	-	0,139
Показник підвищення температури, °C	38,63 \pm 0,09	38,15 \pm 0,16	0,013

Подальший аналіз показників клінічного перебігу НП з врахуванням ступеня авідності IgG CMV (табл. 5.4) виявив, що частина клінічних проявів, таких як частота дихання, пульсу та наявність крепітації, у хворих на НП не залежали від тривалості ЦМВІ-персистенції та були на рівні тенденції.

В той же час, середні значення бальної характеристики важкості клінічних симптомів НП, що говорять про важчий у клінічному розумінні перебіг НП, таких як середнє значення гіпертермії ($p=0,049$), виразність площі перкуторних змін ($p=0,002$), біль в грудній клітці та кількість вражених сегментів ($p<0,0001$), задишка ($p=0,039$), кашель ($p=0,011$), зростали в 1,01-1,17 рази відповідно тривалості ЦМВІ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Показники клінічного перебігу НП у осіб молодого віку згідно авідності IgG CMV

Показник, (M±m)	Ступінь авідності Ig G CMV				
	CMV IgG (-) (n=24)	1-39 % (n=7)	40-60 % (n=23)	>60 % (n=51)	Всього (n=105)
Частота дихання за 1 хв.	22,25±0,76	23,00± 2,17	22,87± 0,91	25,20± 0,75	23,87±0,48 p=0,057
Кашель, бали	1,42±0,12	1,71± 0,18	2,00± 0,14	1,92± 0,10	1,81±0,07 p=0,011
Задишка, бали	1,33±0,19	1,86±0,34	1,87± 0,15	1,98± 0,14	1,80±0,09 p=0,039
Біль в грудній клітці, бали	0,83±0,16	1,57± 0,20	1,74± 0,13	1,75± 0,09	1,04±0,06 p<0,0001
Sat O ₂ , %	92,75±0,53	92,43± 1,91	92,61± 1,02	90,96± 0,66	91,83±0,43 p=0,275
Кількість вражених сегментів	1,88±0,17	2,57± 0,53	2,87± 0,27	2,73± 0,18	2,55±0,12 p=0,019
Притушення перкуторного звуку, бали	1,38±0,12	2,00± 0,22	1,91± 0,12	1,98± 1,0	1,83±0,07 p=0,002
Крепітація, бали	0,42±0,10	0,43±0,20	0,70± 0,10	0,71± 0,06	0,62±0,05 p=0,058
Сухі хрипи, бали	0,08±0,06	0,29±0,18	0,22± 0,09	0,08± 0,04	0,12±0,03 p=0,185
Вологі хрипи, бали	0,38±0,10	0,57±0,20	0,65± 0,10	0,59± 0,07	0,55±0,05 p=0,241
Плевральне тертя, бали	-	0,14±0,14	-	0,12± 0,05	0,07±0,02 p=0,106
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	117,92± 3,1	124,29± 3,7	124,57± 3,8	122,25± 2,9	121,90±1,8 p=0,639
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	71,58±3,6	73,43±4,2	76,52± 2,3	73,22± 1,7	73,58±1,3 p=0,628
Частота пульсу	91,92±1,78	93,29±3,36	86,96± 2,97	95,53± 1,97	92,68±1,28 p=0,072
Підвищення температури, °C	38,15±0,16	38,71± 0,21	38,80± 0,18	38,54± 0,12	38,52±0,08 p=0,049
Середній ліжко-день	9,13±0,64	12,29± 0,89	11,70± 0,67	11,270± 0,29	10,94±0,27 p=0,002

5.2. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку з різним станом імунологічного статусу

Згідно завдань дослідження, проводили вивчення показників, які в комплексі характеризують перебіг НП, згідно імунологічних зрушень в системі організму.

Таблиця 5.5 – Показники клінічного перебігу НП згідно типу імунологічних змін

Показник, (M±m)	Типи імунологічних зрушень				Всього НП
	Група А	Група В	Група С	Група D	
Кількість хворих НП (абс.)	21	25	23	36	105
Частота дихання /1 хв.	20,95±0,7	25,04±1,0	23,83±0,9	24,78±0,9	23,87±0,5 p=0,017
Біль в грудній клітці, бали	1,38±0,2	1,68±0,2	1,26±0,2	1,67±0,1	1,52±0,1 p=0,120
Кашель, бали	1,33±0,1	2,00±0,2	1,87±0,1	1,92±0,1	1,81±0,1 p=0,004
Задишка, бали	1,14±0,2	2,08±0,2	1,87±0,2	1,94±0,2	1,80±0,1 p=0,002
Виразність мокроти, бали	0,71±0,1	0,84±0,1	1,30±0,1	1,19±0,1	1,04±0,1 p=0,001
Sat O ₂ , %	93,48±0,7	90,28±0,8	93,00±0,8	91,19±0,9	91,83±0,4 p=0,035
Кількість вражених сегментів	2,05±0,2	2,88±0,2	2,17±0,2	2,86±0,2	2,55±0,1 p=0,020
Притуплення перкуторного звуку, бали	1,38±0,1	1,96±0,1	1,70±0,1	2,08±0,1	1,83±0,1 p=0,001
Крепітація, бали	0,62±0,1	0,60±0,1	0,48±0,1	0,72±0,1	0,62±0,05 p=0,316
Сухі хрипи, бали	0,10±0,1	0,16±0,1	0,13±0,1	0,11±0,1	0,12±0,1 p=0,917
Вологі хрипи, бали	0,33±0,1	0,60±0,1	0,52±0,1	0,67±0,1	0,55±0,1 p=0,099
Плевральне тертя, бали	-	0,12±0,1	-	0,11±0,1	0,07±0,02 p=0,145

Продовження табл. 5.5

Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	115,48±3,4	118,40±4,1	126,30±3,6	125,28±3,1	121,90±1,8 p=0,115
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	69,19±4,0	72,36±1,7	78,04±2,3	74,14±2,2	73,58±1,3 p=0,148
Частота пульсу	92,05±2,5	96,40±2,5	89,13±2,4	92,72±2,5	92,68±1,3 p=0,289
Підвищення температури, °C	38,22±0,2	38,60±0,2	38,41±0,2	38,70±0,1	38,52±0,1 p=0,182
Середній ліжко-день	10,52±0,6	10,80±0,4	9,43±0,6	12,25±0,5	10,94±0,3 p=0,001

В групах хворих на НП з виявленими по даним імунограми порушеннями імунітету по клітинному (25 хворих) та клітинно-гуморальному (36 хворих) типам частота дихання в (p=0,017), виразності кашлю (p=0,004), задишки (p=0,002), сегментарного ураження легенів (p=0,020), перкуторних змін (p=0,001) були в 1,05-1,50 рази, відповідно, вищі в порівнянні із хворими без ознак імуносупресії (21 пацієнт) та гуморальним (23 пацієнти) типом (табл. 5.5). Звертала на себе увагу тенденція до більшої виразності вологих хрипів у пацієнтів з В та D типами імуносупресії. Відповідно і статистично нижчі середні значення Sat O₂ у 1,04 рази (p=0,035) в цих імунологічних підгрупах не залишають сумнівів щодо наявності клітинно-супресивної патології серед пацієнтів з НП. Характер патологічних змін мокротиння (а саме – гнійне мокротиння) за бальною верифікацією спостерігалось частіше у 1,83 рази серед пацієнтів з переважним ураженням гуморальної ланки імунітету (p=0,001). При оцінці середнього терміну стаціонарного лікування для хворого НП згідно типу імунологічних змін, цілком прийнятним видається те, що для пацієнтів групи D він був статистично найдовшим – (12,25±0,5) днів (p=0,001).

Тому для визначення ймовірності впливу ЦМВІ на імунологічні зміни, що могли б стати субстратом для девіації клінічного перебігу НП, ми вирішили

дослідити характер змін у показниках клінічного перебігу НП згідно типу імунологічних змін при наявній ЦМВІ-персистенції (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Середні значення показників клінічного перебігу НП згідно типу імунологічних змін у хворих молодого віку з ЦМВІ-персистенцією

Показник, (M±m)	Типи імунологічних зрушень				
	Група А	Група В	Група С	Група D	Всього
Кількість хворих НП (абс.)	7	21	17	35	80
Частота дихання за 1 хв.	20,75±1,3	25,95±1,1	23,47±1,1	24,63±0,9	24,35±0,6 p=0,086
Біль в грудній клітці, бали	2,00±0,2	1,86±0,1	1,47±0,2	1,71±0,1	1,73±0,1 p=0,158
Кашель, бали	1,50±0,3	2,10±0,2	1,94±0,1	1,91±0,1	1,93±0,1 p=0,224
Виразність мокроти, бали	0,75±0,2	0,86±0,1	1,41±0,1	1,20±0,1	1,11±0,1 p=0,002
Задишка, бали	1,13±0,4	2,29±0,2	1,94±0,2	1,91±0,2	1,94±0,1 p=0,016
Sat O ₂ , %	94,25±1,4	89,62±0,9	93,24±1,1	91,29±0,9	91,56±0,5 p=0,039
Кількість вражених сегментів	2,13±0,4	3,10±0,3	2,35±0,3	2,89±0,2	2,75±0,1 p=0,134
Притуплення перкуторного звуку, бали	1,50±0,3	2,10±0,1	1,76±0,1	2,09±0,1	1,96±0,1 p=0,054
Крепітація, бали	0,63±0,2	0,71±0,1	0,53±0,1	0,74±0,1	0,68±0,1 p=0,465
Сухі хрипи, бали	0,13±0,1	0,14±0,1	0,18±0,1	0,11±0,1	0,14±0,04 p=0,945
Вологі хрипи, бали	0,38±0,2	0,62±0,1	0,53±0,1	0,69±0,1	0,60±0,1 p=0,381
Плевральне тертя, бали	-	0,14±0,1	-	0,11±0,1	0,09±0,03 p=0,323
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	110,00± 3,4	119,52± 4,7	127,65± 4,7	126,00± 3,1	123,09± 2,2 p=0,104

Продовження табл. 5.6

Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	66,25±2,6	72,33±1,8	78,82±3,1	74,83±2,1	74,17±1,3 p=0,062
Частота пульсу	92,50±4,5	97,19±2,8	88,35±3,2	92,63±2,6	92,90±1,6 p=0,298
Показник підвищення температури, °C	38,20±0,3	38,71±0,2	38,55±0,2	38,72±0,1	38,63±0,1 p=0,417
Середній ліжко-день	11,50±0,8	11,10±0,3	10,06±0,5	12,40±0,5	11,48±0,3 p=0,009

Нами було виявлено, що у пацієнтів з НП з клітинним типом імунологічних зрушень при наявності ЦМВІ були в 1,02-1,05 рази нижчими показники Sat O₂, порівняно із іншими підгрупами (p=0,039). Відходження мокроти гнійного характеру у 1,64 рази частіше спостерігалось у ЦМВІ-позитивних хворих із гуморальним типом імуносупресії (p=0,002), виразність задишки були в 1,18-1,20 рази достовірно вищою у В та D імунологічних підгрупах (p=0,016), що говорить про важчий клінічний перебіг НП при наявності ЦМВІ серед таких пацієнтів. Пацієнти зі змішаним типом імуносупресії (35 осіб) характеризуються тривалішим в 1,11-1,23 рази порівняно з ЦМВІ-позитивними хворими з моно-варіантами імунологічних змін та у 1,08 рази – порівняно із хворими без імунологічних змін періодом перебування у відділенні, що може бути обумовлено взаємообтяжуючим впливом НП та ЦМВІ на обидві ланки імунітету.

Отже, враховуючи вище викладене, можемо узагальнити наступне:

1. У хворих НП частіше зустрічається ЦМВІ-персистенція.
2. Більш важкий перебіг НП спостерігається у хворих при наявності ЦМВІ персистенції з високою авідністю.
3. Клінічно значимі симптоми НП (кашель, гнійне харкотиння, фебрилітет, задишка) більш виражені у пацієнтів з верифікованою ЦМВІ-персистенцією на протигагу таким без IgG CMV в сироватці крові, а ступінь їх виразності вищий у хворих з високою авідністю ЦМВІ-персистенції.

4. Клінічно значимі показники перебігу НП в найбільшій мірі виявлялись у пацієнтів з недостатністю клітинної та клітинно-гуморальної ланок імунітету.

5.3. Аналіз клінічного випадку перебігу негоспітальної пневмонії у хворого за наявності хронічної ЦМВ-інфекції та її реактивації

В якості клінічного прикладу до розгляду пропонується історія хвороби пацієнта П., 47 років, який перебував на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні міської клінічної лікарні № 1 (м. Вінниця) протягом 26.09.2015-12.10.2015 року.

Хворий звернувся 26.09.2015 року за медичною допомогою зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні (підйом по сходах на 2 поверх), малопродуктивний кашель, загальну слабкість, підвищення температури тіла до 37°C, головний біль.

З анамнезу стало відомо, що пацієнт вважає себе хворим з 13.09.2015 року, початок хвороби пов'язує з переохолодженням. Захворювання дебютувало з підвищення температури до 38,5 °C та вище перерахованих скарг. До спеціалізованих медичних установ по допомогу не звертався, лікувався самостійно: неоміцин 400 мг/день 7 дні, німесулід 200 мг/день в 2 прийоми 10 днів. В зв'язку з відсутністю позитивної динаміки та погіршенням загального стану хворий 26.09.2015 року звернувся самостійно до Вінницької МКЛ № 1, після чого з попереднім діагнозом «негоспітальна пневмонія» був госпіталізований у пульмонологічне відділення для подальшого дообстеження та лікування.

Анамнез перенесених захворювань: 2000 р. – вірусний гепатит А; протягом останніх 20 років хворіє на гіпертонічну хворобу (систематично приймає бісопролол 10 мг/добу однократно, аторвастатин 10 мг/добу).

1998-99 рр. – переніс інфаркти міокарда. У 2010 р. діагностовано сечокам'яну хворобу, кісту правої нирки.

При фізикальному обстеженні виявлено наступне: загальний стан хворого середнього ступеня важкості, свідомість ясна, положення в ліжку активне. Конституційний тип гіперстенічний (індекс маси тіла 31 кг/м^2 при вазі 110 кг та зрості 188 см - ожиріння I ступеню). Шкіра та видимі слизові оболонки блідо-рожеві. Склери світлі. Тургор та еластичність шкіри задовільні. Підшкірно-жирова клітковина розвинута рівномірно, зверх норми. Лімфатичні вузли (передьошийні, задньошийні, пахвові, підколінні) пальпуються по типу полімікроаденопатії розміром до 0,8 см, при пальпації безболісні, м'яко-еластичної консистенції, не спаяні між собою та оточуючими тканинами.

Грудна клітка гіперстенічна, симетрична, під час огляду визначається симетрична участь обох половин в акті дихання, частота дихання 19/хвилину у спокої, додаткові м'язи активної участі в диханні не приймають. Сатурація кисню 97 %.

Пульс 95 ударів/хв., ритмічний, звичайної швидкості, твердий, повний, високий. Артеріальний тиск на лівій неробочій руці 110/70 мм рт. ст. Ліва межа серця визначається на 0,5 см латеральніше від лівої середньо-ключичної лінії в V міжребір'ї, верхня та права межі топографічно відповідають нормі. Тони серця ритмічні, визначається ослаблення I тону на верхівці, IV точці та в точці Боткіна-Ерба, акцент II тону над аортою. На верхівці та в IV точці аускультатії вислуховується короткий систолічний шум, дуючого тембру, локалізований, без зон проведення.

Язик чистий, вологий, звичайного розміру. Живіт рівномірно збільшений в розмірах за рахунок підшкірно-жирової клітковини. При проведенні поверхневої пальпації живіт м'який, безболісний, передня черевна стінка без патологічних змін. Симптом Менделя та симптоми подразнення очеревини негативні. Петлі кишківника не спазмовані, доступні пальпації, без особливостей. Нижня межа шлунку визначається на рівні пупка по серединній лінії живота. Перистальтика задовільна. Край печінки не виступає з-під правої реберної дуги, еластичної консистенції, м'який, безболісний, легко

підгортається під пальцями. Розміри печінки за Курловим: 9см - 7см - 5см. Розміри селезінки перкуторно 11-7,5 см, що свідчить про наявність спленомегалії. Нирки визначаються в типовому місці, не збільшені, область їх пальпації безболісна. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Визначається помірна пастозність обох гомілок до рівня середини.

Кістково-м'язова система патологічно не змінена.

Спостерігається емоційна лабільність, знервованість, реакція на огляд не порушена. Сухожильні рефлекси жваві симетричні, реакція зіниць на світло задовільна. Груба неврологічна вогнищева симптоматика відсутня.

Проведені при поступленні обстеження виявили наступне:

1. Загальний аналіз крові (26.09.2015): Нв – 126 г/л, еритроцити – $4,7 \times 10^{12}/л$, лейкоцити – $8,6 \times 10^9/л$, п – 2 %, е – 1 % с – 79 %, м – 6 %, л – 12 %, ШОЕ – 38 мм/год.
2. Загальний аналіз сечі (28.09.2015): колір - солом'яно-жовтий, реакція – кисла, питома вага – 1018, прозорість – повна, білок – 0,033 г/л, цукор, ацетон – відсутні, плоский епітелій – 1-2 в полі зору, лейкоцити – 1-2 в полі зору, оксалати (++).
3. RW крові (28.09.2015) – негативно.
4. Печінкові проби (26.09.2015): загальний білірубін – 36 мкмоль/л, прямий - 20,4 мкмоль/л, непрямий - 15,6 мкмоль/л, АСТ 0,75 мкмоль/л, АЛТ – 0,81 мкмоль/л, тимолова проба – 3,04 од.
5. Біохімія крові (28.09.2015): сечовина – 14,2 ммоль/л, креатинін – 0,156 ммоль/л.
6. Коагулограма (28.09.2015): протромбінів час – 26 с., час рекальцифікації плазми – 98 с., фібр. А – 6,2 г/л, фібр. В – (++) , фібринолітична активність – 3 год. 20 хв.
7. Дослідження на криоглобулін – негативно, D-димер – 353 нг/мл (норма до 500 нг/мл).

8. Дослідження функції зовнішнього дихання (28.09.15): об'єм форсованого видиху за 1 секунду (норма 67,04 л (115,31 %)) – 2,96 л (94,3 %). Заключение: значна вентиляторна недостатність за рестриктивним типом.

9. Рентгенографія органів грудної порожнини від 28.09.2015 (рис. 5.1): корені розширені, малоструктуровані. Неоднорідне зниження пневматизації в D8. Дифузний пневмосклероз. Розширення серця за рахунок лівих відділів. Синуси вільні.

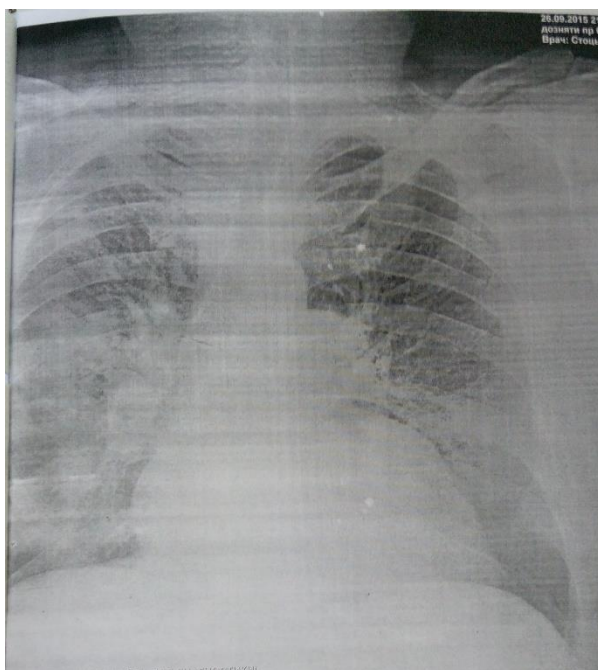


Рисунок 5.1 - Рентгенограма ОГК хворого П. (28.09.2015)

10. Електрокардіограма (26.09.2015) – ритм синусовий, правильний. ЧСС – 57 ударів/хвилину. Блокада лівої ніжки пучка Гісса. Рубцеві зміни передньої стінки лівого шлуночка (рис.5.2 (а,б,в,г)).

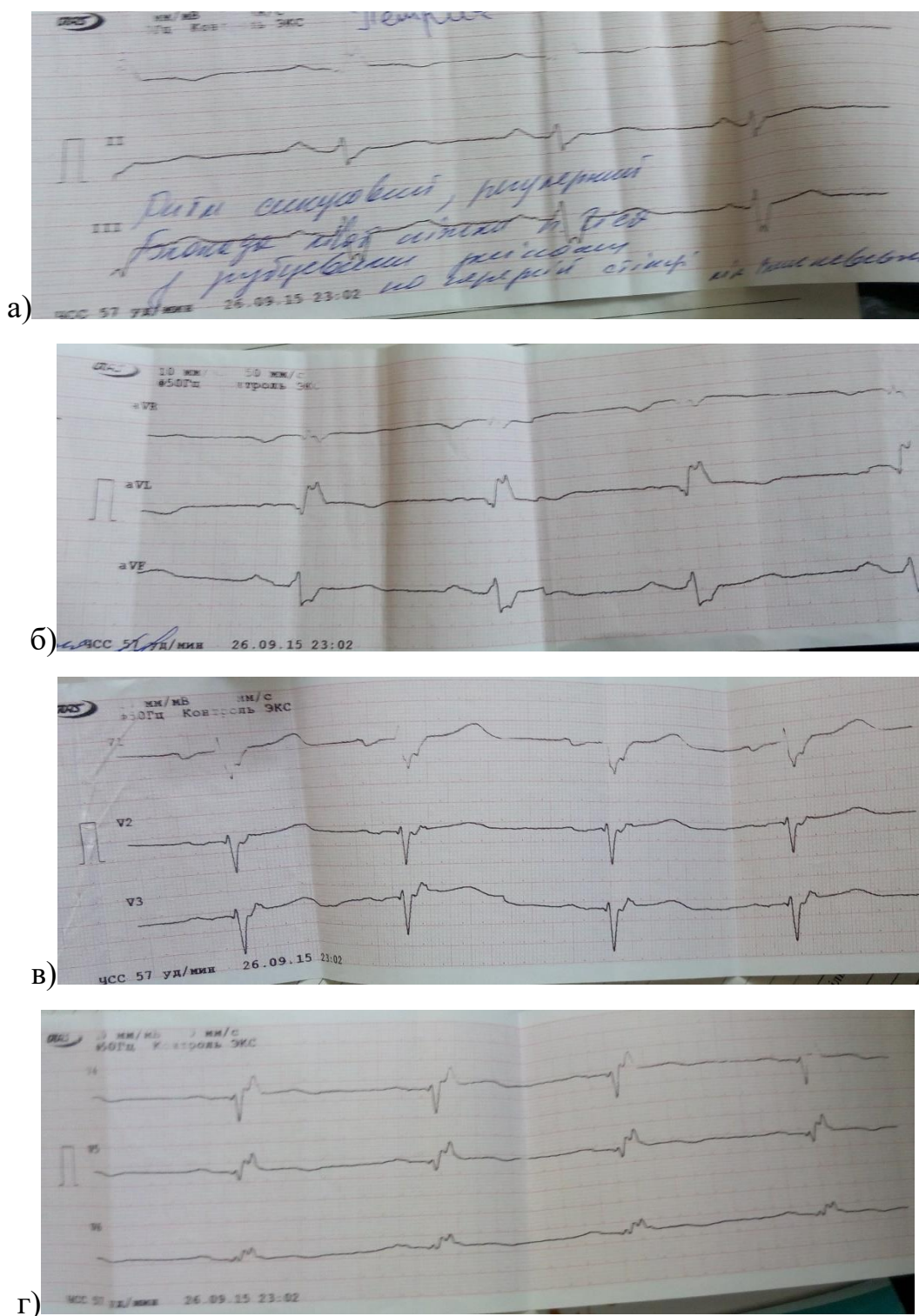


Рисунок 5.2 - Електрокардіограма хворого П.

Пацієнту проводилось лікування: цефтріаксон 2,0 на 100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно 1 раз/день, моксіфлоксацин 400 мг внутрішньовенно крапельно 1 раз/день, муколан 2 мл на 10 мл фізіологічного розчину 2 рази/день внутрішньовенно струминно, йогурт 1 капсула тричі на

день. Однак, динаміки у самопочутті пацієнта та при фізикальному обстеженні не спостерігалось. Особливості температурної кривої за період лікування демонструє рис. 5.3.

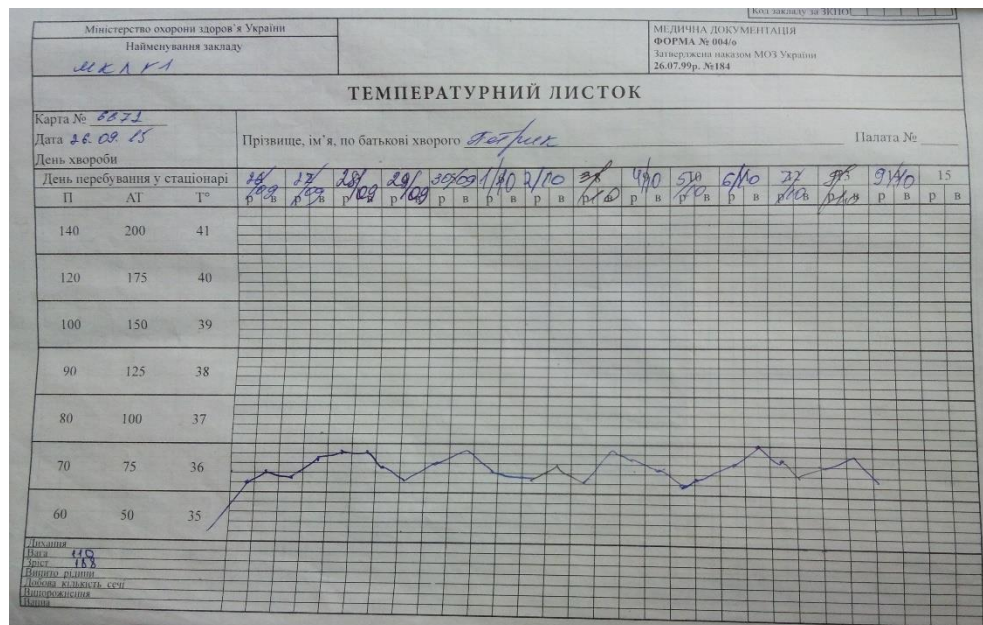


Рисунок 5.3 - Температурна крива хворого П.

Пацієнт продовжує дообстежуватись:

1. Спіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки (СКТ ОГК) (02.10.2015): дифузно в правій легені та сегментах S2, S6 виявляються множинні ділянки інфільтрації легеневої паренхіми неоднорідної щільності розмірами від 15 × 20 мм до 50 × 70 мм. Середостіння не розширене. Не зміщене. Структура середостіння збережена. Корені легень розширені, мало структуровані. Внутрішньо грудні лімфатичні вузли трахеобронхіальної групи збільшені до 25 мм. Лімфовузли бронхопультмональної групи помірно збільшені до 11 мм, парааортальні – до 14 мм, множинні. Пневматизація паренхіми легень знижена, міждольові перегородки ущільнені. В верхніх полях обох легень множинні емфізематозні вздуття. Плевральні порожнини вільні. Виявляються 2 кальцинати правої легені 10 × 10 мм в D2 і D6.
Заключення: Двобічна полісегментарна вогнищева пневмонія. Лімфаденопатія середостіння (рис. 5.4).

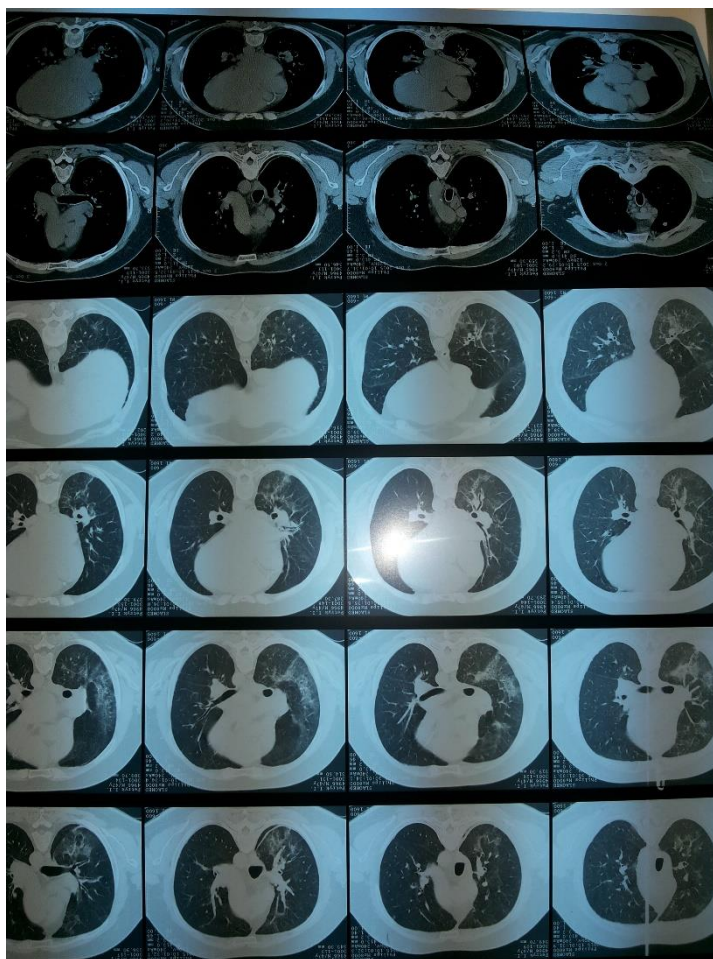


Рисунок 5.4 - СКТ ОГК хворого П. (02.10.2015)

2. УЗД органів черевної порожнини (02.10.2015): помірні дифузні зміни паренхіми підшлункової залози. Дискінезія жовчовивідних шляхів. Сечосольовий діатез.

3. Консультативні висновки:

- Онколога (07.10.2015): переконливих даних за онкопатологію з боку ОГК немає;

- Фтизіатра (08.10.2015): двобічна полісегментарна пневмонія. Рекомендовано аналіз мокроти на наявність МБТ;

- Інфекціоніста (07.10.2015): рекомендовано дообстеження на маркери цитомегаловірусної інфекції CMV IgM, CMV IgG, CMV IgG авідність, CMV DNA (методом полімеразно-ланцюгової реакції).

4. ЕхоКГ (05.10.2015): аортосклероз. Постінфарктний кардіосклероз, гіпокінез міжшлуночкової перегородки, передньо-бокової, задньої стінок, верхівки.

Помірна дилатація всіх відділів серця. Мітральна регургітація 1-2 ст., трикуспідальна 2-3 ст. Виражена легенева гіпертензія. Фракція викиду 41,2 %. Діастолічна функція знижена по рестриктивному типу.

5. Фібробронхоскопія (06.10.2015): двобічний катаральний ендобронхіт застійного генезу.
6. Аналіз мокроти на бактеріальну флору (06.10.2015) - виявлена *Candida albicans* у титрі 5×10^2 / мл.
7. Загальний аналіз мокроти (06.10.2015): жовта, гнійно-слизова, в'язка, лейкоцити – 20-25 в полі зору, епітелій бронхів – 4-6 в полі зору, МБТ – негативно. Висновок: елементи крові, пласти залозистого епітелію з ознаками проліферації та дистрофії.
8. Глюкоза крові (07.10.2015) – 5,6 ммоль/л.
9. Загальний аналіз сечі (06.10.2015): солом'яно-жовта, прозора, β -1022, білок 0,033 г/л, епітелій плоский 3-5 в полі зору, лейкоцити 1-4 в полі зору.
10. Біохімія крові (06.10.2015): Сечовина – 8,3 ммоль/л, креатинін – 0,086 ммоль/л.
11. Тест HIV 1/2 (07.10.2015): негативний.
12. В мазку крові філярій та збудника малярії не виявлено (09.10.2015).
13. За даними діагностичної лабораторії «Салютем» від 10.10.2015: антинуклеарні антитіла (ANA) – 0,05 опт/од (позитивно при $>1,2$ опт/од), сироваткове залізо – 16,64 мкмоль/л (норма 10,6-28,3 мкмоль/л).
14. Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) грудної, черевної порожнин та порожнини малого тазу з внутрішньовенним посиленням «Ультравіст-370» - 100 мл від 07.10.2015: КТ-ознаки інтерстиційної пневмонії. Вузлики верхньої долі правої легені (генез не досліджений). Кардіомегалія, кардіоміопатія. Збільшення печінки. Конкремент правої нирки. Рекомендовано МСКТ легень в низькодозованому режимі через 3 місяці (рис. 5.5).

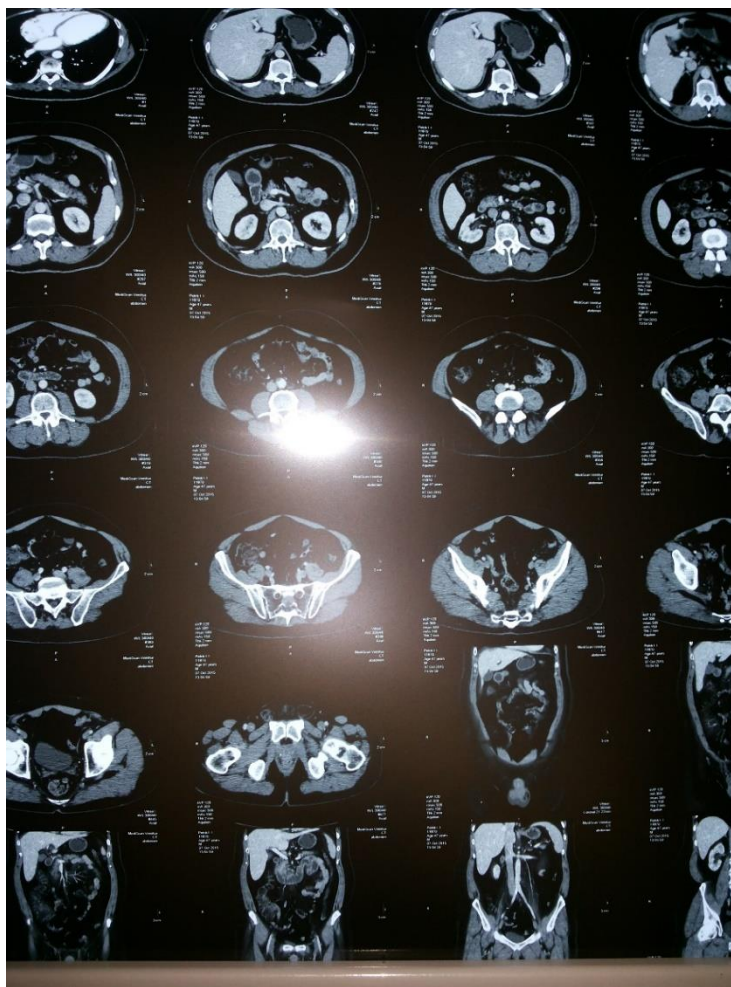


Рисунок 5.5 - МСКТ пацієнта П. (07.10.2015)

15. Рентгенографія ОГК в динаміці від 07.10.2015 (рис. 5.6)



Рисунок 5.6 - Рентгенографія ОГК хворого П. (07.10.2015)

16. Вірусологічне обстеження проводилось в медичній лабораторії «Український лікувально-діагностичний центр» (м. Київ) (11.10.2015): CMV IgM – 1,7 ОД/мл (слабо позитивно), CMV IgG 31,2 ОД/мл (позитивно), CMV IgG авідність – 83 % (високий рівень). CMV DNA – не виявлено.

17. Імунологічне обстеження (11.10.2015): лейкоцити – 6,3 г/л, лімфоцити – 22 %, CD3 – 74 %, CD4 – 38 %, CD8 – 38 % (підвищено), CD22 – 26 %, Ig A – 1,65 г/л, Ig M – 1,6 г/л (підвищено), Ig G – 11,0 г/л, ІРІ – знижений.

18. При повторній консультації інфекціоніста хворому був поставлений діагноз хронічної цитомегаловірусної інфекції (згідно лабораторного підтвердження) та рекомендовано подальше лікування в інфекційному стаціонарі.

На підставі анамнезу, даних огляду, лабораторно-інструментальних методів обстеження був встановлений заключний діагноз:

Основний (поєднаний) –

1. Негоспітальна полісегментарна пневмонія нижньої частки правої легені, S3, S6 лівої легені, III кл. гр.
2. Цитомегаловірусна інфекція, хронічний перебіг, фаза реактивації (CMV IgM+, CMV IgG+ високоавідні, CMV DNA (-)).

Ускладнення: ЛН III, ВН III.

Супутній: ІХС, дифузний постінфарктний (1998,1999 рр.) кардіосклероз, СН ІІА, ФК ІІ, атеросклероз аорти. Гіпертонічна хвороба ІІ стадія, ІІ ступінь. Гепатоспленомегалія. Аліментарно-конституційне ожиріння І ст., стабільний перебіг ХНН І, сечокам'яна хвороба.

12.10.2015 р. хворий П. закінчив стаціонарне лікування у пульмонологічному відділенні та був перенаправлений до інфекційного стаціонару з метою ціленапрямованого лікування цитомегаловірусної інфекції як базисного захворювання.

Таким чином, описаний випадок ілюструє обтяжений тривалий перебіг НП у хворого молодого віку на тлі реактивації персистуючої ЦМВІ. За даними імунограми імуносупресивних змін не виявлено, навпаки підвищений вміст

неспецифічного Ig M вказує на ранню імунологічну відповідь на патоген при ураженні респіраторного тракту. Даний факт підкріплюється й тим, що у відповідь на ЦМВІ-реактивацію імунна система встигла продукувати Ig M CMV. Відсутність суттєвих змін у клітинному імунітеті у бік зниження відсоткового рівня різних фракцій Т-лімфоцитів не доводить імуносупресії за рахунок тривалої ЦМВІ-персистенції. Водночас відповідь імунної системи не є достатньою в данному випадку, оскільки в нормі ці показники мали б бути підвищеними.

Матеріали розділу опубліковані в наступних працях автора [26, 54, 72, 73]:

1. Чічірельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії при верифікованій персистенції цитомегаловірусної інфекції за даними власних спостережень / III International Scientific and Practical Conference “New opportunities in the World Science” (August 31, 2017, Abu-Dhabi, UAE). *World Science*, 2015. № 9 (25), Vol. 2. P. 47-53.
2. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В. Особливості клінічного перебігу цитомегаловірусної інфекції за даними власних спостережень / *Biomedical and biosocial anthropology*, 2015. № 25. С. 117-122.
3. Chichirelo-Konstantynovych K. Community-acquired pneumonia associated with cytomegalovirus persistence: prevalence and peculiarities of clinical course / *Zaporozhye Medical Journal*, 2018. N 3. P. 366-370.
4. Chichirelo-Konstantynovych K. Assessment of the clinical course of community acquired pneumonia in young patients, taking into account the CMV-persistence and its severity / *Journal Of Education, Health And Sport*, 2020. 10(1). P. 31-41.

РОЗДІЛ 6

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У
ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ З ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ
ПЕРСИСТЕНЦІЄЮ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПОЛІМОРФІЗМУ
+3725 G/C ГЕНУ TLR4: ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ
ЗАХВОРЮВАННЯ**

6.1. Особливості перебігу негоспітальної пневмонії у хворих молодого віку з цитомегаловірусною персистенцією при різних варіантах поліморфізму +3725 G/C гену TLR4

Взаємообтяження ЦМВІ та НП як коморбідних станів в умовах існуючого імунодефіцитного процесу за рахунок власної цитопатичної дії, описана в попередніх розділах, залежатиме від функціонального стану вродженого імунітету.

Згідно отриманих нами даних встановлено, що як серед здорових осіб, так і серед пацієнтів з НП молодого віку переважали, без достовірної різниці, носії генотипу G/G гену TLR4 +3725 G/C – 88,5 % та 74,3 %, відповідно (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Розподіл пацієнтів з НП молодого віку та осіб групи контролю за варіантами успадкування поліморфізму гену TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C

Алелі/ генотипи	Хворі НП, (n=105)	Контрольна група, (n=61)	χ^2	p	OR	
	Частка (абс.)	Частка (абс.)			значенн я	95 % CI
Алель G	0,857 (n=90)	0,934 (n=57)	4,55	0,03	0,42	0,19-0,95
Алель C	0,143 (n=15)	0,066 (n=4)			2,38	1,05-5,36
G/G	0,743 (n=78)	0,885 (n=54)	4,84	0,09	0,37	0,15-0,92
G/C	0,229 (n=24)	0,098 (n=6)			2,72	1,04-7,08
C/C	0,029 (n=3)	0,016 (n=1)			1,76	0,18-17,35

Встановлено, що носійство алелю С гену TLR4 є достовірним фактором ($p=0,03$; $\chi^2=4,55$) підвищеного ризику захворювання на НП серед осіб молодого віку (OR=2,38, 95 % CI [1,05-5,36]).

Нами не було виявлено достовірної різниці в поліморфізмі гену TLR4 +3725 G/C у хворих на НП молодого віку відповідно статі та віку.

Серед хворих з НП за наявності ЦМВІ-персистенції в 3,9 рази частіше зустрічалися особи-носії G/G-генотипу ($p<0,01$) та в 2,4 рази носії генотипу G/C ($p<0,05$) гену TLR4 +3725 G/C, порівняно з пацієнтами за відсутності ЦМВІ-персистенції (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Розподіл пацієнтів з НП молодого віку згідно поліморфізму TLR4 за мононуклеотидною заміною +3725 G/C з врахуванням наявності ЦМВІ-персистенції

Хворі НП (n=105)	Варіанти +3725 G/C гена TLR 4		
	G/G (n=78)	C/C (n=3)	G/C (n=24)
CMV IgG (-)	17 (15,2 %)	1	7 (6,7 %)
CMV IgG (+)	61 (59,0 %)**	2	17 (16,2 %)*

Примітки:

- * – для хворих з G/C відповідно наявності CMV IgG $p<0,05$;
- ** – для хворих з G/G відповідно наявності CMV IgG $p<0,01$.

Нами не було також виявлено відмінностей в розподілі хворих з НП з різними генотипами гену TLR 4 +3725 G/C відповідно до тривалості ЦМВІ.

Дослідження асоціації класу летальних наслідків за шкалою PORT як в цілому для пацієнтів з НП, так і в залежності від наявності або відсутності персистенції ЦМВІ, за поліморфізмом гену TLR4 не показав статистично значимих відмінностей ($p=0,290$).

Наступним кроком наукового пошуку стало дослідження розподілу осіб хворих НП за варіантами +3725 G/C гена TLR4 відповідно до авідності CMV IgG (табл. 6.3). Серед ЦМВ-позитивних пацієнтів 61 респондентів мали G/G-комбінацію алелів, 2 хворих – C/C, G/C-тип алельної комбінації виявлено у 17 респондентів.

Таблиця 6.3 – Розподіл пацієнтів з НП молодого віку згідно поліморфізму TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C з врахуванням авідності CMV IgG

Ступінь авідності CMV IgG	Варіанти +3725 G/C гена TLR4			p
	G/G (n=61)	C/C (n=2)	G/C (n=17)	
Низький – свіжа первинна інфекція (до 40 %)	4 (6,2 %)	1 (1,2 %)	1 (1,2 %)	0,400
Середній – реконвалесценція (40-60 %)	18 (22,2 %)	1 (1,2 %)	4 (4,9 %)	
Високий – анамнестичні антитіла (> 60 %)	39 (48,2 %)	-	12 (14,9 %)	

За даними табл. 6.3, частотний аналіз хворих НП відповідно алельному поліморфізму TLR4 з врахуванням авідності CMV IgG не показав істотних відмінностей ($p > 0,05$) у групах порівняння.

Дослідження асоціації класу летальних наслідків за шкалою PORT для пацієнтів з НП за поліморфізмом гену TLR4 не показав статистично значимих відмінностей ($p = 0,290$). Однак, серед респондентів з G/G та G/C-алельними комбінаціями найвищі відсоткові частки хворих (30,5 та 10,5 % відповідно) зустрічаються серед хворих з II класом важкості НП, що ймовірно вказує про асоціацію цих генотипів з більш легким в клінічному розумінні перебігом НП.

При розподілі пацієнтів ($p = 0,039$) за генотипом серед ЦМВІ-позитивних хворих НП виявлено 5 (6,17 %) ЦМВІ-позитивних хворих з G/G варіантом та 1 (1,23 %) хворий з G/C варіантом при PORT I, з PORT II – 27 (34,57 %) пацієнтів з G/G генотипом, 2 (2,47 %) – C/C, 8 (9,88 %) – G/C. У 24 (29,63 %) пацієнтів з класом G/G та 4 (4,94 %) з генотипом G/C спостерігався PORT III. У 5 (6,17 %) респондентів з класом G/G та 4 (4,94 %) з генотипом G/C спостерігався PORT IV (рис. 6.1). В групі хворих на НП за наявності ЦМВІ при PORT II в 3,50-13,99 рази частіше зустрічалися носії G/G генотипу в порівнянні з носіями G/C та C/C генотипів гену TLR4 +3725 G/C (рис. 6.1). А при PORT III носіїв G/G генотипу гену TLR4 +3725 G/C серед пацієнтів з НП за наявності ЦМВІ було в 6 разів більше, ніж носіїв G/C та C/C генотипів, відповідно.

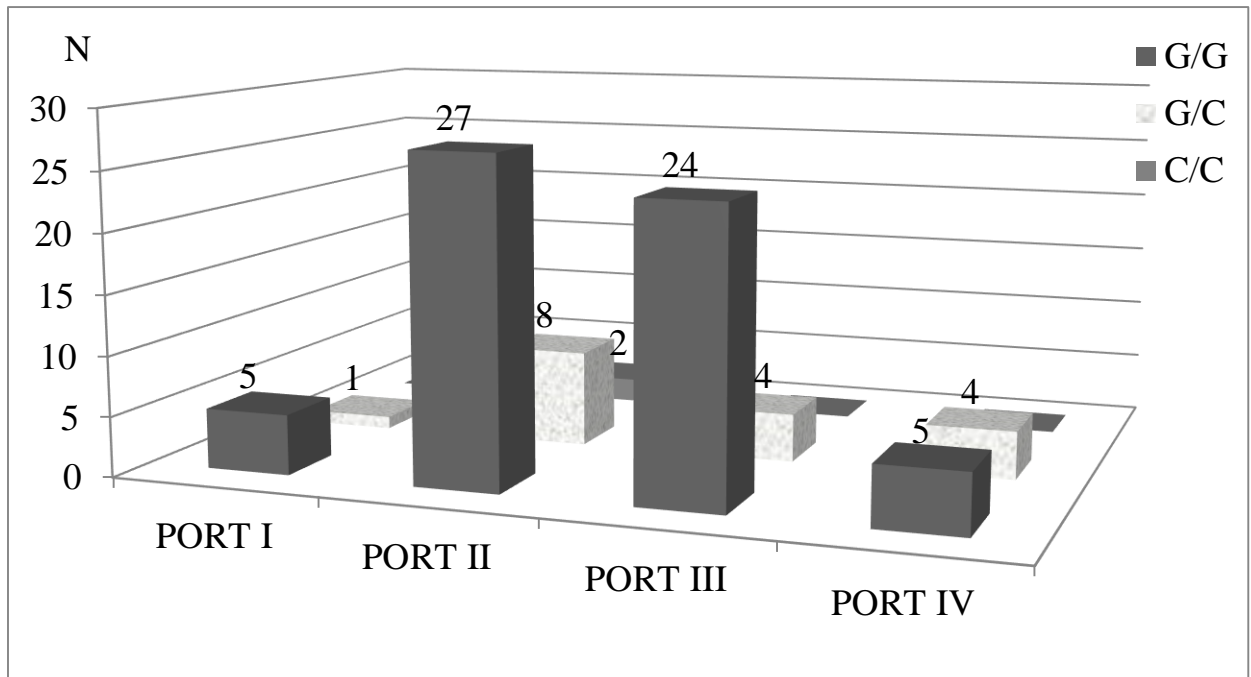


Рисунок 6.1 – Розподіл ЦМВІ-позитивних хворих НП з різними поліморфними варіантами TLR4 за шкалою PORT ($p=0,039$)

Тому, для кращого розуміння можливої схильності хворих з певним TLR4-поліморфним варіантом до важчого перебігу легеневої патології ми розрахували середні значення виразності основних клінічних симптомів та лабораторних маркерів НП для пацієнтів з різними комбінаціями алелів генотипів гену TLR4 +3725 G/C (табл. 6.4): пацієнти з НП, які були носіями C/C генотипу характеризувались вищим середнім значенням глюкози крові в 1,48 рази ($p=0,028$), вираженою лімфопенією в 1,50 рази ($p=0,046$), нижчим гемоглобіном крові у 1,17 рази ($p=0,046$). Також у хворих НП з C/C генотипом спостерігався в 2 рази більша кількість гнійного харкотиння, ніж у пацієнтів з іншими генотипами ($p=0,017$), в 3,5 рази вища інтенсивність загруднинного болю, спостерігалася тенденція до зростання інтенсивності кашлю ($p=0,088$). Тому, виходячи із отриманих результатів, можемо сказати, що ймовірно C/C-тип поліморфізму TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C асоціюється з важчим у клінічному розумінні перебігом НП у пацієнтів молодого віку, оскільки носії генотипу C/C на 2 дні триваліше перебували на стаціонарному лікуванні ($p=0,041$).

Таблиця 6.4 – Показники основних клінічних симптомів та лабораторних маркерів НП згідно поліморфізму TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C

Показник, (M±m)	Варіанти +3725 G/C гена TLR 4			p
	G/G (n=78)	C/C (n=3)	G/C (n=24)	
Сатурація кисню, % ,	91,53±0,5	96,67±0,3	92,21±1,0	0,123
Інтенсивність кашлю, бали	1,81±0,1	2,00±0,6	1,79±0,1	0,088
Характер мокроти, бали	1,00±0,1	2,00±0,01	1,79±0,1	0,017
Інтенсивність задишки, бали	1,81±0,1	2,00±0,01	1,04±0,1	0,966
Частота дихання, (M±m)	24,17±0,6	19,33±0,3	23,46±1,0	0,226
Інтенсивність болю в грудях, бали	1,50±0,1	2,33±0,3	1,50±0,2	0,005
Кількість вражених сегментів легень,	2,46±0,1	2,67±1,2	2,83±0,3	0,437
Вираженість перкуторних змін, бали	1,85±0,1	1,33±0,3	1,83±0,2	0,450
Вираженість крепітації, бали	0,59±0,1	0,67±0,3	0,71±0,1	0,578
Вираженість сухих хрипів, бали	0,10±0,03	0,33±0,3	0,58±0,1	0,385
Вираженість вологих хрипів, бали	0,55±0,01	0,33±0,3	0,58±0,1	0,720
Значення пульсу	93,38±1,6	85,67±4,3	91,25±2,1	0,506
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	121,09±2,1	116,67±3,3	125,21±4,1	0,567
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	73,37±1,2	79,33±1,4	77,29±3,0	0,002
Підвищення температури, °C	38,50±0,1	39,2±0,4	38,48±0,2	0,325
Гемоглобін, г/л	130,12±1,5	127,33±3,2	148,67±2,9	0,046
Лімфоцити, %	32,41±1,4	21,67±12,2	25,92±2,8	0,046
глюкоза крові, г/л	4,95±0,2	7,07±1,7	4,75±0,2	0,028
Середній ліжко-день	10,81±0,3	12,00±0,6	11,25±0,3	0,041

Даний аналіз проводився на групі хворих НП без врахування наявності ЦМВІ-персистенції. Подальша обробка даних дозволила вважати CMV IgG як додатковий предиктор важкості перебігу НП при різних алельних комбінаціях TLR4 та включила до аналізу середніх значень основних маркерів перебігу НП (табл. 6.5). В підгрупі ЦМВ-негативних хворих НП G/G-комбінація виявлена у 16 (15,2 %) осіб, C/C – у 1 (0,9 %) хворого, G/C – у 7 (6,7 %) хворих. Серед

ЦМВ-позитивних респондентів на долю G/G припадає 61 (59,1 %) особи, C/C – 2 (1,9 %) особи, G/C – 17 (16,2 %) осіб.

Таблиця 6.5 – Середні значення показників клінічних симптомів та НП згідно поліморфізму TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C за наявності ЦМВІ-персистенції

Показник, (M _{±m})	Варіанти +3725 G/C гена TLR 4		
	G/G	C/C	G/C
Сатурації кисню, %			
- CMV IgG (-) (n=25)	92,88±0,6	97,00±0,1	91,86±1,1
- CMV IgG (+) (n=80)	91,18±0,6	96,50±0,5	92,35±1,4
Інтенсивності кашлю, бали			
- CMV IgG (-) (n=25)	1,50±0,2	1,00±0,1	1,29±0,2
- CMV IgG (+) (n=80)	1,89±0,1	2,50±0,5* [#]	2,00±1,2
Характер мокроти, бали			
- CMV IgG (-) (n=25)	0,69±0,2	2,00±0,1*	0,86±0,3
- CMV IgG (+) (n=80)	1,08±0,1 [#]	2,00±0,1*	1,12±0,1
Інтенсивність задишки, бали			
- CMV IgG (-) (n=25)	1,19±0,3	2,00±0,1	1,57±0,3
- CMV IgG (+) (n=80)	1,97±0,1	1,5±0,5	1,88±0,2
Частота дихання			
- CMV IgG (-) (n=25)	22,19±0,9	19,00±0,1	22,86±1,6
- CMV IgG (+) (n=80)	24,68±0,7	19,50±0,5	23,71±1,2
Інтенсивність болю в грудях, бали			
- CMV IgG (-) (n=25)	0,81±0,2	2,00±0,3*	0,71±0,3
- CMV IgG (+) (n=80)	1,68±0,1 [#]	2,50±0,5*	1,82±0,2 [#]
Кількість вражених сегментів легень			
- CMV IgG (-) (n=25)	1,88±0,2	1,00±0,1	2,00±0,3
- CMV IgG (+) (n=80)	2,61±0,1	3,50±1,5	3,18±0,4
Вираженість перкуторних змін, бали			
- CMV IgG (-) (n=25)	1,38±0,2	1,00±0,1	1,43±0,2
- CMV IgG (+) (n=80)	1,97±0,1	1,50±0,5	2,00±0,2
Вираженість крепітації, бали			
- CMV IgG (-) (n=25)	0,38±0,1	1,00±0,1*	0,43±0,2
- CMV IgG (+) (n=80)	0,65±0,1	0,50±0,5	0,82±0,1
Вираженість сухих хрипів, бали			
- CMV IgG (-) (n=25)	0,06±0,1	-	0,14±0,1
- CMV IgG (+) (n=80)	0,11±0,1	0,50±0,5	0,18±0,1
Вираженість вологих хрипів, бали			
- CMV IgG (-) (n=25)	0,38±0,1	-	0,43±0,2
- CMV IgG (+) (n=80)	0,60±0,1	0,5±0,5	0,65±0,1

Продовження табл. 6.5

Середнє значення пульсу, ударів/хв			
- CMV IgG (-) (n=25)	92,50±1,8	90,00±0,1	90,86±4,8
- CMV IgG (+) (n=80)	93,61±1,9	83,50±6,5	91,41±2,3
Показник підвищення температури, °C			
- CMV IgG (-) (n=25)	38,06±0,2	39,00±0,1	38,24±0,4
- CMV IgG (+) (n=80)	38,62±0,1	39,35±0,7	38,58±0,2
Середній ліжко-день			
- CMV IgG (-) (n=25)	9,06±0,8	11,00±0,1	9,00±1,2
- CMV IgG (+) (n=80)	11,26±0,3	12,50±0,5	12,18±0,7

Примітки:

1. * $p < 0,05$ – в межах CMV IgG (-) або CMV IgG (+) – хворих НП;
2. # $p < 0,05$ – в межах одного генотипу

Згідно отриманих даних, ЦМВІ-негативні пацієнти НП з С/С-генотипом достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись від хворих НП з іншими генотипами в 2,89 рази вищою вираженістю гнійного харкотиння, в 2,81 рази – вищою інтенсивністю болю, в 2,63 рази вираженішою крепітацією. ЦМВІ-позитивні пацієнти НП з С/С-генотипом достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись від хворих НП з іншими генотипами в 1,32 рази вищою інтенсивністю больового синдрому.

Серед хворих НП з G/G-генотипом ЦМВІ-позитивні пацієнти характеризувались в 1,57 рази вищою вираженістю гнійного харкотиння, в 1,36 рази вищою інтенсивністю больових відчуттів в грудях ($p < 0,05$). Серед хворих НП з G/C-генотипом ЦМВІ-позитивні пацієнти характеризувались в 2,56 рази інтенсивнішим за груднинним болем ($p < 0,05$). Серед хворих НП з С/С-генотипом ЦМВІ-позитивні пацієнти відрізнялись від ЦМВІ-негативних хворих НП в 2,5 рази вищою інтенсивністю кашлю ($p < 0,05$).

При розподілі хворих НП та здорових осіб за імунологічними типами відповідно генотипу (рис. 6.2) ми отримали наступне: серед хворих НП з G/G генотипом превалював у 1,24-1,99 рази клітинно-гуморальний тип імунологічних змін. За наявності С-алелю (в гетерозиготному G/C варіанті) частка таких хворих збільшувалася у 1,13 рази і складала 37,5 % ($p = 0,049$; $\chi^2 = 7,867$).

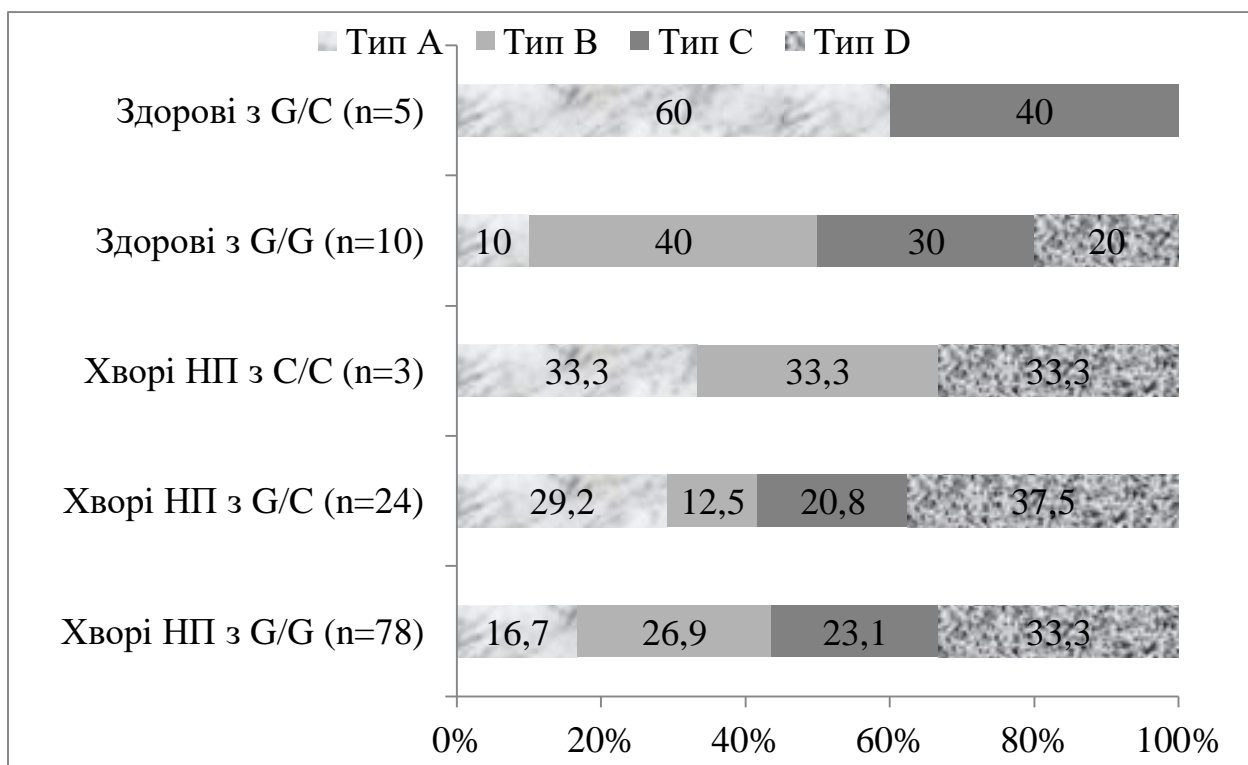


Рисунок 6.2 – Розподіл хворих НП та здорових осіб за імунологічними типами відповідно генотипу ($p=0,049$; $\chi^2=7,867$)

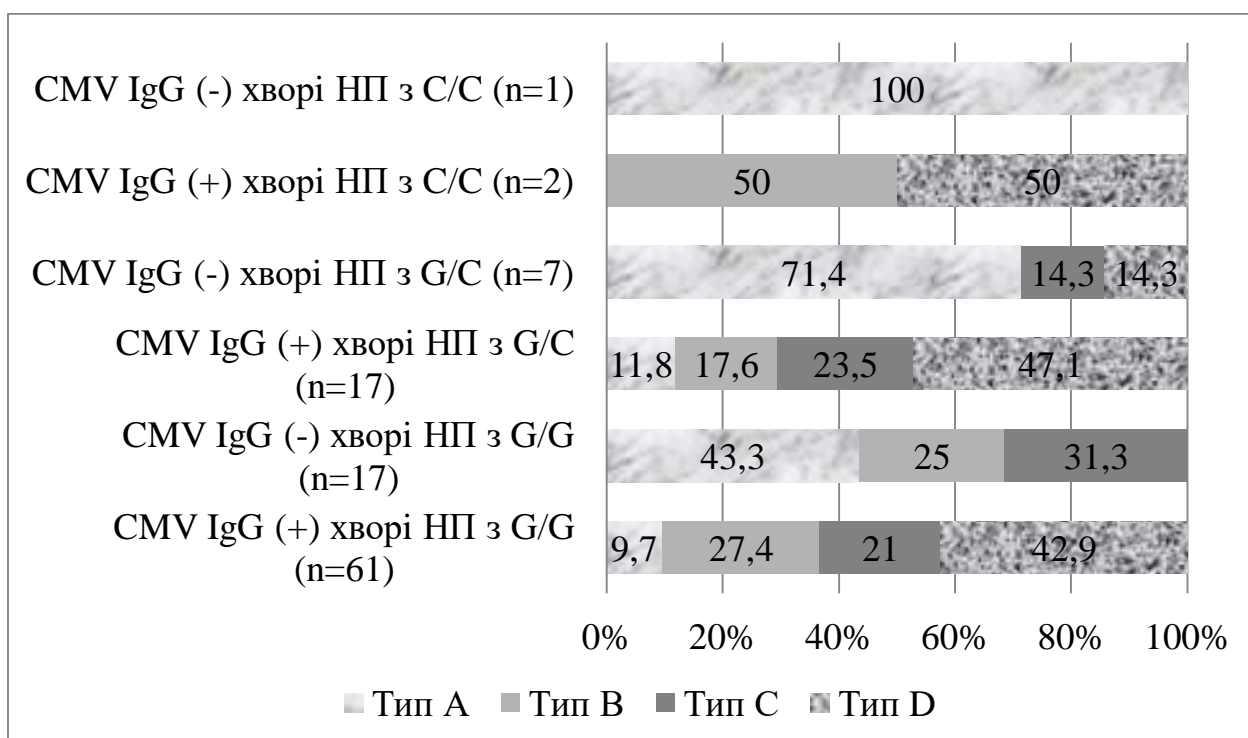


Рисунок 6.3 – Розподіл хворих НП за імунологічними типами відповідно генотипу та ЦМВІ-персистенції ($p<0,05$; $\chi^2=6,343$)

Надалі при врахуванні ЦМВІ в групі хворих НП ($p < 0,05$; $\chi^2 = 6,343$) виявлено ЦМВІ-позитивні хворі НП частіше мають саме змішаний клітинно-гуморальний тип імунологічних порушень (рис. 6.3) порівняно із хворими НП без ЦМВІ за наявності G/G генотипу (у 42,9 рази), при G/C генотипі (у 3,3 рази), при C/C генотипі (у 50 разів). При порівнянні ЦМВІ-позитивних хворих НП з різними генотипами (рис. 6.3) було виявлено, що клітинний тип найчастіше зустрічався у носіїв C/C генотипу (50 %), що було у 1,83-2,84 рази вище, ніж в G/C і G/G відповідно. Гуморальний тип зустрічався у 1,12-1,64 рази частіше серед G/C-носіїв з ЦМВІ.

6.2. Прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку з урахуванням комплексу клінічних, вірусологічних, імунологічних та генетичних факторів

Для розрахунку прогнозування перебігу НП на шанси цього перебігу використовували розрахунок показника відношення шансів (OR) за різних імунологічних, вірусологічних та генетичних критеріїв-чинників.

Таблиця 6.6 – Розподіл частот генотипів по домінантному та рецесивному поліморфному маркеру +3725 G/C гену TLR4 у хворих НП молодого віку та осіб контрольної групи

Домінантна модель успадкування						
Генотипи	Хворі НП	Контрольна група	χ^2	p	OR	
	n=105	n=61			Значення	95 % CI
G/G	0,743	0,885	4,80	0,03	0,37	0,15-0,92
G/C + C/C	0,257	0,115			2,67	1,08-6,57
Рецесивна модель успадкування						
G/G + G/C	0,971	0,984	0,24	0,62	0,57	0,06-5,57
C/C	0,971	0,984			1,76	0,18-17,35

При дослідженні впливу рецесивної та домінантної моделей успадкування на ризик НП (табл. 6.6) виявлено наступне: домінантна модель

успадкування генотипів G/C + C/C підвищує ризик виникнення НП у молодих осіб у 2,67 разів (OR 95 % CI [1,08 – 6,57]).

Для розрахунку впливу ЦМВІ на перебіг НП в якості фактора ризику було встановлено наявність маркерів ЦМВІ-персистенції (табл. 6.7).

Таблиця 6.7 – Прогнозування перебігу НП у осіб молодого віку відповідно ЦМВІ-персистенції, наявності імунологічних змін та поліморфізму гену TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C

Вплив ЦМВІ на перебіг НП				
Фактор ризику	PORT I-II (n=65)	PORT III-IV (n=40)	OR	
			Значення	95 % CI
CMV IgG (-)	22 (33,85%)	3 (7,5%)	12,33	1,748-22,783
CMV IgG (+)	43 (66,15%)	37 (92,5%)		
Прогнозування імунологічної супресії хворих НП згідно наявності ЦМВІ-персистенції				
Фактор ризику	Відсутні зміни імунограми (n=18)	Присутні зміни імунограми (n=87)	OR	
			Значення	95 % CI
CMV IgG (-)	11 (57,89%)	14 (15,12%)	5,615	2,609-22,854
CMV IgG (+)	7 (42,11%)	73 (84,89%)		
Розподіл ЦМВІ-позитивних пацієнтів з НП молодого віку згідно поліморфізму TLR4 за мононуклеотидною заміною +3725 G/C з врахуванням класу летальних наслідків за шкалою PORT				
Фактор ризику	PORT I-II (n=43)	PORT III-IV (n=37)	OR	
			Значення	95 % CI
G/G	32	29	1,241	0,423-3,644
G/C	9	8		
C/C	2	-		

Примітка. *p<0,05.

За наслідок було встановлено наявність PORT II-IV. Наявність ЦМВІ-персистенції в 12,33 [95 % CI 1,748-22,783] рази збільшує ризик важкого перебігу НП у людей молодого віку.

Наступним кроком проводилось прогнозування імунологічної супресії хворих НП згідно наявності ЦМВІ-персистенції. Фактором ризику виступає ЦМВІ-персистенція, наслідком – імуносупресія за показниками імунограми. У

хворих НП молодого віку ЦМВІ-персистенція у 5,615 [95 % СІ 2,609-22,854] рази збільшує ризик імунологічних змін, а тому і сприяє більш тяжкому в клінічному розумінні перебігу НП.

Враховуючи частотний розподіл пацієнтів з НП молодого віку згідно поліморфізму TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C за врахування класу летальних наслідків за шкалою PORT серед пацієнтів з ЦМВІ персистенцією, доцільним виявилось дослідження прогнозування перебігу НП залежно від типу генотипу. Оскільки С/С варіант поліморфізму зустрічався лише в 3 хворих, в якості визначення фактора ризику між генотипними варіантами G/G та G/C визначено наступне: виявлено асоціацію появи гетерозиготного С-алеля з більш високим класом ризику летальних наслідків (PORT III-IV) для ЦМВІ-позитивних хворих НП молодого віку в 1,241 рази [95 % СІ 0,423-3,644].

При поліморфізмі TLR4 за мононуклеотидною заміною +3725 G/C варіанти успадкування С-алелю (як монозиготи С/С, так і в гетерозиготи G/C) асоціюється зі зростанням ризику летальних наслідків НП у 1,517 рази [95 % СІ 0,536-4,293].

Алель С (у гетерозиготному варіанті) асоціюється з у 5,28 [95 % СІ 1,54-18,08] рази вищим ризиком важкого перебігу НП у хворих з ЦМВІ-персистенцією ($p=0,01$; $\chi^2=9,14$).

Також нами було виявлено, що ЦМВІ-позитивні хворі на НП з домінантною моделлю успадкування G/C + С/С підлягають у 3,34 рази [95 % СІ 1,12 – 9,99] вищому ризику важкого перебігу НП ($p=0,03$; $\chi^2=4,93$).

Таблиця 6.8 – Розподіл частот генотипів за домінантним та рецесивним поліморфним маркером +3725 G/C гену TLR4 серед ЦМВІ-позитивних хворих НП молодого віку

Алелі/ генотипи	Хворі НП (PORT I-II)	Хворі НП (PORT III- IV)	χ^2	p	OR	
	n=43	n=37			значення	95 % CI
Алель G	0,907	0,824	2,38	0,12	0,48	0,19-1,23
Алель C	0,093	0,176			2,08	0,81-5,33
G/G	0,860	0,649	9,14	0,01	0,30	0,10-0,90
G/C	0,093	0,351			5,28	1,54-18,08
C/C	0,047	0			0,22	0,01-4,76
Домінантна модель успадкування						
G/G	0,860	0,649	4,93	0,03	0,30	0,10-0,90
G/C + C/C	0,140	0,351			3,34	1,12-9,99
Рецесивна модель успадкування						
G/G + G/C	0,953	1,00	1,77	0,18	4,52	0,21-97,17
C/C	0,047	0			0,22	0,01-4,76

Резюме. Отже, підсумовуючі дані, висвітлені в даному розділі, можна узагальнити наступне:

1. Наявність ЦМВІ-персистенції асоціюється зі зростанням в 12,33 рази ризику розвитку важкої НП у осіб молодого віку та в 5,615 рази розвитку імуносупресії.
2. Алель C (у гетерозиготному варіанті) асоціюється з у 5,28 [95 % CI 1,54-18,08] рази вищим ризиком важкого перебігу НП у хворих з ЦМВІ-персистенцією ($p=0,01$; $\chi^2=9,14$). Алель C достовірно асоціюється з вищим у 2,38 рази шансом виникнення НП у осіб молодого віку та у 5,28 рази – серед хворих НП за ЦМВІ-персистенції, а домінантна модель успадкування генотипів G/C + C/C підвищує її ризик у 2,67 рази у хворих без ЦМВІ-персистенції та у 3,34 рази у ЦМВІ-позитивних хворих.
3. Одним з пояснень такого стану речей є те, що носійство C-алелю (в гетерозиготному G/C варіанті) гену TLR4 асоціюється з у 1,13 рази вищим ризиком виникнення змішаного клітинно-гуморального типу

імунологічних змін у хворих НП ($p=0,049$; $\chi^2=7,867$). У ЦМВ-позитивних хворих НП глибина імунологічних змін (у вигляді клітинно-гуморальних зрушень) вища у носіїв С/С-генотипу у 1,06-1,16 рази порівно із носіями G/C та G/G відповідно.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях автора [51, 52, 76, 77, 97]:

1. Moroz L. V., Chichirelo-Konstantynovych K. D., Konstantynovych T. V., Dudnik V. M. Prognostic influence of toll-like receptor 4 gene polymorphism into community-acquired pneumonia course among young patients with cytomegalovirus persistence / *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 2018. 36(4). P. 319-325.
2. Chichirelo-Konstantynovych K., Moroz L., Konstantynovych T. The predictive role of TLR4 +3725 G/C polymorphism in community-acquired pneumonia (CAP) with cytomegaloviral (CMV) persistence at young adults: prevalence and reciprocal burdening / *European Respiratory Journal*, 2018. 54 (suppl 63): PA2376.
3. Chichirelo-Konstantynovych K., Konstantynovych T., Moroz L. Pneumonia severity index (PSI) at young patients and toll-like receptor 4 (TLR4) polymorphism interconnections: new diagnostic approach / *European Respiratory Journal*, 2019. 54 (suppl 63) : PA2342.
4. Чічірельо-Константинович К. Д. Перебіг негоспітальної пневмонії в умовах цитомегаловірусної персистенції: акцент на генетичні предиктори / *Актуальна інфектологія*, 2019. Том 7 (2). С.82.
5. Чічірельо-Константинович К. Д. Поліморфізм TLR4 +3725 G/C як предиктор важкості перебігу негоспітальної пневмонії у пацієнтів молодого віку за цитомегаловірусної персистенції / Матеріали XV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених

«Перший крок в науку – 2018», 18-20 квітня 2018 року, м. Вінниця. –
Вінниця: Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова. 2018. С. 333.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вірусні інфекції є тими патологічними станами, які призводять до зростання рівня тимчасової та стійкої втрати працездатності, а в деяких випадках – важкого перебігу і летальних наслідків, спричиняючи значні економічні витрати, негативно впливають на соціально-економічний стан будь-якої країни незалежно від рівня її розвитку. Ці питання є актуальними і для України. Особливої важливості проблема захворювань вірусної природи набуває за умов поєднання з будь-якою патологією інших органів та систем, оскільки коморбідність обумовлює більш важкий в клінічному розумінні перебіг всіх складових, які її формують.

Важливо, що часто персистуючі вірусні інфекції викликають патологію імунного захисту, що комплексно позначається на ураженні органів дихання, які найчастіше підлягають впливу як з боку бактеріальних, так і вірусних патогенів [118]. Це насамперед стосується вірусного ураження легень і розвитку вірусних пневмоній, перебіг яких характеризується особливою важкістю, раннім розвитком геморагічних ускладнень, респіраторним дистрес-синдромом дорослих із важкою прогресуючою легеневою недостатністю і в багатьох випадках – летальним наслідком [7, 8, 11, 66, 89]. Всі ці негативні наслідки пов'язані з виникненням важкого імунодефіциту та клітинно-гуморальної неспроможності як місцевого, так і системного захисту [64, 70, 89, 92].

Проблема вірусних уражень органів дихання активно вивчається в Україні. Ведеться активний пошук методів ранньої діагностики, лікування та профілактики ускладнень вірус-асоційованих пневмоній [39]. Це в більшості випадків торкається вірусів грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальних вірусів та аденовірусів, для попередження інфікування та лікування інфікованих хворих розроблені алгоритми дій, що активно впроваджуються в практичну охорону здоров'я [30, 31, 65].

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) залишається однією з найактуальніших проблем в інфектології, в тому числі і в Україні. Дослідники пов'язують ріст показників захворюваності не лише з удосконаленням методів лабораторної ідентифікації, але й з абсолютним збільшенням числа хворих в останні роки. Про широке розповсюдження ЦМВІ свідчить наявність специфічних антитіл у 50-80 % дорослих осіб [84]; за даними ВООЗ, після 35-річного віку у кожного третього жителя планети знаходять тіла до ЦМВ, при цьому дане інфекційне захворювання переважно вражає мешканців країн, що розвиваються та регіони з низьким соціально-економічним статусом [83, 84].

Інша проблема – НП, яка залишається одним з найбільш поширених та небезпечних гострих захворювань органів дихання. В Україні в 2017 році захворюваність на НП складала 384,0 випадків, а смертність 11,7 випадки на 100 000 населення [121]. В залежності від віку пацієнта, наявності супутньої патології, важкості захворювання спостерігається різний рівень показників летальності.

Мало вивченим питанням вірусного ураження органів дихання є дослідження ролі ЦМВІ, що викликається одним з представників сімейства герпес-вірусів і має перебіг у вигляді субклінічних або маніфестних форм з локальними або поліорганными ураженнями. Важливо, що рецидиви цього захворювання пов'язані з пожиттєвою персистенцією вірусу в інфікованому організмі. У світі ЦМВІ інфіковано 45-98 % населення, перевагу складають особи молодого віку [84].

Обґрунтовані чисельними дослідженнями принципи діагностики та лікування ЦМВІ та НП, як окремо взятих нозологій, викладені у консенсусах, або керівництвах інфекційних та респіраторних [30, 31, 83, 88, 101]. В Україні такими узгоджувальними документами є Клінічна настанова «Негоспітальна та госпітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія» [31] та «Cytomegalovirus Surveillance Protocol for Ontario Hospitals» [83], методичні рекомендації навчальної

платформи *British Medical Journal* [65], згідно яких визначається тактика діагностично-лікувального підходу.

На сучасному етапі розвитку медицини не завжди можливе слідування стандартизованим рекомендаціям. Адже не зважаючи на їх універсальність та раціональність, вони розроблені з певними обмеженнями та не містять інформації щодо особливостей перебігу, діагностики та лікування коморбідних станів.

Питання ЦМВ-інфекційних уражень органів дихання та асоціацій практично не вивчені, на даний час відсутні дані щодо поширеності цього патогену та його ролі в розвитку та перебігу негоспітальних пневмоній. Крім того, відсутні відомості щодо особливостей перебігу та лікування хворих на НП на тлі ЦМВІ-персистенції, не досліджено та не враховуються в діагностичній та лікувально-профілактичній тактиці особливості уражень імунної системи, спричинені ЦМВІ-персистенцією.

Тому, користуючись існуючими теоретичними і практичними наробками, які стосуються сучасної стратегії діагностики та лікування НП, ми побудували своє дослідження, поставивши собі за мету підвищити ефективність діагностики та прогнозування перебігу НП у осіб молодого віку на тлі персистуючої ЦМВІ шляхом встановлення особливостей перебігу захворювання, визначення імунологічних та генетичних детермінант, зокрема поліморфних варіантів гену TLR4.

Основними завданнями роботи були наступні:

1. Встановити частоту та особливості персистенції ЦМВ-інфекції у хворих на НП молодого віку та осіб контрольної групи.
2. Проаналізувати особливості клінічного перебігу НП у пацієнтів молодого віку на тлі персистуючої ЦМВ-інфекції, оцінити можливий її вплив на клінічний перебіг НП.
3. Визначити особливості імунологічних показників сироватки крові хворих на НП молодого віку та осіб контрольної групи на тлі персистенції ЦМВ-

інфекції, оцінити взаємовплив патологічно зсунутих показників імунітету на перебіг захворювання.

4. Визначити частоту поліморфізмів гену TLR4 та можливі асоціації носійства певного варіанту з перебігом НП у хворих молодого віку на тлі персистоючої ЦМВІ.

5. На підставі комплексу клініко-інструментальних, серологічних, імунологічних та генетичних обстежень визначити фенотип осіб з НП, у яких з високим ступенем вірогідності можна спрогнозувати ризик важкого перебігу НП на тлі ЦМВІ-персистенції.

Основою роботи став досвід спостереження за 105 хворими на НП, котрі знаходились на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні МКЛ № 1 м. Вінниці. Серед обстежених було 51 (48,6 %) чоловіків та 54 (51,5 %) жінки. Середній вік пацієнтів склав $(34,1 \pm 0,8)$ роки, коливався від 18 до 44 років. Для контролю було обстежено 61 (26 (42,6 %) чоловіків та 35 (57,4 %) жінок) осіб без клінічного діагнозу НП, які були репрезентативні основній групі за віком, статтю, соціальним статусом та супутніми захворюваннями.

Попередніми дослідниками вже робились спроби дослідити роль вірусних агентів у формуванні патології органів респіраторного тракту [7, 8, 70, 117]. Але їх дослідження ґрунтувались на дослідженні вірусів грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальних вірусів та аденовірусів, що і допомогло в розробці алгоритмів дій, що активно впроваджуються в практичну охорону здоров'я [112].

Зосередження уваги на ролі саме цитомегаловірусної інфекції, як фактора розвитку пневмонії, знайшло своє місце як у працях вітчизняних [5, 11, 13], так і закордонних авторів [80, 81, 89]. Однак попередні науковці розглядали вище згадані захворювання як окремі патології або ж описували цитомегаловірус як безпосередній етіологічний чинник НП, що, в переважній кількості випадків, притаманно хворим з ВІЛ-інфекцією.

Однак, існують дані [42, 43, 90, 93, 119] щодо рецидивів ЦМВІ, які пов'язують з позитивною персистенцією вірусу в інфікованому організмі, та можливістю їх імуносупресивного впливу, що в подальшому може слугувати підґрунтям для приєднання коморбідних інфекційних патологій.

Дослідження особливостей клінічного перебігу НП у осіб молодого віку на тлі персистуючої ЦМВІ з урахуванням показників імунологічного статусу проводили, базуючись на клініко-експериментальному підході, який включав виявлення специфічних IgM CMV, IgG CMV (імуноферментний аналіз за тест-системою IMMULITE 2000), авідності антитіл, проведення комплексної імунограми (показники клітинного та гуморального імунітету), традиційні клініко-інструментальні методи обстеження в рамках діючих нормативних документів [30, 31], статистичну обробку даних на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм SPSS 12.0 для Windows, Grand Pack, Serial Number 9593869) [4, 100].

Нами було встановлено наявність ЦМВІ-персистенції (за виявленням вмістом IgM CMV) у 80 хворих НП молодого віку (76,2 %) та у 34 осіб контрольної групи (55,7 %). Згідно даних центру контролю та профілактики захворювань, серопозитивними до ЦМВ є 50-80 % дорослих осіб, а після 35-річного віку у кожного третього жителя планети знаходять антитіла до ЦМВ [58], отримані нами результати є цілком репрезентативними до міжнародних статистичних.

В обох групах порівняння, за нашими даними, спостерігались превалювання ЦМВІ-персистенції серед жінок (40,0 % пацієток з НП та 36,1 % практично здорових жінок). Оскільки у світі скринінг на опортуністичні інфекції проводиться всім вагітним жінкам, то за різними джерелами, ЦМВІ-позитивні маркери визначаються у 16,7-83,6 % обстежених [19, 36, 98, 115].

При розподілі обстежуваних обох груп ми підтвердили загальноприйняті уявлення щодо збільшення кількості ЦМВІ-позитивних осіб з віком, так як серед обстежених було 29 (27,6 %) хворих НП вікового

діапазону 40-44 роки проти 24 (22,9 %) – 20-29-річного віку. Як серед ЦМВІ-позитивних хворих НП, так і серед репрезентативних здорових осіб з високим ступенем достовірності ($p=0,007$) відмічали тривалу персистенцію (за високим ступенем авідності у 48,5 % і 45,9 % відповідно), яка знову-таки домінувала серед 41,2 % серопозитивних жінок основної групи ($p=0,043$; $\chi^2=8,164$).

При дослідженні показників поширеності ЦМВІ-персистенції у групах порівняння відповідно класу важкості НП (шкала PORT) отримано такі результати: IV клас ризику летальних наслідків визначався у 9 (8,6 %) хворих НП з ЦМВІ-персистенцією, тоді як ЦМВІ-негативні хворі могли мати лише I-III класи ризику. В той же час наявність у хворих НП ЦМВІ-персистенції підвищувала шанси пацієнта на стаціонарне лікування та прийом антибактеріальних препаратів ін'єкційним шляхом (III клас ризику) у 9,20 рази ($p<0,0001$). При співставленні прогнозованої важкості пневмонії із ступенем авідності антитіл, ми виявили, що клас летальних наслідків серед ЦМВІ-позитивних хворих НП зростає відповідно ступеню авідності анамнестичних антитіл, зокрема III-IV класи ризику визначались у 28,8 % хворих з високим ступенем авідності проти 19,9 % хворих I-II класів ризику з низьким та середнім ступенем авідності ($p<0,0001$). Беручи до уваги судження Welten S. P. M. et al. [120], при персистуючих вірусних інфекціях високоавідні IgG становлять основний захист від вірусу, тому не можуть асоціюватись з ускладненим перебігом захворювань на тлі імуносупресії. Однак на підставі вивченого патогенезу ЦМВІ [48, 64], отримані нами результати лише додатково вказують на можливість ЦМВІ-персистенції через імунний механізм негативно впливати на перебіг НП у осіб молодого віку.

Надалі хід нашого дослідження був спрямований на вивчення параметрів імунологічного статусу у респондентів обох груп з їх подальшим порівнянням. Хворі НП молодого віку відрізнялись статистично вірогідно нижчими у 1,13-1,26 рази значеннями таких імунологічних показників як CD22 ($p=0,011$), Ig A, Ig G ($p=0,001$), Ig M ($p=0,002$). Оскільки у відповідь на гостру вірусну патологію верхніх дихальних шляхів першими реагують

гуморальні компоненти, то їх зниження в даному випадку свідчатиме на користь хронічного запального процесу з виснаженням імунної системи, що описано Roux A. et al. [119]. На користь цього також свідчить те, що хворі НП порівняно із здоровими респондентами мали частіше у 2,32 рази ($p=0,032$) лейкоцитоз, у 1,85 рази ($p=0,005$) – дефіцит IgA, у 2,08 рази ($p=0,018$) – дефіцит IgM, у 2,53 рази ($p=0,009$) – дефіцит IgG. В той же час, при співставленні показників ІС до важкості НП, на перший план стають розбіжності у індексах клітинної ланки імунітету, що варіювали із класом летальних наслідків наступним чином: відсоткові ($p<0,0001$) та абсолютні ($p=0,039$) значення CD3, CD4, CD8 були нижчими у хворих з важким перебігом НП. Знайдена особливість власне і наштовхує на думку про вірусологічне підґрунтя імуносупресивних змін, що також знайшло відображення у працях Онофрійчук О. С. [34, 35], Соколоно М. О. та співавторів [43], Benedict C. A. et al [61], Goldeck D. et al [87].

Ось чому надалі наукове дослідження особливостей ІС у хворих НП проводилось з врахуванням наявності ЦМВІ-персистенції. Наступне виявило, що ЦМВІ-позитивні хворі НП відрізнялись від ЦМВІ-негативних статистично значуще нижчими у 1,16-1,26 рази середніми показниками CD4, CD8 ($p<0,0001$), CD22 ($p=0,032$), а їх зниження поглиблювалось відповідно збільшенню кількості анамнестичних антитіл ($p<0,05$), віку ($p=0,026$) і були характерні для респондентів обох статей. В контрольній групі, обстежені особи з ЦМВІ-персистенцією характеризувались вищими показниками ІС, аніж за її відсутності. Однак ці показники були нижчими у старших вікових категоріях.

При оцінці середніх значень показників імунограми у відповідності до шкали PORT нами виявлено статистично нижчі 1,34-1,41 рази рівень лімфоцитів ($p=0,006$), CD3, CD4 ($p<0,0001$), CD8 ($p=0,011$) при високих класах ризику летальних наслідків (III-IV) НП серед ЦМВІ-позитивних хворих. Також ЦМВІ-позитивні хворі НП відрізнялись від пацієнтів без персистенції

нижчими значеннями CD3, CD4, CD8 ($p < 0,05$) у 1,48-1,61 рази за наявності високого ступеня авідності.

Для узагальнення особливостей ІС серед хворих НП з та без ЦМВІ-персистенції та осіб контрольної групи ми класифікували пацієнтів за ознаками вираження імуносупресії. Для цього сформували наступні групи пацієнтів, які відрізнялись типами імунологічних зрушень. До групи «Тип А» увійшли пацієнти без імунологічних зрушень (21 хворий на НП, 18 практично здорових осіб). До групи «Тип В» увійшли 25 хворих НП та 20 практично здорових осіб, у яких діагностовано клітинний тип імуносупресії, (в імунограмах вони мали зрушення показників клітинного імунітету $> 30\%$, або співвідношення «клітинні розлади: гуморальні розлади» було як 2:1). До групи «Тип С» увійшли 23 хворих НП та 13 практично здорових осіб з гуморальним типом імуносупресії (зрушення у 2 і більше показниках секреторних імуноглобулінів або у співвідношенні з клітинним імунітетом 2:1). До групи «Тип D» (36 хворих НП та 10 практично здорових осіб) увійшли респонденти зі змішаним клітинно-гуморальним типом імуносупресії. Порушення ІС виявлено серед 80 % хворих з НП та 70,5 % практично здорових осіб ($p = 0,012$). ЦМВІ-позитивні хворі НП відрізнялись від хворих без вірусної персистенції вищими показниками поширеності В-типу (у 5,26 разів), С-типу (у 2,84 рази) та D-типу (у 33,3 рази) варіантів імуносупресії ($p < 0,0001$), які були характерні переважно для осіб з високим ступенем авідності ($\chi^2 = 31,572$; $p < 0,0001$).

Для оцінки клінічного перебігу НП ми використали стандартний діагностичний підхід, висвітлений в Наказі МОЗ України № 128 (2007) та державній клінічній настанові «Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія» (2014). При цьому враховували результати аналізу клінічних та функціональних ознак ураження легень, оцінюючи виразність клінічних симптомів захворювання в балах (кашель, його характер (продуктивний, непродуктивний) та виразність (тяжкість) – в балах аналогової шкали від 0 до 3, характер харкотиння, рівень задишки в балах за шкалою MRC

(Medical Research Scale) – від 0 до 5) та об'єктивні симптоми (фізикальні та лабораторні). Серед хворих на НП переважали у 3,37 рази особи з наявністю персистуючої ЦМВІ: II клас ризику визначався у 46,9 % обстежених та III-IV класи - 45,7 %; таких було в 1,41-3,66 рази більше, ніж серед хворих без персистенції. Крім того, серед пацієнтів з більш важким перебігом НП (III-IV класи) у 12,3 рази переважали хворі НП з ЦМВІ-персистенцією ($\chi^2=28,500$, $p<0,0001$).

ЦМВІ-позитивні хворі НП також відрізнялись в 1,46 рази ($p=0,002$) більшою площею ураження легень, в 1,42 рази – інтенсивнішим грудним болем ($p<0,0001$), в 1,62 рази – розпосюдженою крепітацією ($p=0,02$), в 1,58 рази – вираженішими вологими хрипами ($p=0,047$), що прямо пропорційно залежало від ЦМВІ-тривалості ($p<0,05$).

ЦМВІ-персистенція суттєво впливала на клінічні показники перебігу НП у осіб молодого віку. Так, задишка була в 1,46 рази ($p=0,004$), біль в грудній клітці – у 2,08 рази ($p<0,0001$) більш вираженими, порівняно із такими хворими на НП без ЦМВІ-персистенції.

Оцінюючи фізикальні дані хворих молодого віку за НП з різними типами імунологічних змін виявлені певні відмінності. Так, у пацієнтів з НП з клітинним типом імунологічних зрушень при наявності ЦМВІ порівняно із іншими підгрупами показники Sat O₂ були в 1,02-1,05 рази нижчими ($p=0,039$). Відходження мокроти гнійного характеру у 1,64 рази частіше спостерігалось у ЦМВІ-позитивних хворих із гуморальним типом імуносупресії ($p=0,002$), задишка була виразнішою в 1,18-1,20 рази у В та D імунологічних підгрупах ($p=0,016$), що свідчить про більш важкий в клінічному розумінні перебіг НП при наявності ЦМВІ серед таких пацієнтів. Пацієнти зі змішаним типом імуносупресії характеризувалися в 1,11-1,23 рази тривалішим терміном перебування у відділенні порівняно з ЦМВІ-позитивними хворими з моно-варіантами імунологічних змін та у 1,08 рази тривалішим терміном – порівняно із хворими без імунологічних змін, що може бути обумовлено взаємним обтяжуючим впливом НП та ЦМВІ на обидві ланки імунітету.

Оскільки існує безліч наукових даних щодо впливу факторів вродженого імунітету на перебіг НП, подальше наукове дослідження було спрямоване саме на особливості перебігу НП за носійства різних генотипових варіантів гену TLR4. В своїх працях науковці торкаються вивчення мутацій в системі передачі сигналу, мутації TLR4 [68]. Найбільше TLR4 вивчений при експресії до бактеріальних чинників [20]. Поліморфізм Asp299Gly TLR4 залучений в каскад реакцій при захворюваннях респіраторної системи [33], що найбільш яскраво виражено серед пацієнтів похилого віку [23, 111]. Тому вивчення впливу вродженого імунітету, а саме поліморфізму TLR4 +3725 G/C є актуальним, своєчасним та перспективним.

Електрофоретичне фракціонування фрагментів ДНК з лімфоцитів крові респондентів в агарозному гелі розподіляло зразки досліджуваної ДНК згідно генетичних комбінацій: G/C – гетерозигота, C/C – гомозигота, G/G – гомозигота. Серед хворих НП виявлено 74,3 % G/G-зразків, 22,9 % G/C-зразків та 2,9 % C/C-зразків. В контрольній групі – 88,5, 9,8 та 1,6 % відповідно. Наявність алелю С достовірно ($p=0,03$; $\chi^2=4,55$) підвищувала шанс захворювання на НП серед осіб молодого віку (OR=2,38, 95 % CI [1,05-5,36]), а генотипи G/C (OR=2,72, 95 % CI [1,04-7,08]) та C/C (OR=1,76, 95 % CI [0,18-17,35]) асоціювались з більш високим ризиком виникнення НП ($p=0,09$). Як серед хворих з G/C-генотипом ($p<0,05$), так і серед тих, що мали G/G-генотип, більшість мали позитивні маркери ЦМВІ-персистенції.

Пацієнти з НП - носії C/C генотипу мали вищі значенням глюкози крові в 1,48 рази ($p=0,028$), характеризувались вираженою лімфопенією в 1,50 рази ($p=0,046$), нижчим гемоглобіном крові у 1,17 рази ($p=0,046$) в них спостерігалось в 2 рази вища виразність гнійного харкотиння, аніж у пацієнтів з іншими генотипами ($p=0,017$), в 3,5 рази вища інтенсивність грудного болю, спостерігалася тенденція до більшої інтенсивності кашлю ($p=0,088$). Тому, ймовірно, носійство C/C-типу поліморфізму гену TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C, за нашою думкою, асоціюється з важчим у клінічному

розумінні перебігом НП у пацієнтів молодого віку, оскільки носії генотипу C/C на 2 дні довше перебували на стаціонарному лікуванні ($p=0,041$).

ЦМВІ-негативні пацієнти НП – носії C/C-генотипу достовірно ($p<0,05$) відрізнялись від хворих НП з іншими генотипами в 2,89 рази вищою виразністю гнійного харкотиння за кількістю, в 2,81 рази – вищою інтенсивністю грудного плеврального болю, в 2,63 рази більш поширеною крепітацією за площею ураження. ЦМВІ-позитивні хворі молодого віку з НП з C/C-генотипом достовірно ($p<0,05$) відрізнялись від хворих НП з іншими генотипами в 1,32 рази більшою виразністю плеврального болю. Серед хворих НП з G/G-генотипом ЦМВІ-позитивні пацієнти характеризувались в 1,57 рази більшим виділенням гнійного харкотиння, в 1,36 рази інтенсивнішим болем в грудній клітці при диханні та кашлі ($p<0,05$). У хворих НП за G/C-генотипу при ЦМВІ-позитивних результатах плевральний біль характеризувався в 2,56 рази більш інтенсивним характером ($p<0,05$). Серед хворих НП з C/C-генотипом гену TLR4 ЦМВІ-позитивні пацієнти відрізнялись від ЦМВІ-негативних хворих НП в 2,5 рази більшою інтенсивністю кашлю ($p<0,05$).

Серед хворих НП з G/G генотипом превалював у 1,24-1,99 рази клітинно-гуморальний тип імунологічних змін. За наявності C-алелю (в гетерозиготному G/C варіанті) частка таких хворих збільшується у 1,13 рази і складає 37,5 % ($p=0,049$; $\chi^2=7,867$). ЦМВІ-позитивні хворі НП частіше мають саме змішаний клітинно-гуморальний тип імунологічних порушень порівняно із хворими НП без ЦМВІ за наявності G/G генотипу (у 42,9 рази), при G/C генотипі (у 3,3 рази), при C/C генотипі (у 50 разів). При порівнянні ЦМВІ-позитивних хворих НП з різними генотипами було виявлено, що клітинний тип найчастіше зустрічався у носіїв C/C генотипу (50 %), що було у 1,83-2,84 рази вищим, ніж в G/C і G/G відповідно. Гуморальний тип зустрічався у 1,12-1,64 частіше серед G/C-носіїв з ЦМВІ-персистенцією.

Надалі дослідження ґрунтувалось на математичному прогнозуванні. Таким чином, було виявлено асоціацію ($p=0,03$; $\chi^2=4,80$) домінантної моделі успадкування генотипів G/C + C/C з підвищеним ризиком виникнення НП

(OR=2,67; 95 % CI [1,08 – 6,57]). ЦМВІ-персистенція негативно впливала на важкість перебігу НП (OR-12,33; 95% CI 12,33]), оскільки вона у 5,615 [OR 95 % CI 2,609-22,854] рази збільшувала ризик імунологічних змін.

При ізольованому дослідженні пацієнтів НП молодого віку з позитивними маркерами ЦМВІ-персистенції ми виявили, що носійство алелю С (у гетерозиготному варіанті) підвищувала у 5,28 [OR 95 % CI 1,54-18,08] рази ризик важкого перебігу НП ($p=0,01$; $\chi^2=9,14$), а хворі з домінантною моделлю успадкування G/C + C/C – у 3,34 рази [OR 95 % CI 1,12 – 9,99].

Таким чином, підсумовуючи викладення результатів, які присвячені дослідженню клініко-діагностичних особливостей та прогнозування перебігу НП у осіб молодого віку на тлі персистуючої ЦМВІ, можна підкреслити, що виявлені нами в процесі роботи клінічні, вірусологічні, серологічні, імунологічні та генетичні співвідношення свідчать про негативний вплив ЦМВІ-персистенції на клінічний перебіг НП у осіб молодого віку.

Виділення особливого фенотипу перебігу НП у осіб молодого віку на тлі персистуючої ЦМВІ є цілком виправданим, оскільки, з нашої точки зору, має значну практичну цінність – він дозволяє поглибити розуміння перебігу хвороби у пацієнтів молодого віку, хворих на НП шляхом виявлення ознак персистенції ЦМВ-інфекції, оцінки імунологічного статусу з її урахуванням, а проведене генетичне типування дає змогу спрогнозувати важкий в клінічному розумінні перебіг НП у молодих осіб та виключити негативні наслідки від цього захворювання шляхом подальшої корекції патологічно змінених імунних показників. Все вище означене дозволяє вирішити актуальне завдання сучасної медицини та інфектології – підвищити ефективність діагностики, прогнозування та рівень контролю над НП у осіб молодого віку.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на НП молодого віку частота персистенції ЦМВІ складає 76,2 %, та є в 1,37 рази ($p=0,003$) вищою порівняно зі здоровими особами. Серед ЦМВІ-позитивних пацієнтів з НП в 1,70 рази частіше виявляються особи з тривалою персистенцією (високою авідністю IgG CMV). Наявність ЦМВІ-персистенції характеризується більш високими класами важкості НП за шкалою PORT ($p<0,0001$), вищою в 10,5-14,9 рази кількістю хворих з II-IV класами ризику та позитивно корелює із ступенем важкості НП ($r=0,472$). Серед хворих з важким перебігом НП (III-IV класи ризику) в 1,04-4,78 рази частіше виявляються високоавідні IgG CMV ($p=0,001$).
2. Встановлено, що у пацієнтів молодого віку з НП за наявності CMV IgG в сироватці крові найчастіше діагностуються клітинний (20,0 %) та змішаний (33,3 %) типи імунологічних зрушень ($\chi^2=27,193$; $p<0,0001$) і висока авідність. З останньою асоційований більш важкий перебіг НП та зсуви імунологічних показників, в основі формування яких лежить зниження CD3 та CD4 в 1,24 рази ($p_1<0,0001$), CD8 – в 1,26 рази ($p_1<0,0001$) та CD22 ($p_1=0,032$) – у 1,16 рази ($p_1=0,032$).
3. Встановлено, що в осіб з НП молодого віку за наявності ЦМВІ-персистенції виразність основних клінічних симптомів (кашель, гнійне харкотиння, фебрилітет, задишка) є вірогідно в 1,01-1,83 рази інтенсивнішою та реєструється в 1,06-1,35 рази частіше у пацієнтів з помірною та високою авідністю IgG CMV.
4. Досліджено, що у носіїв G/G-генотипу гену TLR4 в молодому віці НП зустрічається в 3,9 рази частіше ($p<0,01$), а у носіїв G/C-генотипу гену TLR4 в 2,4 рази частіше ($p<0,05$) при наявності ЦМВІ-персистенції. При реєстрації G/G-генотипу гену TLR4 PORT II зустрічається в 3,50-13,99 рази, а при носійстві G/C та C/C варіантів генотипу гену TLR4 PORT III – в 6,0 рази частіше. Одним із можливих пояснень більш важкого перебігу НП при

носіїстві є G/C та C/C варіантів гену TLR4 є те, що у них частіше реєструються імунні порушення клітинного та клітинно-гуморального характеру.

5. Згідно розрахунку шансів вірогідність виникнення НП III-IV класів ризику летальних наслідків за шкалою PORT при ЦМВІ-персистенції зростає в 12,33 [95 % СІ 1,748-22,783] рази ($p < 0,05$). Можливою передумовою цього є розвиток у таких пацієнтів у 5,615 [95 % СІ 2,609-22,854] рази частіше імуносупресії порівняно із хворими без ЦМВІ-персистенції ($p < 0,05$). При цьому носійство алелю С варіантів гену TLR4 супроводжується підвищенням ризику летальних наслідків в 1,517 [95 % СІ 0,536-4,293] рази ($p < 0,05$) за наявної ЦМВІ-персистенції. Успадкування алелю С асоціюється з клітинним та клітинно-гуморальним типами імунологічних зрушень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення ефективності діагностики і прогнозування розвитку важкого перебігу НП III-IV класів ризику летальних наслідків за шкалою PORT у осіб молодого віку рекомендується в перелік обстежень включати дослідження на ЦМВІ-персистенцію (CMV IgG в сироватці крові) та визначення її авідності.
2. Для підвищення прогнозування імунних зсувів при НП у хворих молодого віку і наявній ЦМВІ-персистенції рекомендується визначення поліморфного варіанту гену TLR4 з мононуклеотидною заміною +3725 G/C, тому що з носійством алелю С пов'язано наявність найбільш прогностично несприятливих клітинного та клітинно-гуморального варіантів імунітету і більш важкий перебіг НП.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е., Волосовец А. П., Юлиш Е. И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR / *Здоровье ребенка*, 2012. №5. С. 116-121.
2. Ахматова Н. К., Киселевский М. В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противoinфекционный / М: *Практическая медицина*. 2008. 255 с.
3. Бобрук С. В. Клинико–имунологические особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе / *Науковий огляд*. 2014. Т. 2. №. 1-1. С. 112-117.
4. Бюль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации /Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Пер. с нем. Санкт-Петербург: ООО «ДиаСофтЮП. 2002. 608 с.
5. Васнева Ж. П., Беляева Л. В. Особенности общего и герпес-специфического иммунитета у детей с ВИДС / *Клиническая лабораторная диагностика*, 2009. №4. С. 32-35 . ISSN 0869-2084.
6. Влияние лигандов Toll-подобных рецепторов (TLR) на выработку *in vitro* провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови здоровых людей и больных с общей вариабельной иммунологической недостаточностью / Л. В. Ковальчук, и соавт.; *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2007. №1. С. 38-42. ISSN 0372-9311.
7. Дзюблик Я. О. Наукове обґрунтування та ефективність застосування алгоритму етіологічної діагностики негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів / *Укр. хіміотерапевт. журн.*, 2013. № 3–4 (30). С. 3–6.
8. Дзюблик Я. О., Слесаренко О. П. Оптимізація антимікробної хіміотерапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології / *Укр. пульмонол. журн.*, 2013. № 4. С. 19–25.

9. Демчук А. В. Оцінка прямих медичних витрат на лікування негоспітальної пневмонії на тлі супутньої хронічної патології / *Вісник морфології*, 2016. № 22 (1). С. 110-113.
10. Дубковська М. В. Аналіз факторів, пов'язаних з тяжкістю перебігу вродженої цитомегаловірусної інфекції / *Перинатологія та педіатрія*, 2011. № 1. С. 116-120.
11. Иванова Л. А. Клинико-иммунологические особенности течения острых респираторных заболеваний на фоне цитомегаловирусной инфекции у часто и длительно болеющих детей раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Нац. мед. университет им. М.Горького. Донецк, 2007. 215 с.
12. Запорожан В. М., Дубковська М. В. Аналіз частоти поліморфних алелів гена конексину 26 у дітей з порушеннями психомоторного розвитку та слуху з різним ступенем навантаження цитомегаловірусом / *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 2011. Т. 73, № 5. С. 86-88.
13. Евстигнеев И. В. Спектр легочной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от степени иммуносупрессии / *Журнал «Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология»*, 2011. №3. С. 61-70.
14. Інфекційні хвороби: підручник / За ред. О.А. Голубовської. К.: ВСВ «Медицина», 2012. 728с.
15. Инфекционные болезни. Фармакотерапия / под. ред. д.мед.н., профессора Л. В. Мороз. Справочник врача-инфекциониста. К.: ООО «Доктор-Медиа». 2011. 442 с.
16. Исследование экспрессии генов TLR-kB, ФНО α в клетках слизистой цервикального канала беременных с герпесвирусной инфекцией / О. А. Ганковская, и соавт.; *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2009. № 2. С. 61-64. ISSN 0372-9311.
17. Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека / *Укр. мед. часопис*, 2012. 5 (91) – IX/X. С. 94 – 106.

18. Кистенева Л. Б. Особенности цитокинового статуса у детей с латентной и персистирующей формами цитомегаловирусной инфекции / *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2009. Т. 54, № 4. С. 64-68.
19. Ковалева Н. Э., Бахлыкова Н. Ю., Базарный В. В. Оценка противовирусного иммунитета у беременных женщин с микстинфекцией (ВИЧ+ЦМВ), проживающих в Сургуте / *Клиническая лабораторная диагностика*, 2009. № 7. С. 35-37. ISSN 0869-2084.
20. Коровкина Е. С., Кажарова С. В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы / *Инфекция и иммунитет*, 2016. Т. 6. №. 2. С. 109-116.
21. Коровкина Е. С., Костиков М. П., Кажарова С. В. Возможности использования иммуномодуляторов в комплексной терапии внебольничных пневмоний / *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2017. №. 4. С. 101-111.
22. Кравченко Л. В., Афонин А. А. Особенности цитокинового статуса у детей первых месяцев жизни с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией / *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*, 2011. Т. 90. № 1. С. 39-43.
23. Кудряшева И. А. Клинико-патогенетическое значение исследований иммуноцитокинового статуса при внебольничной пневмонии на фоне герпесвирусных инфекций у пожилых: автореф дисс. ... д. мед. наук. - СПб., 2009. 17 с.
24. Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник. / Под редакцией академика РАМН, д.м.н, проф. В.И. Покровского, д.б.н., проф. М. Г. Твороговой, к.м.н. Г. А. Шипулина. М.: Издательство БИНОМ, 2014. С. 113-119.
25. Мельник А. А. Клинические лабораторные тесты для практической медицины, их интерпретация / К.: Книга-плюс. 2011. 288 с.
26. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В. Особливості клінічного перебігу цитомегаловірусної інфекції за даними

- власних спостережень / *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 2015. №. 25. С. 117-122.
27. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В. Поширеність та особливості персистенції цитомегаловірусної інфекції при негоспітальній пневмонії / *Вісник морфології*, 2015. №. 21(2). С. 404-407.
28. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В., Бондарчук О. Б. Характеристика параметрів імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією: особливості впливу персистуючої цитомегаловірусної інфекції / *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2015. №. 19 (2). С. 423-428.
29. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В., Дудник В. М. Імунореактивність хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку при цитомегаловірусній персистенції / *Запорожский медицинский журнал*, 2018. № 6. С. 768-774. Режим доступу : DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146575.
30. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Київ: ТОВ «Велес», 2007. 148 с.
31. Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія / Ю. І. Фещенко та ін.; Методичний посібник. Київ. 2013. 122с.
32. Незгода І. І., Онофрійчук О.С., Щур В. В. Перинатальні та клініко-епідеміологічні аспекти цитомегаловірусної інфекції / *Перинатологія та педіатрія*, 2011. № 2. С. 16-18.
33. Однонуклеотидные полиморфизмы TLR-2, TLR-3, TLR-4 и восприимчивость к воспалительным заболеваниям дыхательных путей / Прийменко И. О. та ін...; *Запорожский медицинский журнал*, 2018. №. 5. С. 640-645.

34. Онофрійчук О. С. Особливості клінічного перебігу та імунологічного статусу у дітей з герпетичною інфекцією / *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2013. № 17 (2). С. 358-362.
35. Онофрійчук О. С., Янковська О. Е. Клініко-імунологічні особливості герпетичних інфекцій у дітей / *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 2014. № 3 (72). С. 31-34.
36. Приймак С. Г., Приймак К. В., Шевчишин М. О. Перинатальні та клініко-епідеміологічні аспекти цитомегаловірусної інфекції / *Медичний форум*, 2018. №13 (13). С. 89-91.
37. Прилуцький О. С., Лесніченко Д. О., Сергієнко А. С. Індукція окремих цитокінів та інтерферонів антигенами різних збудників / *Лабораторна діагностика : Наук.-практ. журн.*, 2007. № 3. С. 24-27.
38. Прогностическое значение экспрессии генов молекул врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и HBD1) при невынашивании беременности / И. В. Бахарев и соавт.; *Лечащий Врач*, 2012. № 9. С. 84-89.
39. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР — Медиа. 2009. 960 с. (Серия «Национальные руководства»).
40. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. В.М. Семенова. М.: ООО «Медицинское информационное агенство». 2009. 752 с.
41. Синхронная детекция серологических маркёров основных герпесвирусных инфекций человека / Марданлы С. Г. и др. ; *Клиническая лабораторная диагностика*, 2018. Т. 63. №. 1. С. 35-40.
42. Состояние иммунитета при различном течении цитомегаловирусной инфекции у детей, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями / Е.И. Юлиш и соавт.; *Журнал «Здоровье ребенка»*, 2008. 5(14). С. 24-29.
43. Соколенко М. О., Москалюк В. Д., Соколенко А. А. Вплив герпесвірусів на імунний статус пацієнтів, неінфікованих ВІЛ-інфекцією / *Буковинський медичний вісник*, 2016. Т.20 №1 (77). С. 161-165.

44. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. Ю М. Мостового. 24-те вид., змін. та доповн. Київ : ДЗК, 2018. 792 с.
45. Тодоріко Л. Д. Пневмонії: сучасний погляд на стару проблему з позиції реалій сьогодення / Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 2016. № 1. 2016. С.6-9.
46. Ходак Л. А., Мушенко Л. В., Ржевская О. А. Современные подходы к диагностике и лечению больных герпес-вирусными инфекциями / *Международный медицинский журнал*, 2005. №2. С. 124-127.
47. Цитомегаловірусна інфекція у дітей: труднощі діагностики / Виговська О. В. та ін. // *Актуальна інфектологія*. 2019. Т. 7. №. 2. С. 27-31.
48. Чернышева Л. И. Цитомегаловирусная инфекция (лекция) / *Сучасні інфекції*, 1999. №. 3. С. 71-79.
49. Чічірельо-Константинович К. Д. Вплив цитомегаловірусної персистенції на перебіг негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку: акцент на імунологічну реактивність / Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2017». Вінниця, 2017. С. 367.
50. Чічірельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Цитомегаловірусна інфекція як індуктор імунно- клітинної недостатності серед хворих на негоспітальну пневмонію / Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленум ГО “Всеукраїнська асоціація інфекціоністів” Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи, 3-4 жовтня 2019 року, м. Кропивницький. – Тернопіль: Укрмедкнига. 2019. С. 176-177.
51. Чічірельо-Константинович К. Д. Перебіг негоспітальної пневмонії в умовах цитомегаловірусної персистенції: акцент на генетичні предиктори (стендова доповідь) / *Актуальна інфектологія*, 2019. 7 (2), С. 82

52. Чічирельо-Константинович К. Д. Поліморфізм TLR4 +3725G/C як предиктор важкості перебігу не госпітальної пневмонії у пацієнтів молодого віку за цитомегаловірусної персистенції / Матеріали XV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018», 18-20 квітня 2018 року, м. Вінниця. – Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. 2018. С. 333.
53. Чічирельо-Константинович К. Д. Особливості імунологічного статусу у хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку за наявності цитомегаловірусної персистенції / Тези терапевтичної конференції молодих вчених ВНМУ імені М. І. Пирогова клініки МКЛ № 1 м. Вінниці. Вінниця, 2017. С. 11-12.
54. Чічирельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії при верифікованій персистенції цитомегаловірусної інфекції за даними власних спостережень / International Scientific and Practical Conference World science. ROST, 2017. Т. 2. №. 9. С. 47-53.
55. Чічирельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В., Демчук А. В. Імунологічні аспекти цитомегаловірусної персистенції при негоспітальній пневмонії у хворих молодого віку / *Медичні перспективи*, 2018. 23(1-1). С. 141-145.
56. Чичирельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Роль цитомегаловірусної інфекції в формуванні клітинно-гуморального дисбаланса у больних негоспітальної пневмонією молодого віку / *Український пульмонологічний журнал*, 2018. № 3 (додаток). С. 98-99.
57. A composite of functional status and pneumonia severity index improves the prediction of pneumonia mortality in older patients/ Sanz F. et al.; *Journal of general internal medicine*, 2018. Т. 33. №. 4. С. 437-444.
58. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections / L.Bao et al.; *J. Immunother.*, 35 (3). 2012. P. 293-298.

59. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus Infection. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book®: 2015 Report Of The Committee on Infectious Diseases. external icon American Academy of Pediatrics, 2015. P. 317-322.
60. Aliberti, S., Chalmers, J. D., & Pletz, M. W. (Eds.). Community-Acquired Pneumonia: European Respiratory Monograph. 2014. (Vol. 63). European Respiratory Society. 299 p.
61. Benedict C. A., Arens R., Loewendorf A., Janssen Edith M. Modulation of T-Cell Mediated Immunity by Cytomegalovirus / Control of Innate and Adaptive Immune Responses during Infectious Diseases. – Springer, New York, NY. 2012. P. 121-139.
62. Biron K. K. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases / *Antiviral Res.*, 2006. Vol. 71. P. 154–163.
63. Bobruk S. V. The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis / *Journal of Education, Health and Sport*, 2017. v. 7, n. 3, P. 576-585.
64. Britt W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease / *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2008. Vol. 325. P. 417–470.
65. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 / W. S. Lim et al.; *Thorax*, 2009. Vol. 64 (Suppl III). 55 p.
66. Cannon M. J., Schmid D. S., Hyde T. B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection / *Reviews in medical virology*, 2010. T. 20. №. 4. C. 202-213.
67. Carbone J. The immunology of posttransplant CMV infection: potential effect of CMV immunoglobulins on distinct components of the immune response to CMV / *Transplantation*, 2016. Vol. 100. №. Suppl 3. P. S11.

68. Casanova J. L., Abel L., Quintana-Murci, L. Human TLRs and IL-1Rs in host defense: Natural insights from evolutionary, epidemiological, and clinical genetics / *Annu. Rev. Immunol.*, 2011. Vol. 29. P. 447-491.
69. Characterization of Cytomegalovirus Lung Infection in Non-HIV Infected Children / S. M. Restrepo-Gualteros et al.; *Viruses*, 2014. Vol. 6. P. 2038-2051.
70. Chiche L., Forel J. M., Papazian L. The role of viruses in nosocomial pneumonia / *Curr Opin Infect Dis*, 2011. 24. P. 152–156.
71. Chichirelo-Konstantinovich K., Konstantynovych T., Moroz L. Peculiarities of Immune Status among Young Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) during Cytomegaloviral Persistence (CMVP) / *European Respiratory Journal*, 2017. 50 (suppl 61). PA987.
72. Chichirelo-Konstantynovych K. Assessment of the clinical course of community acquired pneumonia in young patients, taking into account the CMV-persistence and its severity / *Journal Of Education, Health And Sport*, 2020. 10(1). P. 31-41.
73. Chichirelo-Konstantynovych K. Community-acquired pneumonia associated with cytomegalovirus persistence: prevalence and peculiarities of clinical course / *Zaporozhye Medical Journal*, 2018. N 3. P. 366-370.
74. Chichirelo-Konstantynovych, K.D. Cytomegaloviral persistence is a pathogenetic base for immunodeficiency among young population with community-acquired pneumonia / Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 25-26 травня 2017 р. / Редкол.: М. Д. Чемич, В. В. Ільїна, Л. В. Мороз та ін. - Суми : СумДУ. 2017. P. 299-300.
75. Chichirelo-Konstantynovych K., Konstantynovych T., Moroz L. Community-acquired pneumonia (CAP) with cytomegaloviral (CMV) persistence at young adults: prevalence and reciprocal burdening / *European Respiratory Journal*, 2018. 52 (suppl 62). PA2624.
76. Chichirelo-Konstantynovych K, Moroz L., Konstantynovych T. The predictive role of TLR4+ 3725 G/C polymorphism in community-acquired pneumonia (CAP)

- severity course among young respondents with cytomegaloviral persistence (CMVP) / *European Respiratory Journal*, 2018. 52 (suppl 62). PA4226.
77. Chichirelo-Konstantynovych K., Konstantynovych T., & Moroz L. Pneumonia severity index (PSI) at young patients and toll-like receptor 4 (TLR4) polymorphism interconnections: new diagnostic approach / *European Respiratory Journal*, 2019. 54 (suppl 63) : PA2342.
78. Chichirelo-Konstantynovych K., Moroz L., & Konstantynovych T. Immunity status of community acquired pneumonia (CAP) young patients according concomitant cytomegalovirus persistence (CMVP) / *European Respiratory Journal*, 2019. 54 (suppl 63): PA2376.
79. CMV Pneumonia in HIV-Infected Ventilated Infants / P. Goussard et al.; *Pediat Pulmonol*, 2010. 45(7). P. 650-655.
80. Cunha B. A. Cytomegalovirus Pneumonia: Community Acquired Pneumonia in Immunocompetent Hosts / *Infectious Disease Clinics of North America*, 2010. Vol. 24 (1). P. 147.
81. Cunha B. A., Pherez F., Walls N. Severe cytomegalovirus (CMV) community acquired pneumonia (CAP) in a nonimmunocompromised host / *Heart & Lung*, 2009. № 38. P. 243–248.
82. Cytomegalovirus Enhances Macrophage TLR Expression and MyD88-Mediated Signal Transduction To Potentiate Inducible Inflammatory Responses / P. D. Smith et al.; *J Immunol*, 2014. Vol. 193. P. 5604-5612.
83. Cytomegalovirus surveillance protocol for Ontario hospitals / OHA/OMA Communicable disease surveillance protocol. May, 2013. P. 1-10. [https://www.oha.com/Documents/Cytomegalovirus%20\(May%202019\).pdf](https://www.oha.com/Documents/Cytomegalovirus%20(May%202019).pdf)
84. Diagnostic test accuracy of antigenemia assay for polymerase chain reaction proven cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis / Eguchi H. et al.; *Clinical Microbiology and Infection*, 2017. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X17302690>.

85. Demchuk H., Mostovoy Y. Dynamic of adherence to guidelines for antibiotic therapy of community-acquired pneumonia (CAP) / *European Respiratory Journal*, 2013. 42 (Suppl 57). P2734.
86. Downing M., Johnstone J. Community-acquired Pneumonia / *Evidence-Based Infectious Diseases*, 2018. P. 73-80.
87. Genetic influence on the peripheral blood CD4+ T-cell differentiation status in CMV infection / Goldeck D. et al.; *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 2016. Vol. 71. №. 12. C. 1537-1543.
88. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections — Full version / M. Woodhead [et al.]: Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2011. Vol. 17 (Suppl. 6). P. 1-59.
89. Heininger A., Hamprecht K. How cytomegalovirus reactivation could cause pulmonary pathology in septic hosts / *Crit Care Med*, 2006. 34. P. 929–930.
90. Herpetic tracheitis and polybacterial pneumonia in an immunocompetent young man: is herpes tracheitis involved in the pathogenesis of bacterial pneumonia? / A. Alvarez-Uria et al.; *J Clin Virol.*, 2008. Feb, 41 (2). P. 164-165.
91. Infections in Oxfordshire research database (IORD). Increasing burden of community-acquired pneumonia leading to hospitalization, 1998-2014 / T. P. Quan et al.; *Thorax*, 2016 Jun; 71 (6). P. 535-542.
92. Intensity of the Humoral Response to Cytomegalovirus Is Associated with the Phenotypic and Functional Status of the Immune System / R. Alonso Arias et al.; *Journal of Virology*, 2013. Vol. 87. № 8. P. 4486–4495.
93. Kalil A. C., Florescu D. F. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit / *Crit. Care Med.*, 2009. 37. P. 2350–2358.
94. Kawai T., Akira S. Toll-like Receptors and Their Crosstalk with Other Innate Receptors in Infection and Immunity / *Immunity*, 2011. Vol. 34. P. 637-650.

95. Low-dose valaciclovir and cytomegalovirus immunoglobulin to prevent cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients / N. D. Toussaint et al.; *Nephrology (Carlton)*. 16(1). 2011. P. 113–117.
96. Monitoring human cytomegalovirus infection with nested PCR: comparison of positive rates in plasma and leukocytes and with quantitative PCR / S. Zhang et al.; *Virol J.*, 2010. P. 7-73.
97. Moroz L. V., Chichirelo-Konstantynovych K. D., Konstantynovych T. V., Dudnik V. M. Prognostic influence of toll-like receptor 4 gene polymorphism into community-acquired pneumonia course among young patients with cytomegalovirus persistence / *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 2018. 36(4). P. 319-325.
98. New aspects in the management of pneumonia / E. Prina [et al.] ; *Critical Care*, 2016. Vol. 20. P. 267. DOI 10.1186/s13054-016-1442-y
99. NICE Guideline 191: Pneumonia: Diagnosis and management of community- and hospital acquired pneumonia in adults. Published: 3 December 2014. nice.org.uk/guidance/cg191
100. Nie N. H., Bent D. H., Hadlai Hull C. SPSS statistical package for the social sciences / SPSS statistical package for the social sciences. McGraw-Hill. 1970. 61 p.
101. Palasanthiran P., Starr M., Jones C. Management of Perinatal Infections / Australian Society for Infectious Diseases. 2014. P. 6-10.
102. Pardieck I. N., Beyrend, G. Redeker, A. Arens R. Cytomegalovirus infection and progressive differentiation of effector-memory T cells / *F1000Research*, 2018. Vol. 7. P. 1-8.
103. Prince H. E, Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy / *Clin Vaccine Immunol*, 2014. Vol. 21. P. 1377–1384.
104. Reeves M, Sinclair J. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation / *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2008. № 325. P. 297–313.

105. Relationship between toll-like receptor 2 Arg677Trp and Arg753Gln and toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphisms and cytomegalovirus infection / A. Jablonska et al.; *Int J Infect Dis*, 2014. № 25. P. 11–15.
106. Responses of Dendritic Cells to TLR-4 Stimulation Are Maintained in the Elderly and Resist the Effects of CMV Infection Seen in the Young / N. Janssen et al.; *Journals of Gerontology: Biological sciences*, 2016. Vol. 71. No. 9. P. 1117-1123.
107. Rudan I., Tomaskovic L., Boschi-Pinto C., & Campbell. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004.82. P. 895-903.
108. Saletinger R., Poljak P., Strle F. Presence of human cytomegalovirus DNA in blood of patients with community-acquired pneumonia / *Clinical Microbiology and Infection*, 2015. Volume 21 Number 1. P. 97-102.
109. Severe community-acquired pneumonia: timely management measures in the first 24 hours / J. Phua et al.; *Crit. Care*, 2016. Vol. 20. P. 237.
110. Sezgin E., An P., Winkler C. A. Host Genetics of Cytomegalovirus (CMV) pathogenesis / *Frontiers in Genetics*, 2019. Vol. 10. P. 616.
111. Severe Pneumonia Mortality in Elderly Patients Is Associated With Downregulation of Toll-like Receptors 2 and 4 on Monocytes / L.X. Tang et al.; *American Journal of Medical Science*, 2014. Vol. 347 (1). P. 34-41.
112. Symchuk A., Soloviov S., Dzyublyk I. Decision support system for the choice of diagnostic strategy in the laboratory management of respiratory viral infections / *Respirology*, 2015. Vol. 20.
113. Tijssen P. Practice and theory of enzyme immunoassays / Amsterdam; New York: Elsevier ; New York, USA : Sole distributors for the USA and Canada. Elsevier Science Pub. Co., 1985. 502 p.
114. Toll-like receptor 4 is involved in the cell cycle modulation and required for effective human cytomegalovirus infection in THP-1 macrophages / M. C. Arcangeletti et l.; *Virology*, 2013. Vol. 440. P. 19–30.

115. Universal screening with use of immunoglobulin G avidity for congenital cytomegalovirus infection. / Tanimura K. et al. ; *Clinical Infectious Diseases*, 2017. Vol. 65. №. 10. p. 1652-1658.
116. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Bestall J. C. et al.; *Thorax*, 1999. Vol. 54. №. 7. P. 581-586.
117. Viral aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Ukraine / Symchuk A. et al.; *Respirology*, 2014. Vol. 19.
118. Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia / G. Voiriot et al.; *Crit. Care*, 2016. Vol. 20. P. 375. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1517-9> PMID: 27852281.
119. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults / A. Roux [et al.]. *Chest*, 2004. Vol. 125. P. 1343–1351.
120. Welten S. P. M., Redeker A., Toes R. E. M., Arens R. Viral Persistence Induces Antibody Inflation without Altering Antibody Avidity / *Journal of Virology*, 2016. Vol. 90. № 9. P. 4402-4411.
121. World Health Organization. The Top 10 Causes of Death. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>. [Last accessed on 2018 Jul 09].

Додаток А

**КАРТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМ НЕГОСПІТАЛЬНОЮ
ПНЕВМОНІЄЮ, ЯКИЙ ПРИЙМАЄ УЧАСТЬ У КЛІНІЧНОМУ
ДОСЛІДЖЕННІ**

№ історії хвороби

III _____

Дата госпіталізації « ____ » _____ 20__ р.

Дата виписки « ____ » _____ 20__ р.

Проведено днів _____

Дата народження « ____ » _____ 19__ р. Повних років _____

Стать - ЧОЛ., ЖІН.

Анамнез (супутні хронічні та гострі захворювання)

Бронхоектази _____

ХОЗЛ _____

Бронхіальна астма _____

Рак легень _____

Муковісцидоз _____

Активний або можливий туберкульоз _____

Емпієма плеври _____

Госпіталізація протягом 90 днів до початку захворювання _____

Перебування у закладі тривалого догляду протягом 30 днів _____

Постантибіотичний коліт _____

Система органів	Діагноз	Дата початку	Дата закінчення
Голова, шия			
Очі, вуха, ніс, горло			
Бронхи та легені			
Серце та судини			
ШКТ			
Сечовивідна система			
Кістки та м'язи			
Шкіра			
Нервова система			
Ендокринні органи та обмін речовин			
Кров та лімфа			
Алергія, в т. ч. на антибіотики та противірусні препарати			

Наркотична залежність, психіатрична патологія			
Онкологічні захворювання			

Куріння _____ . Кількість років куріння _____ .
 Кількість цигарок на добу _____ . Продовжує курити _____ . Якщо
 ні, коли припинив _____ р.
 Анамнез _____ перенесених _____ вірусних
 інфекцій _____

Дата початку захворювання « ___ » _____ 20 _____ р.

Причина початку захворювання _____

Лікування, яке отримував хворий до включення у дослідження (7 днів):

Чи вживав антибіотики протягом останніх 30
 днів? _____

Дата обстеження « ___ » _____ 20 _____ р. _____ :

Симптоми пневмонії:

Біль в грудній клітці: відсутній _____, легкий _____, помірний _____,
 сильний _____

Задихка: відсутня _____, легка _____, помірна _____, сильна _____

Кашель: відсутній _____, легкий _____, помірний _____, сильний _____

Виділення харкотиння: відсутнє _____, незначне _____, помірне _____,
 значне _____

Характер харкотиння: слизове _____ гнійно-слизове _____ гнійне _____
 геморагічне _____ гнилісне _____ інше _____

Ціаноз _____

Огляд грудної клітки _____

Притуплення (тупий) перкуторного вуку _____

Аускультативні дані _____

ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА

Зріст _____ см., Вага тіла _____ кг

Показники життєдіяльності через 5 хв відпочинку

АТ (на неробочій _____ руці) _____ мм рт. ст. пульс ____ хв., ЧД ____ хв.
Sat O₂ _____ %

Найвища t тіла протягом дня у підпахвинній ділянці _____, в ротовій порожнині _____

Огляд за системами органів

Загальний стан _____

Порушення свідомості _____

Шкіра, слизові _____

Лімфовузли _____

Очі, голова, вуха, ніс, горло _____

Серцево-судинна система _____

ШКТ _____

Нервова система _____

Кістково-м'язева система _____

Інші: _____

Рентгенографія ОГК _____, комп'ютерна томографія ОГК _____

« ____ » _____ 20 ____ р. ____ :

Проекції фас _____ бокова _____

Інфільтрація _____

часток легенів, _____

Плевральний ексудат _____, його локалізація _____

Чи була зроблена рентгенографія до вступу у дослідження? _____.

Діагноз:

Основний:

Ускладнення:

Супутній:

Запис ЕКГ у 12 відведеннях

Бактеріологічне дослідження матеріалу з ротоглотки ТАК НІ.

з носоглотки ТАК НІ.

Взяття крові на бактеріологічний посів: _____

Чи виявлено ріст мікроорганізмів у зразках крові? _____

Взяття харкотиння для культурального дослідження _____

Бактеріоскопічне дослідження харкотиння за Грамом ТАК НІ

Дослідження плевральної рідини

Бактеріоскопічне дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу _____
ТАК НІ

Цитологічне дослідження матеріалу ТАК/НІ (з носоглотки,
Гематологічний аналіз

крові

Біохімічний

аналіз

крові

Взяття крові для імунологічних лабораторних досліджень

Взяття крові для вірусологічних досліджень

Шкала PORT

Вік (повних років)	балів
Жінки	-10 балів
Онкопатологія	+30 балів
Захворювання печінки	+20 балів
Застійна серцева недостатність	+10 балів
Цереброваскулярні захворювання	+10 балів
Захворювання нирок	+10 балів
Порушення свідомості	+20 балів
ЧД ≥ 30 за хв	+20 балів
Систолічний тиск < 90 мм рт.ст.	+20 балів
Температура $< 35^{\circ}\text{C} \geq 40^{\circ}\text{C}$	+15 балів
Пульс ≥ 125 за хв	+10 балів
pH < 7.35	+30 балів
Азот сечовини крові ≥ 30 мг/дл (11 мкмоль/л)	+20 балів
Натрій крові < 130 ммоль/л	+20 балів
Глюкоза крові ≥ 14 ммоль/л	+10 балів
Гематокрит $< 30\%$	+10 балів
Парціальний тиск O_2	

артеріальної крові < 60 мм рт. ст.

або сатурація O₂ < 90%

+10 балів

Ексудативний плеврит

+10 балів

Сума

Визначення класу ризику:

I	0-50 балів
II	51-70 балів
III	71-90 балів
IV	91-130 балів
V	> 131 балів

Клас ризику за шкалою PORT _____

Лікування : Режим _____ . Стіл _____

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Додаток Б

Шкала оцінки задишки (Medical Research Council scale)

Умови виникнення задишки	Кількість балів
У мене задишка відсутня навіть за енергійних фізичних вправ	0
У мене з'являється задишка лише за енергійних фізичних вправ	1
У мене з'являється задишка у разі швидкої ходи або при підйомі вгору	2
Внаслідок задишки я ходжу повільніше інших людей мого віку або мені потрібно зупинятися, щоб відпочити, у разі ходи звичним темпом по рівній місцевості	3
Я зупиняюся, щоб відпочити, коли пройду 100 метрів або після кількох хвилин ходи по рівній місцевості	4
Внаслідок задишки я змушений залишатися вдома або задишка виникає, коли я вдягаюся або роздягаюся	5

Додаток В

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В. Особливості клінічного перебігу цитомегаловірусної інфекції за даними власних спостережень / *Biomedical and biosocial anthropology*, 2015. № 25. С. 117-122. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).
2. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В. Поширеність та особливості персистенції цитомегаловірусної інфекції при негоспітальній пневмонії / *Вісник морфології*, 2015. №. 21(2). С. 404-407. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).
3. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В., Бондарчук О. Б. Характеристика параметрів імунологічного статусу хворих негоспітальною пневмонією: особливості впливу персистуючої цитомегаловірусної інфекції / *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2015. №. 19, № 2. С. 423-428. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, аналіз отриманих результатів).
4. Чічірельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В., Демчук А. В. Імунологічні аспекти цитомегаловірусної персистенції при негоспітальній пневмонії у хворих молодого віку / *Медичні перспективи*, 2018. 23(1-1). С. 141-145. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, формулювання висновків).
5. Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В., Дудник В. М. Імунореактивність хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку при цитомегаловірусній персистенції / *Запорожський*

медичинский журнал, 2018. N 6. С. 768-774. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).

6. Chichirelo-Konstantynovych K. Community-acquired pneumonia associated with cytomegalovirus persistence: prevalence and peculiarities of clinical course / *Zaporozhye Medical Journal*, 2018. N 3. P. 366-370.

7. Moroz L. V., Chichirelo-Konstantynovych K. D., Konstantynovych T. V., Dudnik V. M. Prognostic influence of toll-like receptor 4 gene polymorphism into community-acquired pneumonia course among young patients with cytomegalovirus persistence / *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 2018. 36(4). P. 319-325. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).

8. Chichirelo-Konstantynovych K. Assessment of the clinical course of community acquired pneumonia in young patients, taking into account the CMV-persistence and its severity / *Journal Of Education, Health And Sport*, 2020. 10(1). P. 31-41.

9. Чічірельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії при верифікованій персистенції цитомегаловірусної інфекції за даними власних спостережень / III International Scientific and Practical Conference “New opportunities in the World Science” (August 31, 2017, Abu-Dhabi, UAE). *World Science*, 2015. № 9 (25), Vol. 2. P. 47-53. (Здобувачу належить аналіз літературних джерел, участь у проведенні наукових досліджень, аналіз отриманих результатів, участь у формулюванні висновків).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Чічірельо-Константинович К. Д. Особливості імунологічного статусу у хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку за наявності цитомегаловірусної персистенції / Тези терапевтичної конференції молодих вчених ВНМУ імені М. І. Пирогова клініки МКЛ № 1 м. Вінниці. Вінниця, 2017. С. 11-12.

11. Чічірельо-Константинович К. Д. Вплив цитомегаловірусної персистенції на перебіг негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку: акцент на імунологічну реактивність / Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2017». Вінниця, 2017. С. 367.
12. Chichirello-Konstantinovich K., Konstantynovych T., Moroz L. Peculiarities of Immune Status among Young Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) during Cytomegaloviral Persistence (CMVP) / *European Respiratory Journal*, 2017. 50 (suppl 61). PA987. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).
13. Chichirelo-Konstantynovych K., Konstantynovych T., Moroz L. Community-acquired pneumonia (CAP) with cytomegaloviral (CMV) persistence at young adults: prevalence and reciprocal burdening / *European Respiratory journal*, 2018. 52 (suppl 62). PA2624. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).
14. Chichirelo-Konstantynovych K., Moroz L., Konstantynovych T. Immunity status of community acquired pneumonia (CAP) young patients according concomitant cytomegalovirus persistence (CMVP) / *European Respiratory Journal*, 2019. 54 (suppl 63): PA2376. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).
15. Chichirelo-Konstantynovych K., Moroz L., Konstantynovych T. The predictive role of TLR4 +3725 G/C polymorphism in community-acquired pneumonia (CAP) with cytomegaloviral (CMV) persistence at young adults: prevalence and reciprocal burdening / *European Respiratory Journal*, 2018. 54 (suppl 63): PA2376. (Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).
16. Chichirelo-Konstantynovych K., Konstantynovych T., Moroz L. Pneumonia severity index (PSI) at young patients and toll-like receptor 4 (TLR4) polymorphism

- interconnections: new diagnostic approach / *European Respiratory Journal*, 2019. 54 (suppl 63) : PA2342. *(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).*
17. Chichirelo-Konstantynovych, K. D. Cytomegaloviral persistence is a pathogenetic base for immunodeficiency among young population with communityacquired pneumonia / Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 25-26 травня 2017 р. / Редкол.: М. Д. Чемич, В. В. Ільїна, Л. В. Мороз та ін. – Суми : СумДУ. 2017. Р. 299-300.
18. Чичирельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Роль цитомегаловірусної інфекції в формуванні клітинно- гуморального дисбаланса у больных негоспітальної пневмонією молодого віку / *Український пульмонологічний журнал*, 2018. № 3 (додаток). С. 98-99. *(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів).*
19. Чічірельо-Константинович К. Д. Перебіг негоспітальної пневмонії в умовах цитомегаловірусної персистенції: акцент на генетичні предиктори / *Актуальна інфектологія*, 2019. Том 7 (2). С.82.
20. Чічірельо-Константинович К. Д., Мороз Л. В., Константинович Т. В. Цитомегаловірусна інфекція як індуктор імунно-клітинної недостатності серед хворих на негоспітальну пневмонію / Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленум ГО “Всеукраїнська асоціація інфекціоністів” Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи, 3-4 жовтня 2019 року, м. Кропивницький. – Тернопіль: Укрмедкнига. 2019. С. 176-177. *(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів, участь у формулюванні висновків).*
21. Чічірельо-Константинович К. Д. Поліморфізм TLR4 +3725G/C як предиктор важкості перебігу негоспітальної пневмонії у пацієнтів молодого віку за цитомегаловірусної персистенції / Матеріали XV Міжнародної

наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2018», 18-20 квітня 2018 року, м. Вінниця. – Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. 2018. С. 333.

Додаток Г

Апробація результатів дослідження

1. Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (м. Вінниця, 29-30 вересня 2016 р.) – усна доповідь.
2. Терапевтична конференція молодих вчених ВНМУ імені М. І. Пирогова клініки МКЛ №1 м. Вінниці (м. Вінниця, 10 лютого 2017 р.) – публікація тез та усна доповідь.
3. XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2017» (м. Вінниця, 2017 р.) – публікація тез.
4. Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 25-26 травня 2017 р.) – публікація тез.
5. 27th European Respiratory Congress (м. Мілан, 9-13 вересня 2017 р.) – публікація тез та стендова доповідь.
6. III Національний Конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації (м. Дніпро, 17-19 квітня 2018 р.) - публікація тез та усна доповідь.
7. XV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (м. Вінниця, 18-20 квітня 2018 р.) – публікація тез.
8. 28th European Respiratory Congress (м. Париж, 15-19 вересня 2018 р.) – публікація тез та 2 стендові доповіді.
9. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці, 4-5 жовтня 2018 р.) – усна доповідь.

10. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (м. Київ, 4-5 квітня 2019 р.) - публікація тез та стендова доповідь.
11. XVI Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2019» (м. Вінниця, 18-19 квітня 2019 р.) - публікація тез та усна доповідь.
12. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів «Інфекційні хвороби» (м. Хмельницький, 16-17 травня 2019 р.) – усна доповідь.
13. 29th European Respiratory Congress (м. Мадрид, 15-19 вересня 2019 р.) – публікація тез та 2 стендові доповіді.
14. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО “Всеукраїнська асоціація інфекціоністів” Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.) – публікація тез.
15. Науково-практична мультидисциплінарна конференція «Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії» до 70-річчя від дня народження професора О. О. Пентюка (м. Вінниця, 17 жовтня 2019 р.) – усна доповідь.

Додаток Д. Акти впровадження



ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор
за науково-педагогічної (навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
проф. Ю.Й. Гумінський
« 02 » 09 20 19 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості перебігу негоспітальної пневмонії у пацієнтів молодого віку з цитомегаловірусною персистенцією при поліморфізмі TLR4.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І Пирогова МОЗ України», кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 96, 21000, Україна.
Розроблювач: Чічірельо-Константинович Кіаріна Даніелівна.
Джерела інформації: Moroz, L. V., Chichirelo-Konstantynovych, K. D., Konstantynovych, T. V., & Dudnyk, V. M. (2019). Prognostic influence of toll-like receptor 4 gene polymorphism into community-acquired pneumonia course among young patients with cytomegalovirus persistence. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 36(4), 319-323.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології.
3. **Результати застосування** пропозиції за період з вересня по грудень 2019 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології.
4. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей перебігу негоспітальної пневмонії у пацієнтів молодого віку з цитомегаловірусною персистенцією при поліморфізмі TLR4.
5. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
6. **Затверджено** на засіданні кафедри 28 серпня 2019 (протокол №1)
Відповідальний за впровадження: доц. Куляс С. М.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
з курсом епідеміології
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор

Л. В. Мороз



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

науково-педагогічної (навчальної) роботи

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

проф. Ю.Й. Гумінський

« 02 » 09 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Особливості імунного статусу хворих молодого віку на негоспітальну пневмонію молодого віку за цитомегаловірусної персистенції.

2. Установа-розробник: ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І Пирогова МОЗ України», кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 96, 21000, Україна.

Розроблювачі: Константинович Тетяна Володимирівна, Чічирельо-Константинович Кіаріна Даніелівна.

Джерела інформації: Мороз, Л. В., Чічирельо-Константинович, К. Д., Константинович, Т. В., & Дудник, В. М. (2018). Імунореактивність хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку при цитомегаловірусній персистенції. *Запорозький медичний журнал*, (20, № 6), 768-774.

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології.

3. Результати застосування пропозиції за період з вересня по грудень 2019 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини.


4. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей імунного статусу хворих молодого віку на негоспітальну пневмонію молодого віку за цитомегаловірусної персистенції.

5. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

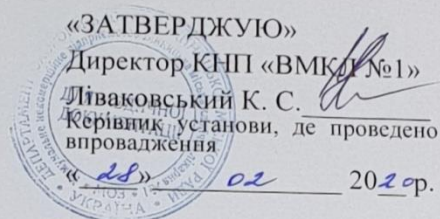
6. Затверджено на засіданні кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (Протокол №1 від 28 серпня 2019 року).

Відповідальний за впровадження: доц. Томашкевич Г. І.

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор


Ю. М. Мостовой

*



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку з цитомегаловірусною персистенцією шляхом визначення поліморфізму TLR4. найменування пропозиції для впровадження
2. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, 21018, м.Вінниця, вул. Пирогова, 56, Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В., Дудник В. М.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів
3. Джерело інформації: Moroz, L. V., Chichirelo-Konstantynovych, K. D., Konstantynovych, T. V., & Dudnyk, V. M. (2019). Prognostic influence of toll-like receptor 4 gene polymorphism into community-acquired pneumonia course among young patients with cytomegalovirus persistence. Lung India: Official Organ of Indian Chest Society, 36(4), 319-323.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.
4. Впроваджено: інфекційне відділення КНП «ВМКЛ №1», м. Вінниця.
найменування лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: березень 20 19 р. – лютий 20 20 р.
6. Загальна кількість спостережень 50 (п'ятдесят)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Поліморфізм TLR4	Перевага запропонованого способу полягає у прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку з цитомегаловірусною персистенцією шляхом визначення поліморфізму TLR4.	

8. Зауваження, пропозиції: запропонований спосіб слід широко впроваджувати в інфекційних стаціонарах.

9. Відповідальний за впровадження:

Завідувач інфекційного відділення
 КНП «ВМКЛ» № 1 м. Вінниця

Чорний А. М.

« 28 » 02 2020 р.

*

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «ВМКЛ №1»
 Ліваковський К. С.
 Керівник установи, в якій проведено
 впровадження документації
 « 27 » 09 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб дообстеження пацієнтів з негоспітальною пневмонією на маркери цитомегаловірусної персистенції.
найменування пропозиції для впровадження
2. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, 21018, м.Вінниця, вул. Пирогова, 56, Чічирельо-Константинович Кіаріна Даніелівна
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів
3. Джерело інформації: Chichirelo-Konstantynovych, K. (2018). Community-acquired pneumonia associated with cytomegalovirus persistence: prevalence and peculiarities of the clinical course. Zaporozhye Medical Journal, 3 (108), 366-370.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.
4. Впроваджено: пульмонологічне відділення КНП «ВМКЛ №1», м. Вінниця.
найменування лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: вересень 2018р. – вересень 2019р.
6. Загальна кількість спостережень 50 (п'ятдесят)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Поліморфізм TLR4	Перевага запропонованого способу полягає у ранньому виявленні маркерів цитомегаловірусної персистенції серед хворих з не госпітальною пневмонією.	

8. Зауваження, пропозиції: запропонований спосіб слід широко впроваджувати в інфекційних стаціонарах.
9. Відповідальний за впровадження:
Завідувач пульмонологічного відділення
КНП «ВМКЛ» № 1 м. Вінниці

Блажевська Л. В.

« 27 » 09 2019 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор
Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
член-кор. НАМНУ
проф. Перцева Т. О.
20 19 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості впливу цитомегаловірусної інфекції на імунний статус пацієнтів з негоспітальною пневмонією молодого віку.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І Пирогова МОЗ України», кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 96, 21000, Україна.
Розроблювач: Чічирельо-Константинович Кіаріна Данієлівна.
Джерела інформації: Чічирельо-Константинович, К. Д., Мороз, Л. В., Константинович, Т. В., & Демчук, А. В. (2018). Імунологічні аспекти цитомегаловірусної персистенції при негоспітальній пневмонії у хворих молодого віку. *Медичні перспективи*, 23(1-1), 141-145.
3. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедра інфекційних хвороб.
3. **Результати застосування** пропозиції за період з вересня по грудень 2019 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри інфекційних хвороб.
4. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей впливу цитомегаловірусної інфекції на імунний статус пацієнтів з негоспітальною пневмонією молодого віку.
5. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
6. **Затверджено** на засіданні кафедри від 02 . 09 20 19, протокол № 1
Відповідальний за впровадження: доц. Литвин К. Ю.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
доктор медичних наук, професор

Л. Р. Шостакович-Корецька

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор
Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
член-кор. НАМНУ
проф. Перцева Т. О.
«06» вересня, 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** Особливості впливу цитомегаловірусної інфекції на імунний статус пацієнтів з негоспітальною пневмонією молодого віку.
- 2. Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І Пирогова МОЗ України», кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 96, 21000, Україна.

Розроблювач: Чічирельо-Константинович Кіаріна Даніелівна.

Джерела інформації: Чічирельо-Константинович, К. Д., Мороз, Л. В., Константинович, Т. В., & Демчук, А. В. (2018). Імунологічні аспекти цитомегаловірусної персистенції при негоспітальній пневмонії у хворих молодого віку. *Медичні перспективи*, 23(1-1), 141-145.

Базова установа, яка проводить впровадження: Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедра професійних хвороб та клінічної імунології.

3. Результати застосування пропозиції за період з вересня по грудень 2019 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри професійних хвороб та клінічної імунології.

4. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей впливу цитомегаловірусної інфекції на імунний статус пацієнтів з негоспітальною пневмонією молодого віку.

5. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

6. Затверджено на засіданні кафедри від 06 . 09 . 2019, протокол № 2

Відповідальний за впровадження: доц. Дмитриченко В. В.

Завідувач кафедри професійних хвороб та клінічної імунології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» доктор медичних наук, професор

К. Ю. Гашинова