

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 моонуклеотидною 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 противагу 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 (ІС) 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 порівно 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 + C/C 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.

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, опис отриманих результатів, аналіз отриманих результатів).

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 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 цитомегаловирусной инфекции в формировании клеточно-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 +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.