

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.98-022.6-097:578.825.12:612.017.1 (043.5)

ГУЦАЛЮК
Игорь Ярославович

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Витебск, 2024

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Доценко Марина Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты: **Дмитраченко Татьяна Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, декан факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Мицура Виктор Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «31» января 2025 года в 12-00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.01 при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

по адресу: 210602, г. Витебск, проспект Фрунзе, 27, конференц-зал морфологического корпуса. E-mail: ialjatos@gmail.com. Тел. 8-0212-64-81-57.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан «28» декабря 2024 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



И.А. Лятос

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирус (ЦМВ) широко распространен во всем мире; регулярно регистрируется и в Республике Беларусь. Частота серопозитивности к ЦМВ у населения зависит от целого ряда факторов (социально-экономических, возрастных, географических и пр.) и варьирует в широких пределах. Так, в США серопозитивны от 60 до 90% взрослого населения, в Российской Федерации от 73 до 98% [Michael J., 2010; Dioverti M.V., 2016].

При изучении острой цитомегаловирусной инфекции (ОЦМВ) основное внимание уделяется группам иммунокомпрометированных пациентов (ВИЧ-инфицированные; реципиенты донорских органов и тканей; с онкогематологическими заболеваниями и др.), поскольку именно у них ОЦМВ сопровождается значительным количеством фатальных осложнений [Ljungman P., 2002; Ramanan P., 2013; Дмитраченко Т.И., 2018].

При этом число исследований, посвящённых изучению клинико-иммунологических особенностей течения ОЦМВ у иммунокомпетентных пациентов невелико, а в Республике Беларусь имеются единичные работы [Дмитраченко Т.И., 2021].

У данной группы пациентов инфекция, как правило, протекает бессимптомно, либо в форме лёгкого мононуклеозоподобного синдрома [Cunha V. A., 2010; Ljungman P., 2002]. Вместе с тем, описаны и осложненные варианты течения ОЦМВ, часто сопровождающиеся длительным лихорадочным синдромом, развитием пневмонии, гепатита, колита, цитопенического синдрома, энцефалита, миокардита и др. [Wreghitt T.G., 2003.; Petros I., 2008; Grilli E., 2012]. Последние годы появились сообщения о развитии жизнеугрожающих тромботических осложнений (ТО) при ОЦМВ у иммунокомпетентных пациентов [Justo D., 2011; Neppelenbroek S.I.M., 2018; Bertoni M., 2018; Tufano A., 2018]. Особый интерес представляет изучение роли иммунологических маркеров в развитии ТО у пациентов с ОЦМВ [Atzmony L., 2010; Susan E., 2011; Tirumala S., 2012].

Единый алгоритм клинико-лабораторного мониторинга, прогноза и профилактики тромботических состояний при ОЦМВ у иммунокомпетентных пациентов не выработан. Разработка данного алгоритма позволит уменьшить число осложнений, затраты на лечение и повысить выживаемость таких пациентов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами

Работа выполнена в рамках научного проекта ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» на 2016-2020 годы, подпрограммы «Инфекции и биологическая безопасность», задание 03.12 «Выявить клинические и иммунологические особенности атипичного течения ЦМВ-инфекции у иммунокомпетентных лиц и разработать методы диагностики и лечения пациентов данной категории» (номер государственной регистрации 20192631 от 16.09.2019), инициативной темы кафедры инфекционных болезней с курсом повышения квалификации и переподготовки УО «Белорусский государственный медицинский университет»: «Комплексное изучение этиопатогенетических, гистологических, иммунологических, молекулярно-генетических и клинических аспектов вирусных, бактериальных, протозойных инфекций и улучшение системы их диагностики, лечения и профилактики» (номер государственной регистрации 20190861 от 02.05.2019).

Цель исследования – оценка частоты и клинико-иммунологическая характеристика ОЦМВ у иммунокомпетентных взрослых пациентов и разработка алгоритма прогноза развития тромботических осложнений у данной категории пациентов.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту острой цитомегаловирусной инфекции у пациентов с лихорадками неясного генеза.
2. Определить характер и частоту развития тромботических осложнений при ОЦМВ у взрослых иммунокомпетентных пациентов.
3. Изучить клинико-лабораторные и иммунологические особенности ОЦМВ у взрослых иммунокомпетентных пациентов с тромботическими осложнениями и без них.
4. Разработать диагностический алгоритм прогнозирования и профилактики тромботических осложнений при ОЦМВ у иммунокомпетентных взрослых пациентов.

Объект исследования: пациенты с подтвержденной ОЦМВ.

Предмет исследования: случаи заболеваний, сопровождающиеся симптомами лихорадки неясной этиологии, тромботических состояний, а также подтвержденные случаи ЦМВ-инфекции.

Научная новизна

Впервые установлена доля (10,3%) ОЦМВ в структуре лихорадок неясной этиологии.

Впервые установлена частота (7%) тромботических осложнений у иммунокомпетентных взрослых пациентов с ОЦМВ и показано, что ЦМВ является независимым фактором риска тромботических осложнений.

Впервые у иммунокомпетентных пациентов с ОЦМВ выявлены высокие значения СРБ и Д-димеров, что в комплексе с симптомами, характерными для ОЦМВ, включающими наличие длительной немотивированной лихорадки 38°C и выше на протяжении как минимум двух недель в сочетании с гепатолиенальным синдромом, наличие в крови реактивных лимфоцитов, повышенных значений аминотрансфераз, является фактором риска развития ТО и требует выполнения алгоритма в соответствии с Инструкцией по применению №065-0621: «Метод оценки вероятности тромбоэмболических осложнений ЦМВ-инфекции и алгоритм лечения ЦМВ-инфекции».

Впервые проведена оценка показателей иммунного статуса иммунокомпетентных пациентов с ОЦМВ и выявлены иммунологические особенности, свидетельствующие об усилении эффекторной фазы цитотоксического иммунного ответа и выраженной активности инфекционного процесса по высокому содержанию активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+CD45+); подавлению иммунного ответа по значительному превышению содержания Г-МЛСК (Lin-HLA-DR-CD33+CD11b+CD15+); снижении способности подавления аутоиммунных и аллергических реакций и усилении эффекторного Т-клеточного ответа по сниженному количеству Treg (CD4+CD25hiCD127-FoxP3+); длительном сохранении способности синтезировать цитотоксические молекулы, запускающие повреждение эндотелиальных клеток и опосредующие развитие воспалительных процессов в стенке сосудов по сниженным количествам Tnaive (CD45RA+CD62L+), TCM (CD45RA-CD62L+), TEM (CD45RA-CD62L и TEM RA (CD45RA+CD62L-).

Впервые у иммунокомпетентных взрослых пациентов с ОЦМВ для профилактики тромботических осложнений рекомендовано назначение антикоагулянтных препаратов.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее важными диагностическими признаками ОЦМВ у иммунокомпетентных взрослых пациентов с лихорадками неясной этиологии являются: клинические – длительная немотивированная лихорадка (67%), астенический синдром (89%), гепатомегалия (67%), спленомегалия (70%), лимфаденопатия (37%); лабораторные – выделение ДНК ЦМВ в сыворотке крови (100%), выявление антител IgM к ЦМВ (81%), положительный Ag pp65 (100%), повышение АЛТ и АСТ (98% и 90%, соответственно), появление реактивных лимфоцитов (14%).

2. У 7% иммунокомпетентных взрослых пациентов с ОЦМВ имеют место ТО, развившиеся на фоне изменений иммунного статуса в виде: сниженного в 3,1 раза количества Treg (медиана 0,79 (0,57; 1,09) при норме в 2,45 (2,005; 3,845); $p < 0,001$); повышенного в 7,7 раз содержания активированных Т-клеток (медиана 36,02 (31,01; 47,92) при норме 4,68 (3,39; 5,25); $p < 0,001$); повышенного в 8,3 раз содержания Г-МЛСК (медиана 0,381 (0,242; 0,536) при норме 0,046 (0,028; 0,071); $p < 0,001$); сниженного в 3,1 раз содержания Tnaive (медиана 13,6 (9,2; 17,0) при норме 41,9 (34,6; 46,8); $p = 0,003$); повышенного в 2 раза содержания TEM (медиана 35,0 (30,1; 42,9) при норме 17,3 (16,3; 21,4); $p < 0,001$) и в 3,1 раза TEM RA ($p = 0,025$) клеток.

3. Цитомегаловирус является самостоятельным и достоверным фактором риска развития ТО у иммунокомпетентных взрослых пациентов с ОЦМВ. Прогностически неблагоприятными лабораторными показателями значительного риска развития ТО при ОЦМВ у иммунокомпетентных взрослых пациентов являются повышенные уровни СРБ, $p < 0,001$ (медианы показателей: 12,0 (10,50; 12,72) и 8,00 (6,00; 10,00)) и Д-димеров, $p < 0,05$ (медианы показателей: 1442 (1082; 2172) и 862 (520; 1388)).

Личный вклад соискателя ученой степени

Настоящая работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором.

Тема диссертационной работы, цель и задачи исследования, ее методологические решения определены совместно с научным руководителем. Планирование и выполнение основных этапов клинического исследования, дизайн исследования, патентно-информационный поиск, обзор и анализ данных литературы, разработка формы первичных учетных документов, формирование электронной базы данных, статистическая обработка полученных результатов, написание всех разделов диссертации проведены автором самостоятельно. Соискатель являлся непосредственным участником лечебно-диагностического процесса, самостоятельно проводил отбор пациентов для научного исследования, их клиническое и лабораторное обследование, анализ полученных данных.

Клинико-лабораторная интерпретация иммунологических, генетических и общеклинических данных проведена лично соискателем. Совместно с научным руководителем сформированы выводы и положения, выносимые на защиту, что нашло отражение в совместных публикациях, вклад соискателя – 80%.

Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально-

значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» г. Санкт-Петербург, 28.02-01.03.2019 г.; городском семинаре «Актуальные вопросы аллергологии и клинической иммунологии в 2020 году в практике врача-терапевта», посвящённому памяти профессора Федоровича С.В., г. Минск, 26 ноября 2019 г.; онлайн-конференции «Новые концепции и методы в микробиологии, вирусологии и иммунологии», г. Минск, 10.11.2020 г.; международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения внутренних болезней», Республика Узбекистан, г. Фергана, 18.05.2022 г.; Гомельском международном конгрессе «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология», Республика Беларусь, г. Гомель, 13-14.09.2023 г.; на научной сессии УО «БГМУ», 25.01.2024 г., г. Минск.

Разработана инструкция по применению «Метод оценки вероятности тромбоемболических осложнений ЦМВ-инфекции и алгоритм лечения ЦМВ-инфекции» [10-А], получено 6 актов внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах (в соответствии с п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, общим объемом 2,7 авторских листа), 1 статья за рубежом; 4 тезисов докладов, 1 статья в сборнике материалов конференций, 1 инструкция по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, главы, посвященной описанию материала и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 376 иностранных источника, списка работ соискателя, приложений. Работа изложена на 131 страницах компьютерного текста, содержит 28 таблиц, 21 рисунок, 8 страниц приложений.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: наблюдательное, ретроспективно-перспективное.

Клинико-лабораторные исследования выполнены на базе УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска (УЗ ГКИБ, зав. лабораторией к.м.н. Л.А.Анисько). Иммунологические и генетические исследования проводились на базе лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии» (РНПЦ ЭИМ, зав. лабораторией д.б.н. Е.Г. Фомина).

На 1-ом этапе обследован 971 пациент. Все пациенты поступали в УЗ ГКИБ в период с 2016 по 2022 годы с диагнозом «Лихорадка неясной этиологии» (Petersdorf R.G, Beesom R.V., 1961). Всем пациентам проведен комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с клиническими протоколами Республики Беларусь для диагностики заболеваний инфекционной (бактериальной, вирусной, грибковой, паразитарной), онкологической, гематологической, аутоиммунной природы.

Во 2-ой этап исследования включено 100 пациентов, у которых заболевания инфекционной (бактериальной, грибковой, паразитарной), онкологической, гематологической, аутоиммунной природы были исключены, однако были выявлены антитела класса IgM и/или антитела класса IgG с низкой авидностью к ЦМВ. На этом этапе диагноз ОЦМВ верифицировали детекцией ДНК ЦМВ методом ПЦР; проводили оценку иммунного статуса, определяли генетическую предрасположенность к тромбозам (мутация в гене свертывающего фактора V, гене протромбина). Имунокомпетентными считались пациенты (по Wreghitt T.G. с соавт., 2003), не имевшие: первичных или вторичных иммунодефицитов; тяжёлых хронических заболеваний и коморбидности; не принимающие иммуносупрессивных препаратов; не являющиеся реципиентами трансплантации органов и/или тканей, гемопоэтических стволовых клеток; онкологического заболевания в анамнезе. Из исследования исключались несовершеннолетние лица, беременные женщины.

На 3-ем этапе исследования (при проспективном наблюдении) выявляли пациентов (n = 7) с тромботическими осложнениями, у которых исследовали иммунный статус и коагулограмму. Кроме того, иммунный статус оценивали у пациентов с ОЦМВ без тромбозов (n = 19) и здоровых добровольцев (n = 10).

Методы исследования. Всем пациентам проводилось лабораторное исследование, которое включало в себя: общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БАК), гемостазиограмма, иммуноферментный анализ крови (ИФА) на наличие и/или отсутствие специфических антител классов IgM и IgG с изучением авидности последних к ЦМВ, ПЦР к ЦМВ. Методом ПЦР исключали другие вирусные инфекции: ВЭБ, ВПГ, ЭВИ, ВЗВ, парво-В19, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию. Выполнялись инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенологическое исследование органов грудной клетки (Р-ОГК); УЗИ периферических сосудов, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и/или органов брюшной полости с контрастным усилением – по показаниям при подозрении на развитие ТО.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием открытой программной среды «R», версия 4.2.3 в интерфейсе RStudio. Непрерывные и категориальные переменные представлены как медиана (межквартильный интервал) и N (%) соответственно. Для категориальных переменных при доказательстве различий в сравниваемых группах применялся критерий χ^2 (с поправкой Йетса), точный критерий Фишера (для числа наблюдений менее 10), критерий Уилкоксона; при установлении статистически значимых различий в двух независимых группах – U-критерий Манна-Уитни; простой регрессионный анализ. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Клиническая и лабораторная характеристика иммунокомпетентных пациентов с ОЦМВ

В период 2016-2020 гг. в УЗ «ГКИБ» был госпитализирован 971 пациент с диагнозом “Лихорадка неясной этиологии” (код R50.9 по МКБ-10). В 49,02% случаев (n = 476) были верифицированы инфекционные болезни (ИБ); в 20,19% случаев (n = 196) – болезни органов дыхания (ОД); в 7,52% случаев (n = 73) – болезни органов мочевыделительной системы (МВС); болезни нервной системы (НС) – в 3,7% случаев (n = 36); системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) – 3,40%; онкопатология (ОП) - 2,57%; другие причины (патология ЛОР-органов, ЖКТ, тиреоидиты и др.) (Другие) – 12,26%; не расшифрована причина (НП) неуточненной температуры в 5,05% случаев (n = 49). Процентная и числовая структура представлены на рисунке 1.

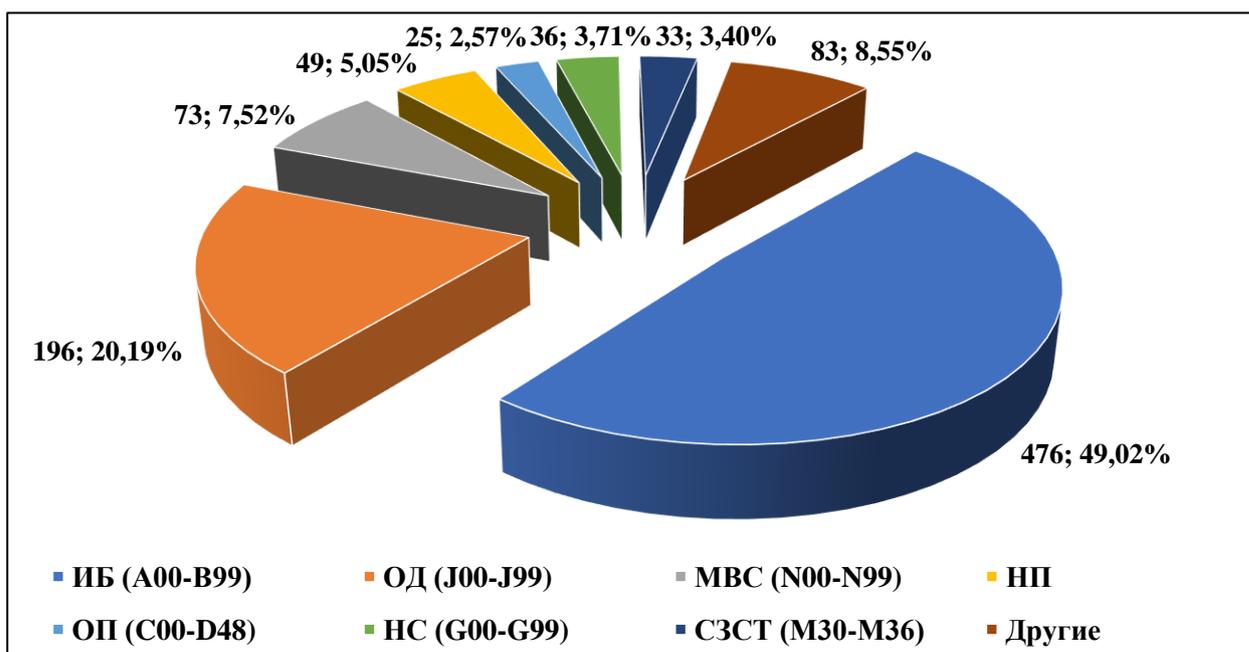


Рисунок 1 – Структура пациентов ЛНЭ (R50.9) по группам болезней (в % и абсолютных числах)

Таким образом, у 476 пациентов лихорадочный синдром был связан инфекционной патологией. ОЦМВ занимала 21% (n = 100), септические состояния – 15% (n = 71), Эпштейн-Барр-вирусная инфекция (ВЭБ) – 12,2% (n = 58), ВИЧ-инфекция – 7,1% (n=34), герпетические инфекции (Герп.) – 6,7% (n = 32), геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – 6,3% (n = 30), парвовирусная В19-инфекция (В19) – 4,2% (n = 20), аденовирусная инфекция – 3,1% (n = 15); острый гастроэнтерит (ОГЭ), энтеровирусная инфекция (ЭВИ), антибиотико-ассоциированная диарея (С. diff.) – по 2,5% (n = 12); микоплазменная (Микопл.) и хламидийная (Хламид.) инфекции – по 2,1% (n = 10), клещевой боррелиоз (КБ) – 1,9% (n = 9) и др. Структура нозологий пациентов с инфекционными заболеваниями, как причины лихорадок, представлена на рисунке 2.

В целом, среди 971 пациента с лихорадкой неясной этиологии, ОЦМВ встречалась в 10,3% случаев (n = 100). В группе пациентов с ОЦМВ было 25 (25%) женщин и 75 (75%) мужчин. Пациенты госпитализировались в стационар в среднем на 14 (11; 18) сутки от начала заболевания. Медиана возраста (межквартильный интервал) пациентов с ОЦМВ составила 37 (33; 42) лет.

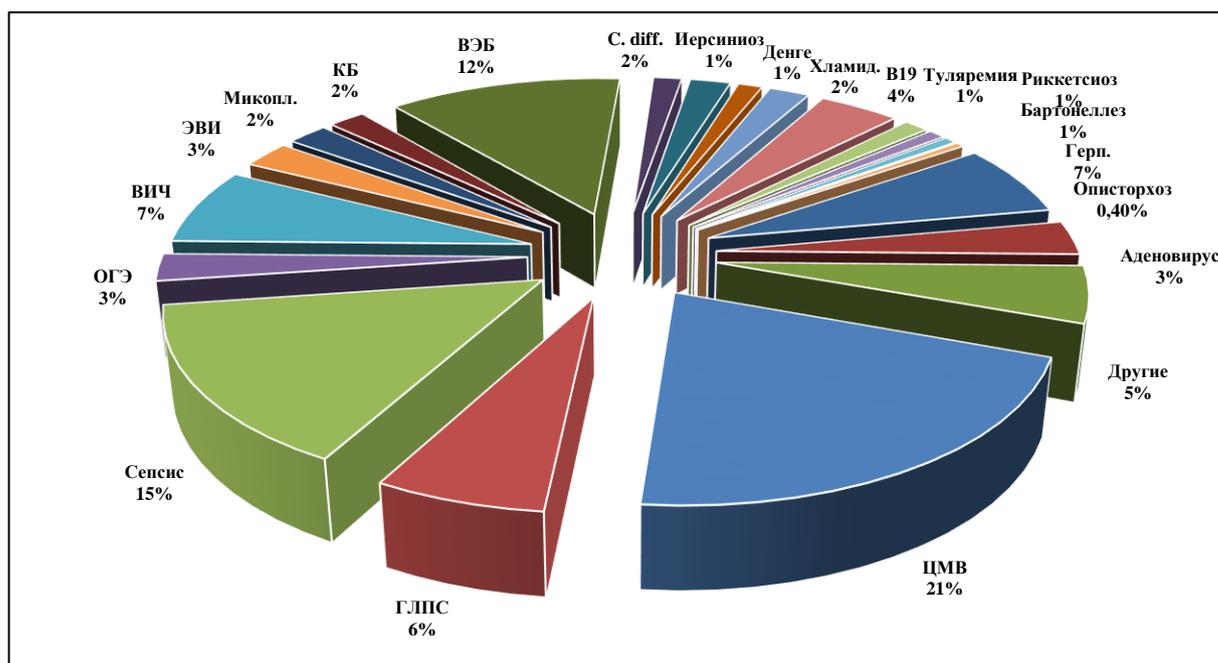


Рисунок 2 – Структура пациентов с инфекционными заболеваниями по нозологиям (в %)

В 87% случаев дебют заболевания заключался в резком повышении температуры тела до фебрильных значений. После периода фебрильной лихорадки в 67% случаев температура снижалась до субфебрильных цифр. В 13% случаев субфебрильная температура сопутствовала всему периоду

болезни. В клинической картине у пациентов преобладали жалобы на сильную общую слабость (89%), ломоту в теле (69%), неинтенсивные диффузные боли в мышцах и суставах (53%). Пациенты отмечали наличие бессонницы (43%), неприятные ощущения в животе (38%), послабление стула (32%). Увеличение периферических лимфоузлов встречалось в 37%; сыпь наблюдалась в 13% случаев.

Не отмечено гендерных различий в возрасте ($p = 0,2$), сроке поступления в стационар ($p = 0,6$), частоты серологической детекции IgM ($p > 0,9$) и IgG ($p = 0,8$) антител. Реактивные лимфоциты в ОАК регистрировались в 14% случаев. Показатели ОАК и БАК не имели достоверных гендерных статистических различий, за исключением уровня гемоглобина ($p < 0,001$), общего билирубина ($p = 0,001$) и креатинина ($p < 0,001$), которые были выше в мужской популяции. Наблюдались различия по уровню МНО ($p < 0,05$) и ПТИ ($p = 0,003$). Уровень Д-димеров не имел половых статистических различий ($p = 0,9$). Некоторые особенности лабораторных показателей приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Лабораторные показатели пациентов с ОЦМВ в зависимости от пола, Me (Q25; Q75)

Показатель	ОЦМВ / по полу		p-value ²
	Ж, N = 25 ¹	М, N = 75 ¹	
Лейкоциты, 10 ⁹	9,1 (7.0; 10.7)	8,7 (7.3; 11.5)	0,8
Гемоглобин, г/л	125 (120; 134)	147 (142; 153)	<0,001
Тромбоциты, 10 ⁹	194 (157; 262)	202 (172; 244)	>0,9
Лимфоциты, %	32 (26; 44)	37 (30; 47)	0,2
Реактивные лимфоциты, %	7 (0; 26)	14 (0; 26)	0,8
Общий билирубин, мкмоль/л	10,0 (7.0; 14.0)	14,0 (11.0; 17.1)	0,001
Креатинин, мкмоль/л	66 (60; 74)	91 (82; 101)	<0,001
АЧТВ, сек	31 (29; 35)	31 (30; 34)	0,7
МНО	0,98 (0.95; 1.10)	1,06 (1.01; 1.13)	<0,05
ПТИ, %	1,03 (0.92; 1.07)	0,92 (0.88; 0.98)	0,003
Д-димеры, нг/мл	1026 (562; 1564)	865 (590; 1351)	0,9

Примечание - ¹ Медиана (25%; 75%); ² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера

Клиническая картина ОЦМВ не имела достоверных гендерных различий. Наблюдалась лихорадка с одинаковым температурным уровнем как у мужчин, так и у женщин ($p = 0,5$); сыпь наблюдалась у 16% женщин и 12% мужчин ($p = 0,7$); явления гепатита присутствовало у 80% женщин и 90,7% мужчин ($p = 0,2$); поражение почек регистрировалось у 36% женщин и 24%

мужчин ($p = 0,2$); поражения лёгких встречались у 8% женщин и 5,4% мужчин ($p = 0,6$); ТО были зарегистрированы у 4% женщин и 8% мужчин ($p = 0,7$).

Частота встречаемости гепато- и спленомегалии также не имела гендерного отличия. Гепатомегалия наблюдалась в 60% пациентов женского пола и 70,3% мужского ($p = 0,3$); спленомегалия встречалась в 56% и 57,7% случаев соответственно ($p = 0,06$).

У 81 пациента из 100 (81%) были выявлены антитела к ЦМВ класса IgM. Выявлена прямая корреляция между временем госпитализации в стационар и наличием в крови антител класса IgM. Пациенты с положительными антителами IgM госпитализировались в среднем на 12 сутки от начала заболевания; пациенты, их не имевшие – на 24 сутки ($p < 0,001$); см. таблицу 2.

Таблица 2. Характеристика пациентов с ОЦМВ, имеющих IgM – антитела (0 – отсутствие признака, 1 – его наличие), Me (Q25; Q75)

Показатель	ОЦМВ / anti-CMV IgM положительные		p-value ²
	0, N = 19 ¹	1, N = 81 ¹	
День госпитализации	24 (22; 30)	12 (10; 15)	<0,001

Примечание - ¹ Медиана (25%; 75%); ² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера

Сeropревалентность по IgM не влияла на тяжесть состояния пациентов, показатели гемограммы и гемостазиограммы, биохимические показатели крови, риски развития ТО, клиническое течение и исходы заболевания. Единственный показатель, имевший статистическую корреляцию с серопревалентностью по IgM – это уровень лихорадки: IgM-серопозитивные пациенты имеют более высокие значения температуры, чем IgM-отрицательные ($p = 0,04$); см. таблицу 3.

Таблица 3 – Уровень температуры пациентов с ОЦМВ в зависимости от IgM-серопревалентности (0 – отсутствие признака, 1 – его наличие), Me (Q25; Q75)

Показатель	ЦМВ/anti-CMV IgM-положительные		p-value ²
	0, N = 19 ¹	1, N = 81 ¹	
Температура	37,70 (37.20; 38.00)	38,00 (37.50; 38.70)	0,04

Примечание - ¹ Медиана (25%; 75%); ² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера

Увеличение печени наблюдалось у 67 пациентов (67%). УЗИ органов брюшной полости было проведено 99 пациентам из 100 (один пациент исключен в связи с летальным исходом). У пациентов с гепатомегалией из достоверных лабораторных отличий выявлены высокие показатели лейкоцитов ($p = 0,02$), меньший уровень общего билирубина ($p < 0,05$) и выраженные отличия в уровне Д-димеров ($p=0,01$); см. таблицу 4.

Таблица 4 – Лабораторные показатели пациентов с ОЦМВ и гепатомегалией (0 – отсутствие признака, 1 – его наличие), Me (Q25; Q75)

Показатель	ЦМВ / Гепатомегалия		p-value ²
	0, N = 32 ¹	1, N = 67 ¹	
Лейкоциты, 10 ⁹	7,7 (6,9; 10,2)	9,2 (7,6; 12,3)	0,02
Билирубин общий, мкмоль/л	15,0 (11,9; 17,5)	12,0 (9,0; 15,2)	<0,05
Д-димеры, нг/мл	564 (352; 748)	1042 (746; 1591)	0,01

Примечание - ¹ Медиана (25%; 75%); ² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера

Пациенты с гепатомегалией в 85,1% случаев (57 человек) имели сопутствующую спленомегалию (p <0,001). В клинической картине для пациентов с гепатомегалией не были характерны сыпь (7,5% случаев – 5 человек) и увеличение лимфоузлов (29,9% случаев – 20 человек). Наличие гепатомегалии не влияло на частоту ТО (p = 0,4). Клинические особенности пациентов с ОЦМВ и гепатомегалией представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Клинические особенности пациентов с ОЦМВ и гепатомегалией (0 – отсутствие признака, 1 – его наличие), Me (Q25; Q75)

Показатель	ЦМВ / Гепатомегалия		p-value ²
	0, N = 32 ¹	1, N = 67 ¹	
Температура	37,85 (37,25; 38,05)	38,00 (37,50; 38,60)	0,2
Спленомегалия			<0,001
0	19 / 32 (59,4%)	10 / 67 (14,9%)	-
1	13 / 32 (40,6%)	57 / 67 (85,1%)	-
Лимфаденопатия			<0,05
0	16 / 32 (50,0%)	47 / 67 (70,1%)	-
1	16 / 32 (50,0%)	20 / 67 (29,9%)	-
Сыпь			0,03
0	24 / 32 (75,0%)	62 / 67 (92,5%)	-
1	8 / 32 (25,0%)	5 / 67 (7,5%)	-
Тромбоз			0,4
0	31 / 32 (96,9%)	61 / 67 (91,0%)	-
1	1 / 32 (3,1%)	6 / 67 (9,0%)	-

Примечание – ¹ Медиана (25%; 75%); ² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера

Спленомегалия наблюдалась в 70% случаев (70 человек). У данных пациентов отмечено достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов (p = 0,02) и холестерина (p = 0,02). У пациентов со спленомегалией выше Д-димеры (p = 0,007). Низкие значения сегментоядерных нейтрофилов и холестерина говорят о наличии транзиторного иммунодефицита; а повышение Д-димеров – о высоких рисках ТО в этой группе пациентов. В 81,4% случаев (57 человек) наряду со спленомегалией наблюдалась и гепатомегалия, в отличие с 34,5% случаев в противоположной группе (p <0,001). Не найдено

статистической корреляции между спленомегалией и лимфаденопатией ($p = 0,5$). Спленомегалия не влияла на уровень лихорадки ($p = 0,2$) и частоту экзантем ($p = 0,5$). Не получено данных о влиянии спленомегалии на исходы заболевания ($p > 0,9$) и риск ТО ($p = 0,7$). Лабораторные и клинические аспекты пациентов с ОЦМВ и спленомегалией приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Лабораторные и клинические особенности пациентов ОЦМВ и спленомегалией (0 – отсутствие признака, 1 – его наличие; для исхода: 1 – выздоровление, 2 – летальный случай), Me (Q25; Q75)

Показатель	ЦМВ / Спленомегалия		p-value ²
	0, N = 29 ¹	1, N = 70 ¹	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	31 (24; 44)	22 (16; 33)	0,02
Холестерол, ммоль/л	4,90 (4,35; 6,55)	4,30 (3,00; 4,90)	0,02
Д-димеры, нг/мл	636 (351; 866)	1085 (736; 1632)	0,007
Температура	37,80 (37,10; 38,50)	38,00 (37,50; 38,58)	0,2
Гепатомегалия			<0,001
0	19 / 29 (65,5%)	13 / 70 (18,6%)	-
1	10 / 29 (34,5%)	57 / 70 (81,4%)	-
Лимфаденопатия			0,5
0	20 / 29 (69,0%)	43 / 70 (61,4%)	-
1	9 / 29 (31,0%)	27 / 70 (38,6%)	-
Сыпь			0,5
0	24 / 29 (82,8%)	62 / 70 (88,6%)	-
1	5 / 29 (17,2%)	8 / 70 (11,4%)	-
Тромбоз			0,7
0	28 / 29 (96,6%)	64 / 70 (91,4%)	-
1	1 / 29 (3,4%)	6 / 70 (8,6%)	-
Исход заболевания			>0,9
1	29 / 29 (100,0%)	69 / 70 (98,6%)	-
2	0 / 29 (0,0%)	1 / 70 (1,4%)	-

Примечание - ¹ Медиана (25%; 75%); ² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера

Лимфаденопатия (ЛАП) наблюдалась в 37% случаев (37 человек). Зависимости между ЛАП и спленомегалией не выявлено ($p = 0,5$). Единственное достоверное статистическое отличие между пациентами с наличием и отсутствием лимфаденопатии заключалось в уровне Д-димеров: 462 нг/мл у пациентов с ЛАП против 1057 нг/мл у пациентов без ЛАП ($p = 0,002$). Ни на исход заболевания ($p > 0,9$), ни на риск ТО ($p = 0,7$) ЛАП не влияла (см. таблицу 7).

Таблица 7 – Лабораторные и клинические особенности пациентов с ОЦМВ и ЛАП (0 – отсутствие признака, 1 – его наличие; для исхода: 1 – выздоровление, 2 – летальный случай), Me (Q25; Q75)

Показатель	ЦМВ / Лимфаденопатия		p-value ²
	0, N = 63 ¹	1, N = 37 ¹	
Лейкоциты, 10 ⁹	9,0 (7,2; 12,1)	8,3 (7,4; 10,1)	0,3
Тромбоциты, 10 ⁹	197 (160; 242)	203 (176; 254)	0,3
Д-димеры, нг/мл	1057 (760; 1632)	462 (358; 646)	0,002
Спленомегалия			0,5
0	20 / 63 (31,7%)	9 / 37 (24,3%)	-
1	43 / 63 (68,3%)	27 / 37 (72,9%)	-
Тромбоз			0,7
0	59 / 63 (93,7%)	34 / 37 (91,9%)	-
1	4 / 63 (6,3%)	3 / 37 (8,1%)	-
Исход заболевания			>0,9
1	62 / 63 (98,4%)	37 / 37 (100,0%)	-
2	1 / 63 (1,6%)	0 / 37 (0,0%)	-

Примечание - ¹ Медиана (25%; 75%); ² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера

Клиническая и лабораторная характеристика иммунокомпетентных пациентов с ОЦМВ и ТО

Тромботические осложнения наблюдались в 7% случаев (7 пациентов: 6 мужчин и 1 женщина): 4 человека – тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), 2 человека – тромбоз глубоких вен нижней конечности, 1 человек – тромбоз мезентериальных сосудов. Один пациент умер вследствие стремительного развития ТЭЛА. Медиана возраста пациентов с ОЦМВ и ТО – 41 (38; 42) год. Возрастное распределение пациентов с ОЦМВ и ТО представлено на рисунке 3.

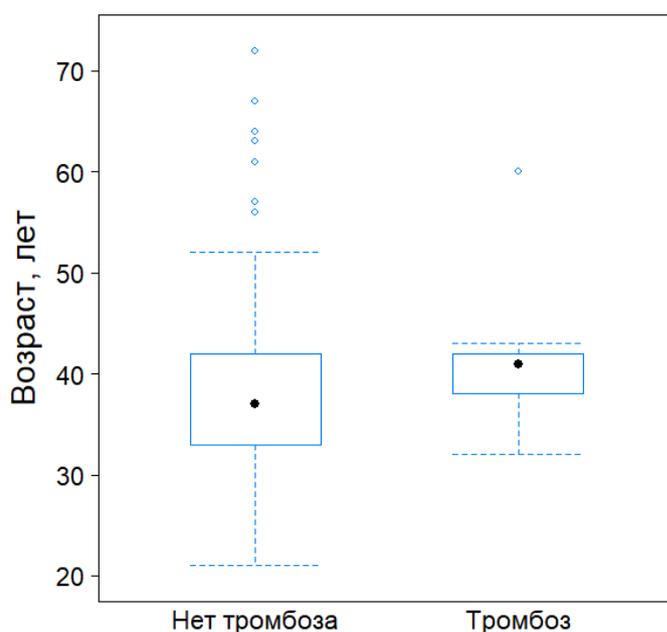


Рисунок 3 – Распределение пациентов с ОЦМВ в зависимости от наличия либо отсутствия ТО по возрасту

В таблице 8 представлены уровни СРБ и Д-димеров у пациентов с ОЦМВ без ТО и с ТО: при тромботических осложнениях эти показатели достоверно выше.

Таблица 8 – Лабораторные показатели пациентов с ОЦМВ и ТО (где 0 – отсутствие признака, 1 – его наличие), Ме (Q25; Q75)

Показатель	ОЦМВ / Тромбоз		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
СРБ, мг/л	8,00 (6,00; 10,00)	12,00 (10,50; 12,75)	<0,001
Д-димеры, нг/мл	862 (520; 1388)	1442 (1082; 2172)	<0,05

Примечание - ¹ Медиана (25%; 75%); ² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера

В клинической картине у пациентов с ТО не было отличий по поражению печени (p >0,9) и почек (p >0,9); частоте экзантем (p = 0,6) и ЛАП (p = 0,7). Достоверно чаще в этой группе пациентов встречалось поражение лёгких (p <0,05); см. таблицу 9.

Таблица 9. Клинические особенности пациентов с ОЦМВ и ТО (0 – отсутствие признака, 1 – его наличие), Ме (Q25; Q75)

Показатель	ОЦМВ / Тромбоз		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
Температура	38,00 (37,40; 38,50)	38,00 (37,55; 38,00)	0,7
Лимфаденопатия			0,7
0	59 / 93 (63,4%)	4 / 7 (57,1%)	-
1	34 / 93 (36,6%)	3 / 7 (42,9%)	-
Сыпь			0,6
0	80 / 93 (86,0%)	7 / 7 (100,0%)	-
1	13 / 93 (14,0%)	0 / 7 (0,0%)	-
Гепатит			>0,9
0	11 / 93 (11,8%)	1 / 7 (14,3%)	-
1	82 / 93 (88,2%)	6 / 7 (85,7%)	-
Нефрит			>0,9
0	68 / 93 (73,1%)	5 / 7 (71,4%)	-
1	25 / 93 (26,9%)	2 / 7 (28,6%)	-
Пневмония			<0,05
0	89 / 93 (95,7%)	5 / 7 (71,4%)	-
1	4 / 93 (4,3%)	2 / 7 (28,6%)	-

Примечание - ¹ Медиана (25%; 75%); ² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера

Иммунологические особенности иммунокомпетентных взрослых пациентов с ОЦМВ

Миелоидные супрессорные клетки (МЛСК) способны подавлять пролиферацию Т-клеток, вызывать их анергию и ингибировать функциональную активность антигенпрезентирующих клеток, что играет

важную роль в хронизации вирусных инфекций. МЛСК могут быть моноцитарного (М-МЛСК) или гранулоцитарного (Г-МЛСК) происхождения. Незрелые Г-МЛСК с иммунофенотипом Lin–HLA-DR–CD33+CD11b+CD15+, играют важную роль в модуляции воспалительных процессов за счет подавления функции CD4+ или CD8+ Т-клеток. В результате проведенного иммунофенотипирования установлено, что содержание Г-МЛСК в крови пациентов с ОЦМВ+ГО превышает аналогичный показатель в сравнении с группой здоровых добровольцев в 8,3 раза ($p < 0,001$) (медианы показателей составили 0,381 (0,242; 0,536) и 0,046 (0,028; 0,071), соответственно), а у пациентов с неосложненной ОЦМВ – в 8,6 раза ($p < 0,001$) (медианы показателей составили 0,396 (0,157; 0,546) и 0,046 (0,028; 0,071)). Повышенное содержание данной клеточной субпопуляции может приводить к подавлению иммунного ответа у инфицированных ЦМВ пациентов. В то же время усиление супрессивной активности Г-МЛСК в определенной мере можно рассматривать и как адаптивную реакцию, направленную на ограничение ЦМВ-индуцированного Т-клеточного ответа с целью минимизации возможного повреждения тканей.

Т-регуляторные клетки (Treg) – основные клетки периферической крови, выполняющие регуляторную функцию и опосредующие периферическую иммунологическую толерантность. Эти клетки способны подавлять аутоиммунные и аллергические реакции, отторжение трансплантата, но, вместе с тем, существенно уменьшают резервы противоопухолевого и противои инфекционного иммунитета. Фенотип Treg представлен в виде CD4+CD25hiCD127–FoxP3+. У пациентов с ОЦМВ+ГО наблюдалось снижение количества Treg в 3,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых добровольцев (медианы показателей: 0,79 (0,57; 1,09) и 2,45 (2,005; 3,845), соответственно). У пациентов с неосложненной ОЦМВ данный показатель также был снижен – в 3,6 раза ($p < 0,001$) (медианы показателей: 0,68 (0,21; 1,03) и 2,45 (2,005; 3,845), соответственно). Уменьшение содержания данных клеток говорит о нарушении регуляторного звена иммунитета и свидетельствует о развитии транзиторного иммунодефицита.

На рисунке 4 обобщены полученные данные о содержании Г-МЛСК и Treg у пациентов разных групп.

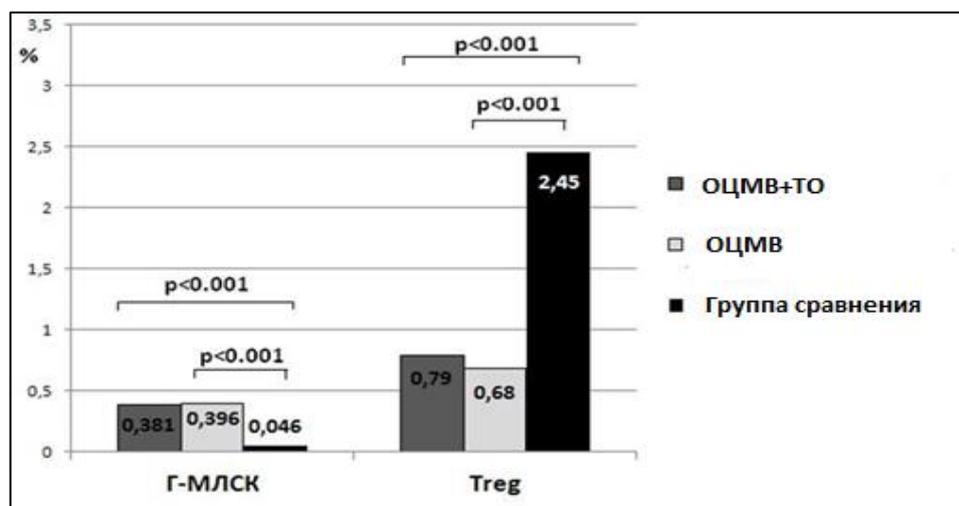


Рисунок 4 – Содержание G-MЛСК и Treg в венозной крови у пациентов с OЦМВ и TO, OЦМВ без TO и группы сравнения (в % от лейкоцитов)

Исследование показало сниженные количества Treg у пациентов с OЦМВ. Для OЦМВ характерен относительно высокий вклад T-клеточного звена иммунитета в распознавание OЦМВ-антигенов, что обуславливает важную роль Treg в иммунной регуляции при данной инфекции. В исследованиях было показано, что снижение количества Treg приводит к усилению эффекторного T-клеточного ответа на антиген pp65 OЦМВ.

Фенотипически активированные T-лимфоциты представлены в виде CD3+HLA-DR+CD45+. Уровень экспрессии молекулы HLA-DR+, являющейся маркером поздней активации иммунной системы, говорит о выраженности и силе иммунного ответа. Анализ содержания активированных T-лимфоцитов в образцах периферической крови пациентов с OЦМВ+ТО показал их возрастание в 7,7 раза ($p < 0,001$) по отношению к здоровым пациентам (медианы показателей: 36,02 (31,01; 47,92) и 4,68 (3,39; 5,25), соответственно). У пациентов группы неосложненной OЦМВ данный показатель был выше в 8,1 раза ($p < 0,001$), медианы показателей: 37,71 (22,71; 49,11) и 4,68 (3,39; 5,25), соответственно (рисунок 5). Высокое содержание таких клеток с высокой экспрессией маркера поздней активации лимфоцитов (HLA-DR+) у пациентов, включенных в исследование, свидетельствует об усилении эффекторной фазы цитотоксического иммунного ответа и выраженной активности инфекционного процесса.

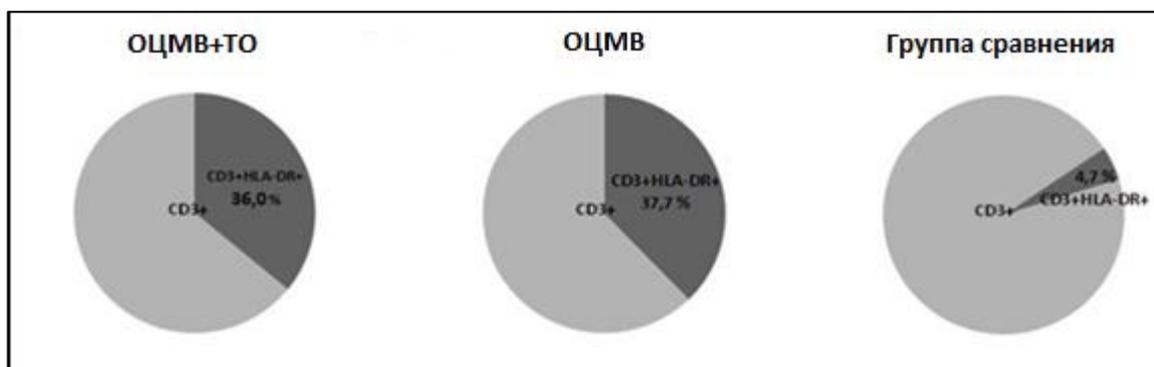


Рисунок 5 – Содержание активированных Т-лимфоцитов в венозной крови у исследованных пациентов

Способность проявлять эффекторные свойства, к числу которых относятся синтез специфических цитокинов, секреторная дегрануляция и высвобождение перфорина и гранзимов, определяется уровнем зрелости или стадией дифференцировки Т-клеток.

В зависимости от рецепторного репертуара и функциональной активности, выделяют популяции «наивных» Т-клеток (Tnaive, CD45RA+CD62L+); Т-клеток центральной (TCM, CD45RA–CD62L+) и эффекторной (TEM, CD45RA–CD62L) памяти, характеризующихся высокой способностью к самонаведению и эффекторной функцией; а также пул терминально-дифференцированных лимфоцитов (TEM RA, CD45RA+CD62L–).

Анализ результатов иммунофенотипирования CD3+ клеток исследованных образцов крови позволил выявить некоторые закономерности в распределении Т-клеток по стадиям дифференцировки (рисунок 6). Установлено, что содержание Tnaive у пациентов с ОЦМВ статистически значимо снижено по сравнению с группой сравнения: в 3,2 раза ($p < 0,001$) при неосложненном ТО течения (медианы показателей: 13,2 (3,8; 28,1) и 41,9 (34,6; 46,8), соответственно) и в 3,1 раза ($p = 0,03$) в случае ОЦМВ+ТО (медианы показателей: 13,6 (9,2; 17,0) и 41,9 (34,6; 46,8) соответственно). Изменения в содержании субпопуляций TCM носили аналогичный характер, но были менее выражены: процент клеток был снижен в 1,7 и 1,5 раза ($p = 0,005$), соответственно. Приблизительно двукратное увеличение относительного количества (17,3 (16,3; 21,4)) наблюдалось для субпопуляции TEM как в основной группе ОЦМВ (35,0 (30,1; 42,9)), так и в группе ОЦМВ+ТО (41,7 (23,4; 61,2)). У пациентов с ОЦМВ+ТО было отмечено выраженное увеличение содержания TEM RA по сравнению с пациентами, у которых ОЦМВ не сопровождалась развитием ТО (в 3,1 раза ($p = 0,025$) и 2,2 раза ($p = 0,028$)).

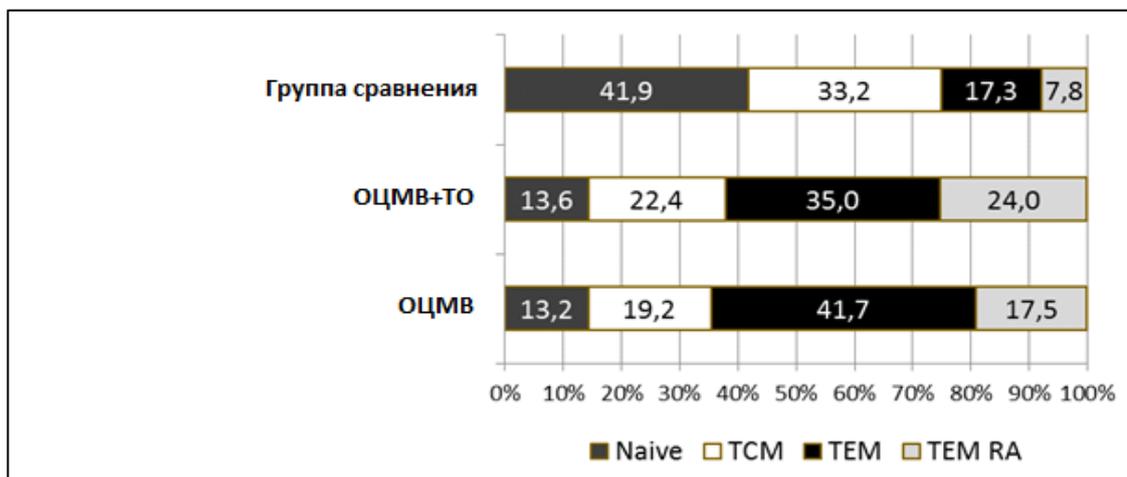


Рисунок 6 – Процентное содержание CD3+ Т-клеток, находящихся на разных стадиях дифференцировки, в исследованных группах

Полученные данные свидетельствуют об увеличении у пациентов с ОЦМВ количества TEM и TEM RA клеток специфичных по отношению к антигенам цитомегаловируса. Особенностью данных клеток при ОЦМВ является длительное сохранение активности и способности синтезировать цитотоксические молекулы, несмотря на терминальную степень дифференцировки. Избыточная активность TEM и TEM RA рассматривается как одно из пусковых звеньев, запускающих повреждение эндотелиальных клеток и опосредующих развитие воспалительных процессов в стенке сосудов, приводящих в последующем к тромбозам. Также следует учитывать, что снижение количества Tnaive может также в определенной мере вносить свой вклад в уменьшение образования субпопуляции так называемых индуцированных регуляторных клеток (iTreg), образование которых происходит на периферии за счет антигенной активации из «наивных» Т-клеток.

Определение генетической предрасположенности к тромбозам (мутации в гене свертывающего фактора V (фактор Лейдена), гене протромбина).

Полиморфизм гена фактора V G1691A был выявлен только у одного пациента с ОЦМВ. Данный пациент являлся носителем гетерозиготного аллеля GA. Все остальные пациенты были носителями гомозиготного аллеля GG. Мутация в гене протромбина FII G20210A не обнаружена ни у одного из обследованных пациентов; все пациенты были носителями нормального гомозиготного аллеля GG.

Полиморфизм гена фактора V G1691A (FVLeiden) связывают с развитием резистентности к антикоагулянтному действию протеина С, а полиморфизм FII G20210A — с более высоким уровнем протромбина в плазме. Эти два генетических полиморфизма были признаны более

распространенными причинами тромбофилии, чем дефицит антитромбина III, протеина С или протеина S. Мутации в данных генах рассматриваются как основные наследственные немодифицируемые факторы риска, которые могут приводить к ТО у пациентов с ОЦМВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. В структуре взрослых пациентов с лихорадками неясной этиологии доля ОЦМВ, как причины лихорадочного состояния, составляет 10,3%. Заподозрить ОЦМВ позволяют следующие клинико-лабораторные признаки: длительная немотивированная лихорадка; реактивные лимфоциты в ОАК ($p < 0,001$); трансаминаземия с повышением ГГТП и ЩФ в БАК ($p < 0,001$); гепатолиенальный синдром ($p < 0,001$). Верификация диагноза ОЦМВ основана на выделении в сыворотке крови ДНК методом ПЦР, выявлении специфических антител IgM и положительном тесте к Ag pp65 [2-А, 3-А, 4-А, 8-А, 9-А].

2. Иммунологическими признаками высокого риска возникновения ТО при ОЦМВ являются: мутации генов фактора Лейдена и протромбина; содержание Г-МЛСК, превышающее показатель верхней границы нормы в 8,3 раз; превышение количества активированных Т-клеток в 7,7 раз и более относительно верхней границы нормы; снижение количества регуляторных Т-клеток в 3,1 раза относительно нижней границы нормы; суммарное содержание клеточных субпопуляций TEM и TEMRA выше 59% [1-А, 3-А, 5-А, 6-А, 7-А].

3. Вероятность развития ТО различных локализаций у взрослых пациентов с ОЦМВ составляет 7%. Все пациенты с ОЦМВ требуют стратификации модифицируемых и немодифицируемых факторов рисков развития ТО. Прогностически неблагоприятными лабораторными показателями риска развития ТО при ОЦМВ у иммунокомпетентных взрослых пациентов являются высокие уровни СРБ ($p < 0,001$) и Д-димеров ($p < 0,05$) [1-А, 2-А, 4-А, 6-А, 7-А, 8-А, 9-А, 10-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Результаты, полученные в ходе проведения диссертационного исследования, позволили усовершенствовать критерии и показания к проведению обследования на ЦМВ и назначению профилактической антикоагулянтной терапии [1-А, 2-А, 4-А, 8-А, 9-А, 10-А]:

1. Цитомегаловирусную инфекцию следует заподозрить у иммунокомпетентных лиц, имеющих длительную немотивированную лихорадку или интоксикационно-лихорадочный синдром с наличием: реактивных лимфоцитов в общем анализе крови, повышенных печёночных

ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП) в биохимическом анализе крови, гепатолиенального синдрома. Все вышеуказанные симптомы следует рассматривать только в комплексе, а не отдельно.

2. Верификация ОЦМВ основывается на выделении специфических ДНК и антител классов IgM и IgG (низкой avidности) в сыворотке крови. При отсутствии возможности проведения ПЦР – можно использовать детекцию антигена pp65, но только у иммунокомпетентных пациентов [2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 6-А, 10-А].

3. Всем пациентам с подтвержденной ОЦМВ необходимо проводить стратификацию факторов риска ТО [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 6-А, 7-А, 8-А, 9-А, 10-А].

4. Всем пациентам с подтвержденной ОЦМВ и наличием факторов риска ТО показано проведение профилактической антикоагулянтной терапии в соответствии с Инструкцией по применению №065-0621: «Метод оценки вероятности тромбоемболических осложнений ЦМВ-инфекции и алгоритм лечения ЦМВ-инфекции» [1-А, 2-А, 4-А, 7-А, 8-А, 9-А, 10-А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных изданиях

1-А. CMV-ассоциированные тромбозы в клинической практике: современное состояние проблемы / М. Л. Доценко, А. А. Гончаров, И. Я. Гуцалюк // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – №3(8). – С. 312–321.

2-А. Без просвета / И. Я. Гуцалюк, М. Л. Доценко, Н. В. Соловей // Non posere. – Новый терапевтический журнал. – 2023. – № 3. – С. 30–35.

3-А. Иммунологические особенности течения острой цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов / М. Л. Доценко, Е. Г. Фомина, И. Я. Гуцалюк, Е. Е. Григорьева // Проблемы здоровья и экологии. – 2023 – № 4. – С. 56–62.

4-А. Клинические особенности острой цитомегаловирусной инфекции, сопровождающейся тромботическими осложнениями, у иммунокомпетентных пациентов / И. Я. Гуцалюк, М. Л. Доценко // Медицинский журнал. – 2024. – № 1. – С. 22–32.

Статьи в сборниках научных трудов

5-А. Динамика изменения отдельных субпопуляций лейкоцитов при острой ЦМВ-инфекции / В. В. Зверко, Е. Е. Григорьева, Е. Г. Фомина, И. Я. Гуцалюк, М. Л. Доценко, Л. А. Пехтерева, Э. А. Доценко, М. М. Шапетько // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Республики Беларусь. Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии; под ред. В.Р. Горбунова. – Минск, 2020. – С. 195–201.

Тезисы докладов

6-А. Клинико-лабораторная характеристика острой цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов / И. Я. Гуцалюк, М. Л. Доценко // Журнал инфектологии. – 2023. – № 3 (15). – С. 50.

7-А. Острая цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных пациентов. Что нового? / М. Л. Доценко, И. Я. Гуцалюк // Журнал инфектологии. – 2023. – №3(15). – С. 53.

8-А. Тромбоэмболическая болезнь, ассоциированная с острой цитомегаловирусной инфекцией / И. Я. Гуцалюк, М. Л. Доценко, М. А. Бахренькова, Р. А. Гордей // Журнал инфектологии. – 2019. – № 1. – С. 44–45.

9-А. Острая цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных пациентов / И. Я. Гуцалюк // Покровские чтения : сб. тез. III ежегодной конференции по инфекционным болезням. – Москва, 2023. – С. 24–25.

Инструкция по применению

10-А. Метод оценки вероятности тромбоэмболических осложнений ЦМВ-инфекции и алгоритм лечения ЦМВ-инфекции : инструкция по

применению № 065-0621 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь
22.07.21 г. / М. Л. Доценко, Е. Г. Фомина, Е. Е. Григорьева, И. Я. Гуцалюк, В.
В. Зверко ; РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Белорус. гос. мед. ун-т. –
Минск, 2021. – 8 с.

РЭЗІЮМЭ

Гуцалюк Ігар Яраслававіч Клініка-імуналагічныя асаблівасці цытамегалавіруснай інфекцыі ў імунакампетэнтных пацыентаў

Ключавыя словы: цытамегалавірус (ЦМВ). Вострая цытамегалавірусная інфекцыя (ВЦМВ). Імунакампетэнтны пацыент. Тромбатычныя ўскладненні (ТУ). Імуналагічныя асаблівасці.

Мэта даследавання: ацэнка частаты і клініка-імуналагічная характарыстыка ВЦМВ ў імунакампетэнтных пацыентаў і распрацоўка алгарытму прагнозу развіцця тромбатычных ускладненняў у дадзенай катэгорыі пацыентаў.

Метады даследавання: эпідэміялагічныя, сералагічныя, малекулярна-генетычныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню атрыманы доказы сувязі паміж ЦМВ і развіццём ТУ. Упершыню ўстаноўлена этыялагічная структура ліхаманак невядомага паходжання. Дадзена падрабязнае апісанне стану імуннай сістэмы ў пацыентаў з ВЦМВ. Упершыню праведзена даследаванне генетычнай схільнасці да трамбозаў ў пацыентаў з ВЦМВ. Падрабязна ахарактарызавана клінічная карціна ВЦМВ у імунакампетэнтных дарослых пацыентаў; вызначаны паказанні для абследавання ліхаманкавых пацыентаў да ЦМВ. Вызначаны частата і характар ТУ пры ВЦМВ. Распрацаваны дыягнастычны алгарытм прагназавання і прафілактыкі тромбатычных ускладненняў пры ВЦМВ у імунакампетэнтных дарослых пацыентаў.

Выкарыстанне вынікаў: атрыманыя дадзеныя могуць быць выкарыстаны для дыягностыкі ВЦМВ у імунакампетэнтных дарослых пацыентаў і своєчасовага прагназавання ускладненай плыні і неспрыяльнага выніку. Распрацаваны і ўкаранёны ў практыку алгарытм "Метад ацэнкі верагоднасці трамбаэмбалічных ускладненняў ЦМВ-інфекцыі і алгарытм лячэння ЦМВ-інфекцыі».

Вобласць ужывання: інфекцыйныя хваробы, тэрапія, гематалогія, анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Гуцалюк Игорь Ярославович

Клинико-иммунологические особенности цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов

Ключевые слова: цитомегаловирус (ЦМВ). Острая цитомегаловирусная инфекция (ОЦМВ). Иммунокомпетентный пациент. Тромботические осложнения (ТО). Иммунологические особенности.

Цель исследования: оценка частоты и клинико-иммунологическая характеристика ОЦМВ у иммунокомпетентных пациентов и разработка алгоритма прогноза развития тромботических осложнений у данной категории пациентов.

Методы исследования: эпидемиологические, серологические, молекулярно-генетические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: впервые получены доказательства связи между ОЦМВ и развитием ТО. Впервые установлена этиологическая структура лихорадок неясной этиологии. Дано подробное описание состояния иммунной системы у пациентов с ОЦМВ. Впервые проведено исследование генетической предрасположенности к тромбозам у пациентов с ОЦМВ. Подробно охарактеризована клиническая картина ОЦМВ у иммунокомпетентных взрослых пациентов; установлены показания для обследования лихорадящих пациентов к ЦМВ. Установлены частота и характер ТО при ОЦМВ. Разработан диагностический алгоритм прогнозирования и профилактики тромботических осложнений при ОЦМВ у иммунокомпетентных взрослых пациентов.

Использование результатов: полученные данные могут быть использованы для диагностики ОЦМВ у иммунокомпетентных взрослых пациентов и своевременного прогнозирования осложнённого течения и неблагоприятного исхода. Разработан и внедрён в практику алгоритм «Метод оценки вероятности тромбоэмболических осложнений ЦМВ-инфекции и алгоритм лечения ЦМВ-инфекции».

Область применения: инфекционные болезни, терапия, гематология, онкология.

SUMMARY

Hutsaliuk Ihar Yaroslavovich.

Clinical and immunological features of cytomegalovirus infection in immunocompetent patients

Key words: Cytomegalovirus (CMV). Acute cytomegalovirus infection (ACMV). The immunocompetent patient. Thrombotic complications (TC). Immunological features.

Aim of the study: assessment of the frequency and clinical and immunological characteristics of CMV in immunocompetent patients and development of an algorithm for predicting the development of thrombotic complications in this category of patients.

Research methods: epidemiological, serological, molecular-genetic, statistical.

Obtained results and their novelty: For the first time, evidence of a link between ACMV and the development of TC has been obtained. For the first time, the etiological structure of fevers of unclear etiology was established. A detailed description of the state of the immune system in patients with ACMV is given. The study of genetic predisposition to thrombosis in patients with ACMV was carried out for the first time. The clinical picture of ACMV in immunocompetent adult patients has been characterised in detail; indications for screening febrile patients for CMV have been established. The frequency and nature of TC in ACMV have been established. A diagnostic algorithm for prognosis and prevention of TC in ACMV in immunocompetent adult patients was developed.

Use of results: the obtained data can be used for diagnosing CMV infection in immunocompetent adult patients and for timely prediction of complicated course and unfavourable outcome. The algorithm 'Method for assessing the probability of thromboembolic complications of CMV infection and algorithm for treatment of CMV infection' was developed and introduced into practice.

Field of application: infectious diseases, therapy, hematology, oncology.

