

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.2.021>
УДК 578.825.11:616-078



Горбачёв В.В. ✉, Дмитраченко Т.И., Семёнов В.М., Егоров С.К.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Реактивация цитомегаловируса у септических пациентов в состоянии иммуносупрессии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Горбачёв В.В. – клиническая часть работы, наблюдение за пациентами, молекулярно-генетические исследования, анализ научных данных и обобщение результатов, создание базы данных, статистическая обработка и формулировка выводов; Дмитраченко Т.И. – наблюдение за пациентами, анализ научных данных и обобщение результатов, формулировка выводов; Семёнов В.М. – наблюдение за пациентами, анализ научных данных и обобщение результатов, формулировка выводов; Егоров С.К. – молекулярно-генетические исследования, анализ научных данных и обобщение результатов, статистическая обработка.

Подана: 30.05.2022

Принята: 27.06.2022

Контакты: gorvik_1994@mail.ru

Резюме

Понимание природы иммунного ответа у септических пациентов сегодня подвергается пересмотру. Для сепсиса характерна ранняя активизация как воспалительного (SIRS), так и противовоспалительного (CARS) ответов. Было выявлено, что SIRS и CARS возникают одновременно с развитием синдрома смешанной антагонистической реакции. Одновременный выброс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов формирует суммарный цитокиновый профиль, который опосредует последующий каскад реакций и развитие синдрома полиорганной недостаточности. Также считают, что разбалансировка цитокинового профиля в сторону противовоспалительного фенотипа создает предпосылки для развития бактериальных инфекций и реактивации латентных вирусов, в частности цитомегаловируса, на фоне иммуносупрессии. В настоящем исследовании были изучены частота реактивации латентной ЦМВ-инфекции и уровень вирусной нагрузки ДНК ЦМВ у пациентов в септическом состоянии. В исследование были включены 82 пациента, находящихся в критическом состоянии, госпитализированных в период 2018–2020 гг. Для обнаружения ДНК ЦМВ использовался метод ПЦР в режиме реального времени. Полученные результаты указывают на лабораторно-клинические особенности у пациентов с реактивацией ЦМВ. Отмечено участие ЦМВ в формирующихся иммунологических сдвигах у таких пациентов при персистирующем воспалении-иммуносупрессии, а также превалировании CARS, проявляющемся снижением CD8⁺ Т-лимфоцитов ($p=0,01$) и повышением иммунорегуляторного индекса ($p=0,03$). Отслеживание вирусной нагрузки латентной ЦМВИ может быть использовано в оценке состояния иммунного статуса хозяина, течения патологического процесса и его клинического прогноза. Полученные данные могут быть использованы в прогнозировании клинических исходов у пациентов в состоянии индуцированной или естественно формирующейся иммуносупрессии.

Ключевые слова: цитомегаловирус, реактивация, сепсис, иммуносупрессия

Harbachou V. ✉, Dmitrachenko T., Semenov V., Yahorau S.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Cytomegalovirus Reactivation in Immunosuppressed Septic Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Harbachou V. – clinical part of the work, observation of patients, molecular genetic studies, analysis of scientific data and generalization of results, creation of a database, statistical processing and formulation of conclusions; Dmitrachenko T. – observation of patients, analysis of scientific data and generalization of results, formulation of conclusions; Semenov V. – observation of patients, analysis of scientific data and generalization of results, formulation of conclusions; Yahorau S. – molecular genetic studies, analysis of scientific data and generalization of results, statistical processing.

Submitted: 30.05.2022

Accepted: 27.06.2022

Contacts: gorvik_1994@mail.ru

Abstract

The understanding of the nature of the immune response in septic patients is undergoing revision today. Sepsis is characterized by early activation of both inflammatory (SIRS) and anti-inflammatory (CARS) responses. SIRS and CARS have been found to occur simultaneously with the development of a mixed antagonistic response syndrome. The simultaneous release of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines forms a total cytokine profile that mediates the subsequent reaction cascade and the development of multiple organ dysfunction syndrome. It is also believed that an imbalance of cytokine profile towards anti-inflammatory phenotype creates prerequisites for the development of bacterial infections and reactivation of latent viruses, in particular cytomegalovirus, against the background of immunosuppression. In the present study, we studied the frequency of reactivation of latent HCMV infection and the viral load of HCMV DNA in septic patients. The study included 82 critically ill patients hospitalized between 2018 and 2020. Real-time PCR was used to detect HCMV DNA. The results obtained indicate laboratory and clinical features in patients with HCMV reactivation. Involvement of HCMV in the emerging immunological shifts in such patients with persistent inflammation-immunosuppression, as well as CARS prevalence, manifested by decreased CD8+ T-lymphocytes ($p=0.01$) and increased immunoregulatory index ($p=0.03$) were noted. Monitoring the viral load of latent HCMV infection can be used in the assessment of the host immune status, the course of the pathological process, and its clinical prognosis. The data obtained can be used in predicting clinical outcomes in patients in a state of induced or naturally formed immunosuppression.

Keywords: cytomegalovirus, reactivation infection, sepsis, immunosuppression

■ ВВЕДЕНИЕ

Понимание природы иммунного ответа у септических пациентов, находящихся в критическом состоянии, в настоящий момент подвергается пересмотру. Установлено, что для генерализованной бактериальной инфекции характерна ранняя активизация как воспалительного (SIRS – systemic inflammatory response syndrome),

так и противовоспалительного (CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome) ответов на фоне глубоких изменений неиммунных систем гомеостаза. В последующем было выявлено, что SIRS и CARS возникают одновременно. Более того, считается, что CARS не имеет отношения к компенсаторному ответу и не является следствием SIRS. Напротив, происходит гиперактивация факторов врожденного иммунитета («цитокиновый шторм», нейтрофилия) и угнетение Т-клеточного иммунитета с лимфопенией [1]. На сегодняшний день изучение цитокинового ответа при SIRS и CARS привело к пониманию того, что преобладающим является синдром смешанной антагонистической реакции (MARS – mixed antagonistic response syndrome), характеризующийся одновременным выбросом медиаторов обоих типов [2–4].

В случае если преобладает SIRS, развивается полиорганная недостаточность в короткие сроки. Превалирование же CARS проявляется увеличением высвобождения противовоспалительных цитокинов и снижением продукции провоспалительных, подавлением активности моноцитов, анергией Т-лимфоцитов и уменьшением количества других клеток иммунитета путем апоптоза. Считают, что преобладание CARS над SIRS имеет больший повреждающий эффект из-за высокой восприимчивости пациента к внутрибольничным инфекциям и реактивации латентных вирусов на фоне развивающейся иммуносупрессии [5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частоты реактивации латентной ЦМВ-инфекции и уровня вирусной нагрузки ДНК ЦМВ у пациентов с сепсисом в состоянии иммуносупрессии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая часть работы выполнялась на базе 3 отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и отделения торакальной хирургии учреждений здравоохранения г. Витебска. В исследование включались взрослые пациенты обоих полов в возрасте 18–90 лет с тяжелой бактериальной инфекцией, развившейся на ее фоне полиорганной дисфункцией и длительностью госпитализации более 5 дней. Критериями исключения являлись наличие первичных иммунодефицитов и ВИЧ-инфекции, прием иммуносупрессоров, а также кортикостероидов в режиме пульс-терапии. Наконец, из исследования исключались онкологические пациенты, проходившие курсы гормональной и лучевой терапии в предыдущие 12 месяцев. Первичной конечной точкой исследования считалась выписка или смертельный исход. За вторичные конечные точки были приняты длительность госпитализации, длительность ИВЛ, длительность применения вазопрессоров, присоединение нозокомиальной бактериальной флоры и лабораторные показатели, отражающие степень тяжести инфекционного процесса и иммуносупрессии.

Количественное определение ДНК ЦМВ в биологических образцах оценивалось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в момент развития критического состояния, а затем каждые 5–10 дней в течение госпитализации до выписки, смерти либо стабилизации состояния. Под реактивацией ЦМВ подразумевалось обнаружение ДНК ЦМВ вместе с наличием IgG к ЦМВ в плазме крови (подтверждалось методом твердофазного иммуноферментного анализа), что дополнительно позволяло отличить реактивацию от первичного инфицирования. Образцы крови и мокроты забирались в асептических условиях, замораживались и

хранились при температуре -70°C ; многократное замораживание и оттаивание образцов исключалось.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel 2013 (Microsoft, USA), пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA). В анализе применялись методы дескриптивной (среднее, минимальное и максимальное значения выборки, межквартильный размах) и непараметрической статистики (медиана, критерий Манна – Уитни, критерий χ^2 Пирсона, отношение шансов, анализ выживаемости Каплана – Мейера). За статистически значимое принималось р-значение, номинально меньшее 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для выявления частоты реактивации ЦМВ и ее вклада в клинический исход заболевания проведен забор плазмы крови и/или мокроты у 82 пациентов в критическом состоянии, удовлетворяющих критериям включения в исследование. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия у них ДНК ЦМВ. При анализе оценивался ряд клинически важных аспектов, потенциально влияющих на вероятность развития реактивации: присоединение нозокомиальной инфекции, длительность ИВЛ, переливание кровезамещающих препаратов (см. таблицу).

Основные клинко-лабораторные показатели пациентов
Main clinical and laboratory parameters of patients

	Общий (n=82)	ЦМВ+ (n=30)	ЦМВ- (n=52)	p
Госпитализация, дней (среднее (25%; 75%))	44,9 (22; 58)	55 (38; 67)	39,1 (19,5; 55)	0,01**
Антибактериальная терапия, дней (среднее (25%; 75%))	37,9 (20; 49)	44,7 (30; 52)	33,8 (18; 43)	0,02**
Смена антибактериальной терапии, n (среднее (25%; 75%))	2,9 (2; 4)	3,4 (2; 5)	2,6 (2; 4)	0,08**
Вазопрессорная терапия, дней (среднее (25%; 75%))	3,1 (0; 5)	3,1 (0; 6)	3,1 (0; 5)	0,70**
Лейкоциты, max , $\times 10^9/\text{л}$ (среднее (25%; 75%))	27,4 (20; 32,2)	28,0 (20,8; 32,2)	27,1 (19,1; 32,6)	0,45**
Тромбоцитопения ($<150 \times 10^9/\text{л}$)	45 из 82	16 из 30	29 из 52	0,70*
Тромбоциты, min , $\times 10^9/\text{л}$ (среднее; Ме (25%; 75%))	157,6; 145,5 (56; 197)	156,7; 141,5 (29; 203)	158,1; 145,5 (70,5; 183,5)	0,83**
Анемия (<130 г/л у мужчин, <120 г/л у женщин)	80 из 82	30 из 30	50 из 52	0,27*
Гемоглобин, min , г/л (среднее; Ме (25%; 75%))	86,5; 85,5 (73; 86)	81,1; 78,0 (70; 93)	89,6; 87,5 (79; 98)	0,03**
СРБ, max , мг/л (среднее; Ме (25%; 75%))	157,4; 136,5 (79,6; 222,6)	159,6; 125,15 (79,9; 222,1)	155,9; 137,5 (73,1; 223,0)	0,90**
Переливание кровезамещающих препаратов, n (среднее; 95% ДИ)	6,7 (95% ДИ 0–21,5)	7,4 (95% ДИ 0–23,7)	6,3 (95% ДИ 0–20,2)	0,67**
ИВЛ, дней (среднее; Ме (25%; 75%))	8,0; 0,0 (0,0; 11,0)	7,3; 0,0 (0,0; 10,0)	8,4; 0,0 (0,0; 11,5)	0,43**
Летальность, n (%)	28 (34,1)	10 (33,3)	18 (34,6)	0,90*

Примечания: * критерий χ^2 Пирсона; ** критерий Манна – Уитни.



Рис. 1. Схема забора биологических образцов. Черным цветом показаны ЦМВ-отрицательные образцы, серым цветом показаны ЦМВ-положительные образцы

Fig. 1. Biological sampling scheme. Blue indicates HCMV-negative samples, red indicates HCMV-positive samples

ДНК ЦМВ была обнаружена у 30 из 82 пациентов (36,6%). Из них у 17 из 55 пациентов ДНК ЦМВ была обнаружена в крови, что составило 30,9% от тех пациентов, которым проводилось исследование ДНК ЦМВ в крови, у 12 из 38 – в мокроте (31,6%), у 2 из 11 пациентов – и в крови, и в мокроте (18,2%) (рис. 1).

Летальность в группе ЦМВ+ пациентов статистически не отличалась от группы пациентов с отсутствием ДНК ЦМВ ($p=0,9$) и не зависела от величины обнаруженной вирусной нагрузки. Также не было выявлено различий в двух группах пациентов в уровнях летальности как в 28-дневный период пребывания в стационаре, так и в течение всего периода госпитализации.

При подробном рассмотрении клинико-лабораторных показателей было отмечено более тяжелое течение инфекционного процесса у пациентов с реактивацией ЦМВ. Группа ЦМВ+ характеризовалась более длительным сроком госпитализации (среднее 55 дней vs 39,3 дня; $p=0,01$) и антибактериальной терапии (среднее 44,7 дня vs 33,8 дня; $p=0,02$), а течение патологического процесса характеризовалось более частым присоединением нозокомиальных инфекций. Из 52 ЦМВ– пациентов у 7 отсутствовало обнаружение бактериальных патогенов, что имело место только у 3 из 30 пациентов из группы ЦМВ+ ($p=0,64$). В то же время в группе ЦМВ+ у 12 пациентов отмечалось выделение трех и более (максимум 7) нозокомиальных возбудителей, что регистрировалось только у 10 обследованных в группе ЦМВ– ($p=0,01$). Обращает на себя внимание также и тот факт, что наличие ДНК ЦМВ в мокроте во всех случаях сопровождалось обнаружением двух и более бактериальных возбудителей. При наличии ДНК ЦМВ у одного пациента в крови и мокроте одновременно течение заболевания сопровождалось длительной госпитализацией (67 дней), характерными клинико-лабораторными сдвигами, присоединением нозокомиальной флоры. Рассматриваемая нами гипотеза об увеличении риска развития внутрибольничных инфекций у пациентов с ЦМВ-индуцированной модуляцией также находит подтверждение в некоторых других исследованиях [4, 5].

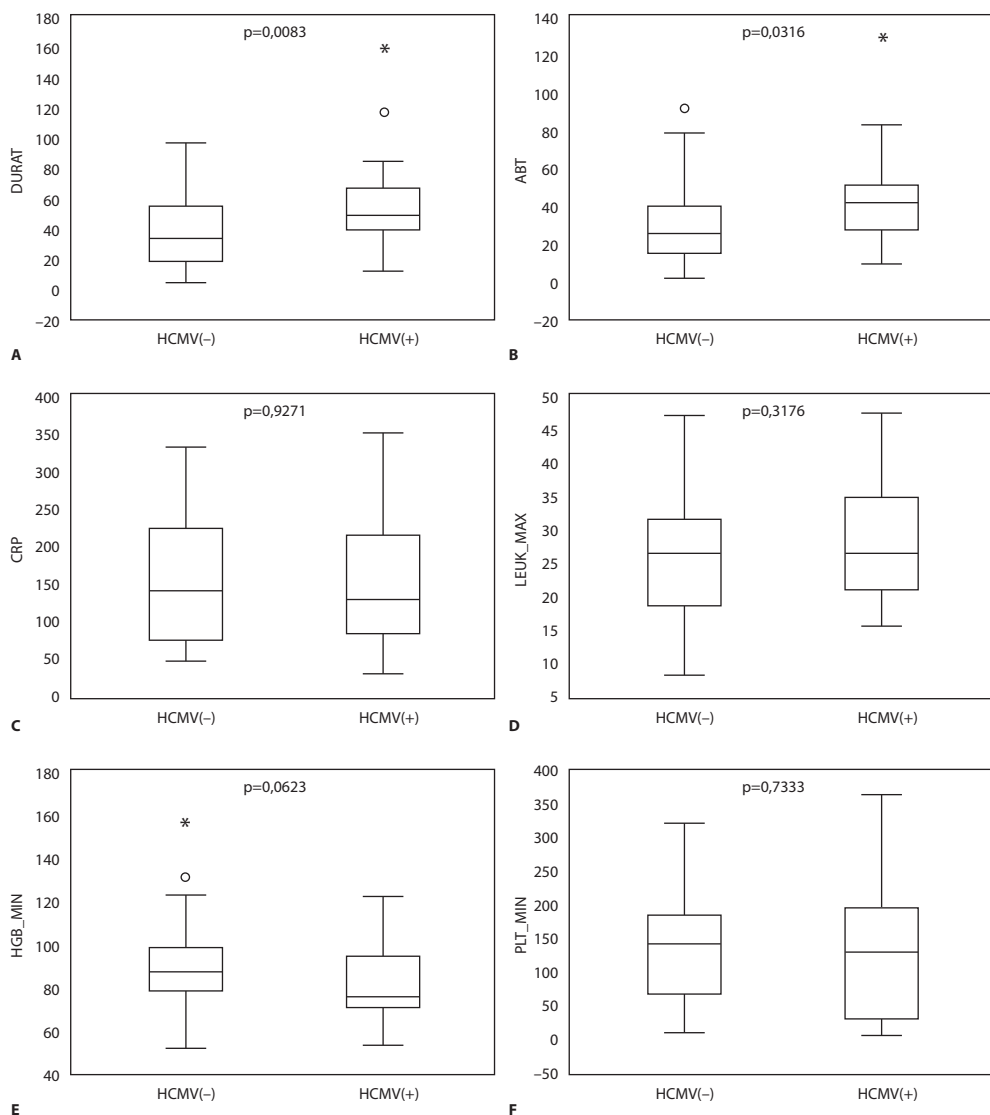


Рис. 2. Основные клинические и лабораторные изменения у пациентов с реактивацией цитомегаловирусной инфекции и без нее

Примечания: А – длительность госпитализации (дней), В – длительность антибактериальной терапии (дней), С – максимальный уровень СРБ (мг/л), D – максимальный уровень лейкоцитов ($\times 10^9/L$), E – минимальный уровень гемоглобина (г/л), F – минимальный уровень тромбоцитов ($\times 10^9/L$). Линией в середине ящика отмечена медиана распределения, границами ящика служат первый и третий квартили, точками отмечены выбросы, звездочками – экстремальные значения.

Fig. 2. Main clinical and laboratory shifts in patients with and without reactivation of cytomegalovirus infection

Notes: A – duration of hospitalization (days), B – duration of antibiotic therapy (days), C – maximum CRP level (mg/L), D – maximum white blood cell count ($\times 10^9/L$), E – minimum hemoglobin level (g/L), F – minimum platelet count ($\times 10^9/L$). The line in the middle of the box marks the median distribution, the first and third quartiles serve as box borders, outliers are marked by dots, and extreme values are marked by asterisks.

Количество смен схем антибактериальной терапии в среднем также было больше в группе ЦМВ+ пациентов ($p=0,08$). Наконец, группа ЦМВ+ пациентов характеризовалась более высокими средними значениями максимального уровня лейкоцитов ($28,0 \times 10^9/\text{л}$ vs $27,10 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,45$), более низкими средними значениями минимального уровня тромбоцитов ($156,7 \times 10^{12}/\text{л}$ vs $158,1 \times 10^{12}/\text{л}$, $p=0,83$) и гемоглобина ($81,1$ г/л vs $89,6$ г/л, $p=0,03$), большим количеством переливаний кровезамещающих препаратов (в среднем $7,4$ vs $6,3$, $p=0,67$) и более высоким средним уровнем СРБ, хотя медиана значения СРБ оказалась более низкой (среднее $159,6$ мг/л vs $155,9$ мг/л и медианное $125,12$ мг/л vs $137,5$ мг/л, $p=0,9$). Хотя различия большинства показателей оказались недостоверными, ряд лабораторно-клинических показателей говорит о более тяжелом течении заболевания у пациентов в группе ЦМВ+. Основные клиничко-лабораторные показатели представлены на рис. 2.

Существенный интерес представляет рассмотрение реактивации ЦМВИ у пациентов с наиболее тяжелым течением бактериальной инфекции, соответствующей критериям сепсиса. Так, в группе пациентов с сепсисом реактивация ЦМВ была выявлена в 19 из 45 случаев ($42,2\%$), что имело место только у 11 из 37 пациентов ($29,7\%$), у которых сепсис отсутствовал ($p<0,001$).

Из 9 пациентов, у которых сепсис имел место при поступлении, реактивация ЦМВ в последующем была обнаружена у 5 ($55,6\%$). Из оставшихся 73 пациентов сепсис в последующем развился в 36 случаях. Из 36 пациентов с сепсисом предшествующая ДНКемия ЦМВ была обнаружена в 14 случаях ($38,9\%$) по сравнению с 11 из оставшихся 37 ЦМВ+ пациентов, у которых сепсис не развился ($29,7\%$) ($\text{ОШ}=1,5$). Уровни вирусной нагрузки ЦМВ у пациентов с сепсисом были выше как в крови (среднее $3398,5$ МЕ/мл vs $369,2$ МЕ/мл; медиана $998,4$ МЕ/мл vs $182,9$ МЕ/мл), так и в моче (среднее $39647,4$ МЕ/мл vs $7362,6$ МЕ/мл; медиана 4409 МЕ/мл vs 2990 МЕ/мл).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что сепсис как состояние иммуносупрессии может быть фактором, предрасполагающим к развитию реактивации ЦМВИ, это подтверждается тем фактом, что у пациентов с сепсисом ДНК ЦМВ в последующем обнаруживалась в $55,6\%$ случаев; в свою очередь, реактивация ЦМВ сама по себе способна запускать патологический каскад реакций, приводящих к развитию септических состояний, что доказывается не только более частым развитием сепсиса у ЦМВ+ пациентов, но и более высокими уровнями вирусной нагрузки ДНК ЦМВ в биологических жидкостях.

В качестве подтверждения гипотезы о влиянии CARS на реактивацию ЦМВИ приводим клинический случай.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент 37 лет – женщина, заболела остро, когда появились общая слабость, желтушность кожи и склер, боль в животе. Накануне в течение 5 дней отмечала употребление алкоголя. Вызвала скорую медицинскую помощь, была доставлена в инфекционное отделение с предварительным диагнозом: цирроз печени С, декомпенсация, токсический гепатит. При поступлении уровень лейкоцитов $14,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – $54 \times 10^9/\text{л}$, СРБ >200 мг/мл. Показатели системного артериального давления потребовали вазопрессорной поддержки с первого дня госпитализации.

Микробиологические посевы крови и мочи показали отрицательный результат. В первые дни госпитализации состояние пациентки оставалось критическим и продолжало ухудшаться: уровень лейкоцитов вырос до $42 \times 10^9/\text{л}$, СРБ – до 270 мг/мл, уровень тромбоцитов снизился до $20 \times 10^9/\text{л}$, уровень прокальцитонина увеличился до 38,1 нг/мл (выраженные проявления SIRS). Патологические сдвиги в биохимическом анализе крови также указывали на развитие полиорганной дисфункции: креатинин – 246 мкм/л, общий билирубин – 553 мкм/л, АсАТ – 486 Е/л, АлАТ – 115 Е/л, ГГТП – 1739 Е/л. Нарастали явления дыхательной недостаточности, на 6-й день госпитализации пациентка была взята на аппарат искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Состояние пациентки было расценено как критическое, непосредственно перед переводом на ИВЛ произведен забор плазмы крови с целью определения ДНК ЦМВ в ПЦР (результат отрицательный).

На 9-й день госпитализации появились рентгенологические признаки пневмонии, микробиологический посев мокроты в последующем выявил рост *Candida albicans*. На основании вышеперечисленных клинико-лабораторных и анамнестических данных был выставлен диагноз: комбинированное заболевание – алкогольная болезнь печени – острый алкогольный гепатит на фоне цирроза печени класса С в стадии декомпенсации, печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия 2-й степени, асцит. Энцефалопатия смешанного генеза. Тромбоцитопения. Сепсис неуточненный, тяжелое течение. Гепаторенальный синдром. Полиорганная недостаточность. Острое повреждение почек с нарушением азотовыделительной функции (класс I по RIFLE). Двусторонняя гипостатическая пневмония, дыхательная недостаточность 1–2-й степени, вторичная кардиомиопатия Н2А. Хронический панкреатит, обострение. Хронический пиелонефрит. Хронический гастрит. Железодефицитная анемия. Алкогольная зависимость, синдром отмены алкоголя с делирием.

К концу второй недели госпитализации состояние пациентки оставалось критическим, степень полиорганной дисфункции оставалась прежней, но проявления SIRS несколько стабилизировались: уровень лейкоцитов снизился до $23 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов вырос до $80\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$, значение СРБ снизилось до 60 мг/мл, а прокальцитонина – до 18,1 нг/мл. На 12-й день госпитализации у пациентки был произведен повторный забор образцов крови и мокроты. В повторном исследовании ДНК ЦМВ также не была обнаружена.

Последующее течение заболевания характеризовалось превалированием CARS, что обусловило последовательное снижение уровня лейкоцитов до субнормальных значений – $5,6 \times 10^9/\text{л}$, снижение уровня СРБ до 40 мг/мл с временными подъемами до более высоких значений, снижение уровня прокальцитонина до 2,1 нг/мл. Течение заболевания характеризовалось длительной госпитализацией (67 дней), присоединением нозокомиальной флоры (38-й день госпитализации – *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте, резистентна к цефоперазону/сульбактаму, ампициллину/тазобактаму, имипенему; *Acinetobacter baumannii* в моче, резистентен к меропенему, норфлоксацину, ампициллину, тикарциллину / клавулановой кислоте); на 39-й день госпитализации была выделена *Pseudomonas aeruginosa* в посевах крови из внутривенного катетера (резистентна к цефотаксиму, имипенему, гентамицину, цефепиму, триметоприму, сульфаметоксазолу).

Интересным с точки зрения реактивации ЦМВИ оказалось то, что начиная с 15-го дня госпитализации в крови, а затем и в мокроте стала обнаруживаться и постепенно

нарастать (к 50-му дню госпитализации) вирусная нагрузка ЦМВ от минимальных (22 и 365 МЕ/мл в крови и мокроте соответственно) до больших (678 и 186 768 МЕ/мл в крови и мокроте соответственно) значений. На 44-й день нахождения в стационаре пациентке проводилось иммунологическое исследование крови, которое выявило изменения, характерные для CARS: признаки системной воспалительной реакции высокой степени активности – раздражение клеточного, гуморального и неспецифического звеньев иммунитета, а также угнетение Т-клеточного звена иммунитета (Т-лимфоциты (Е-РОК) 34% (норма 58–67%), Т-лимфоциты активные 32% (норма 24–30%), Т-хелперы CD4 24% (норма 35–48%), Т-супрессоры CD8 10% (норма 18–25%), иммунорегуляторный индекс (ИРИ = T_x / T_c) 2,5 (норма 1,4–2,0), В-лимфоциты CD22 2% (норма 16–24%), иммуноглобулины G 21,7 г/л (норма 8–18 г/л), иммуноглобулины А 1,79 г/л (норма 0,9–4,5 г/л), иммуноглобулины М 1,73 г/л (норма 0,6–2,5 г/л), фагоцитарный индекс 82% (норма 80–90%), фагоцитарное число 9,0 (норма 8,9–12,3)).

Данный клинический случай хорошо иллюстрирует активацию ЦМВИ в условиях имеющейся дисрегуляции иммунного ответа и угнетения Т-клеточного звена иммунитета (снижение уровня Т-супрессоров), ответственного за противовирусный ответ (рис. 3), что сопровождалось клиническими проявлениями SIRS и CARS, а также персистирующим синдромом воспаления-иммуносупрессии.

Подобные тенденции в иммунологических исследованиях крови отмечались и у других пациентов. Так, для пациентов, в биологических образцах которых обнаруживалась ДНК ЦМВ, были характерны иммунологические сдвиги в виде снижения количества Т-супрессоров CD8 ($p=0,01$) и/или повышения иммунорегуляторного индекса ($CD4+/CD8+$; $p=0,03$). Кроме того, данные изменения были выражены тем сильнее, чем выше была обнаруженная вирусная нагрузка ЦМВ (рис. 4).

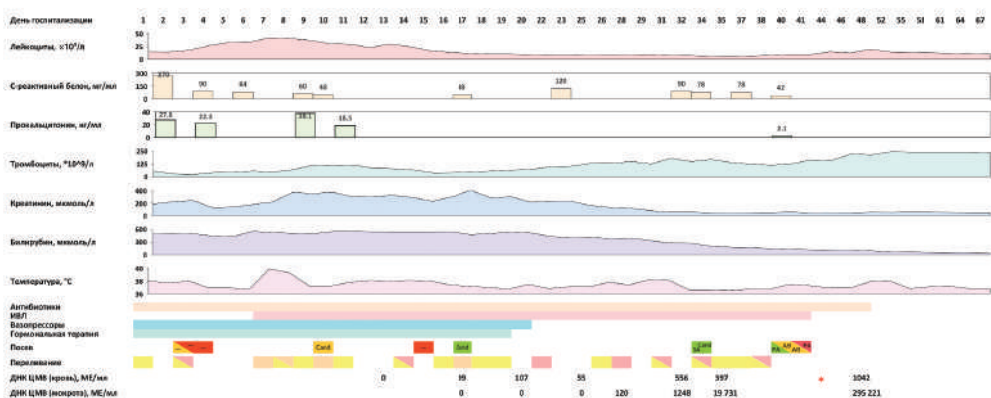


Рис. 3. Клинический случай. Пациентка 37 лет, женщина. На рисунке отражены лабораторные проявления SIRS и CARS, динамика вирусной нагрузки ЦМВ в плазме крови и мокроте и сопутствующие иммунологические сдвиги. Пояснения в тексте

Fig. 3. Clinical Example. A 37-year-old female patient. The figure reflects laboratory manifestations of SIRS and CARS, dynamics of HCMV viral load in blood plasma and sputum and associated immunological shifts. Explanations in the text

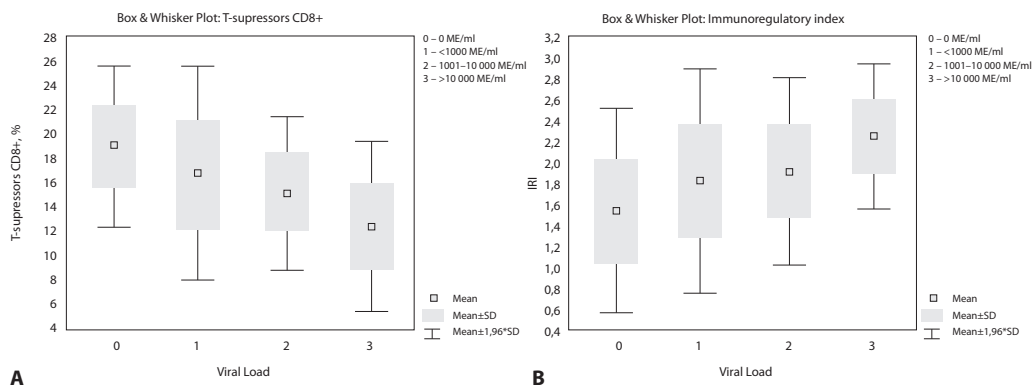


Рис. 4. Иммунологические сдвиги (уровень Т-супрессоров (А) и иммунорегуляторный индекс (В) в зависимости от вирусной нагрузки ЦМВ
Fig. 4. Immunological shifts (T-suppressors (A) and immunoregulatory index (B)) depending on HCMV viral load

Полученные результаты могут указывать на важную роль CD8+ Т-лимфоцитов в противовирусном ответе организма на ЦМВ у пациентов с сепсисом. Вероятно, угнетение системы иммунитета в виде снижения полифункциональности CD8+ Т-клеток и увеличения экспрессии белка запрограммированной клеточной гибели PD1 может приводить к стимуляции апоптоза антигенспецифичных Т-лимфоцитов и снижению запрограммированной гибели регуляторных Т-лимфоцитов, что еще больше повышает вероятность реактивации латентных вирусных инфекций у данной категории пациентов. Полученные нами результаты подтверждаются и результатами исследований других авторов [6–9].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЦМВ является частым участником инфекционного процесса у пациентов, находящихся в критическом состоянии, внося вклад в клинический исход заболевания. В нашем исследовании мы выявили, что ЦМВИ реактивировалась в 36,6% случаев у пациентов данного профиля. Течение заболевания ЦМВ-позитивных пациентов характеризовалось более длительным сроком госпитализации и антибактериальной терапии, а также более частым присоединением нозокомиальных инфекций, более высокими средними значениями лейкоцитов и СРБ и более низкими средними значениями тромбоцитов и гемоглобина. Различий в уровне смертности у пациентов с реактивацией ЦМВ и без реактивации обнаружено не было.

Обнаружена связь между наличием сепсиса и более высокой вероятностью развития реактивации ЦМВ ($p < 0,001$), а также более высокими вирусными нагрузками ЦМВ как в крови, так и в мокроте пациентов данных групп. Выявлена связь между наличием ДНК ЦМВ в биологических жидкостях и последующим развитием сепсиса у пациентов с тяжелой бактериальной патологией (ОШ=1,5).

Отмечено участие ЦМВ в формирующихся иммунологических сдвигах у таких пациентов при персистирующем синдроме воспаления-иммуносупрессии, а также превалировании SARS, проявляющемся снижением CD8+ Т-лимфоцитов ($p = 0,01$).

и/или повышением иммунорегуляторного индекса ($p=0,03$). Отслеживание вирусной нагрузки латентной ЦМВИ может быть использовано в оценке состояния иммунного статуса хозяина, течения патологического процесса и его клинического прогноза. Полученные данные могут быть использованы в прогнозировании клинических исходов у пациентов в состоянии индуцированной или естественно формирующейся иммуносупрессии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rosenthal M.D., Moore F.A. Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism: Evolution of Multiple Organ Dysfunction. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17:167–72. Available at: <https://doi.org/10.1089/sur.2015.184>
2. Osuchowski M.F., Welch K., Siddiqui J., Remick D.G. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J Immunol*. 2006;177:1967–74. Available at: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.3.1967>
3. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J., Humburg P., Hutton P., Mills T.C. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4:259–71. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00046-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00046-1)
4. Binkowska A.M., Michalak G., Słotwiński R. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40:206–16. Available at: <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.52835>
5. Imlay H., Limaye A.P. Current Understanding of Cytomegalovirus Reactivation in Critical Illness. *J Infect Dis*. 2020;221:S94–102. Available at: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz638>
6. Krmpotić A., Podlech J., Reddehase M.J., Britt W.J., Jonjić S. Role of antibodies in confining cytomegalovirus after reactivation from latency: three decades' résumé. *Med Microbiol Immunol*. 2019;208:415–29. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00600-1>
7. Castón J.J., Cantisán S., González-Gasca F., Páez-Vega A., Abdel-Hadi H., Illescas S. Interferon- γ production by CMV-specific CD8+ T lymphocytes provides protection against cytomegalovirus reactivation in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42:46–53. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4077-6>
8. Choi Y.J., Kim S.B., Kim J.H., Park S.-H., Park M.S., Kim J.M. Impaired polyfunctionality of CD8+ T cells in severe sepsis patients with human cytomegalovirus reactivation. *Exp Mol Med*. 2017;49:e382. Available at: <https://doi.org/10.1038/emm.2017.146>
9. Vieira Braga F.A., Hertoghs K.M.L., van Lier R.A.W., van Gisbergen K.P.J.M. Molecular characterization of HCMV-specific immune responses: Parallels between CD8(+) T cells, CD4(+) T cells, and NK cells. *Eur J Immunol*. 2015;45:2433–45. Available at: <https://doi.org/10.1002/eji.201545495>