

АСПЕКТЫ РЕАКТИВАЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

В.В. Горбачёв, Т.И. Дмитраченко, В.М. Семёнов, С.К. Егоров

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

Aspects of cytomegalovirus reactivation in critically ill patients

V.V. Gorbachev, T.I. Dmitrachenko, V.M. Semenov, S.K. Egorov
Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Резюме

Цитомегаловирус играет существенную роль в патологии человека. Первичное инфицирование обычно происходит в детском возрасте, и в последующем формируется пожизненная латенция, при которой вирус реплицируется вследствие ускользания от иммунного ответа. Состояние физиологической или патологической иммуносупрессии может способствовать реактивации цитомегаловируса. В последние годы все больше исследователей приходят к выводу, что у пациентов в критическом состоянии может происходить реактивация цитомегаловируса. Несмотря на имеющиеся сведения, данные о реактивации в этой группе пациентов ограничены относительно небольшими размерами выборки, разнообразием исследуемых групп пациентов, различиями в методологии исследований и вариабельностью в сообщенных результатах, что исключает возможность обобщения результатов.

Цель: определение частоты и сроков реактивации ЦМВИ у пациентов, находящихся в критическом состоянии, и выявление ее основных клинических особенностей.

Материалы и методы: в исследование были включены 118 пациентов в критическом состоянии с тяжелыми бактериальными и вирусно-бактериальными инфекциями, сопровождающимися полиорганной дисфункцией. Реактивация цитомегаловируса определялась обнаружением ДНК вместе с наличием IgG.

Результаты. Реактивация была обнаружена в 36,4 % случаев. Выявлены частота и сроки реактивации в крови и мокроте, а также тенденции изменения вирусной нагрузки в динамике. Отмечены основные клинические особенности реактивации при различных патологиях (сепсис бактериальной этиологии, COVID-19, несептические критические пациенты). ДНК ЦМВ чаще обнаруживалась в крови пациентов с сепсисом (44,8 %) по сравнению с пациентами с COVID-19 (13,0 %, $p=0,015$) и несептическими критическими пациентами (19,2 %, $p<0,05$). При COVID-19 было характерно не только более редкое обнаружение ДНК ЦМВ в крови, но и наименьшие вирусные нагрузки ($p<0,05$). ДНК ЦМВ в мокроте обнаруживается одинаково часто при сепсисе (38,1 %) и COVID-19 (33,3 %), однако наиболее высокие вирусные нагрузки характерны для пациентов с сепсисом ($p<0,05$).

Ключевые слова: цитомегаловирус, реактивация, COVID-19, сепсис, иммуносупрессия.

Abstract

Cytomegalovirus plays an essential role in human pathology. Primary infection usually occurs in childhood and subsequently, a lifelong latency is formed which the virus replicates by evading the immune response. In recent years, more and more researchers have concluded that cytomegalovirus reactivation may occur in critically ill patients. Despite the available evidence, data on reactivation in this group of patients are limited by the relatively small sample size, the variety of patient groups studied, the differences in study methodology, and the variability in reported results, which excludes the possibility of summarizing the results.

This study aimed to determine the frequency of reactivation of cytomegalovirus infection in critically ill patients and to identify its main clinical features.

Materials and methods. The study included 118 critically ill patients with severe bacterial and viral-bacterial infections accompanied by multiple organ dysfunction. Cytomegalovirus reactivation was determined by the detection of DNA in combination with the presence of IgG.

Results. Reactivation was detected in 36.4 % of cases. Frequency and terms of reactivation in blood and sputum as well as trends of viral load changes in dynamics were shown. The main clinical features of reactivation in different pathologies (sepsis of bacterial etiology, COVID-19, non-septic critical patients) were noted. HCMV DNA was more frequently detected in the blood of septic patients (44.8 %) compared with COVID-19 (13.0 %, $p<0.05$) and non-septic critically ill patients (19.2 %, $p<0.05$). COVID-19 was characterized not only by lower detection of HCMV DNA in the blood but also by the lowest viral loads ($p<0.05$). HCMV DNA in sputum was detected comparably frequently in sepsis (38.1 %) and COVID-19 (33.3 %), but the highest viral loads were characteristic of patients with sepsis ($p<0.05$).

Key words: cytomegalovirus, reactivation infection, COVID-19, sepsis, immunosuppression.

Введение

Цитомегаловирус (ЦМВ), являясь представителем семейства герпес-вирусов, играет существенную роль в патологии человека. Первичная встреча с герпетическими вирусами обычно происходит в детстве и раннем подростковом возрасте и, как правило, у иммунокомпетентного организма протекает бессимптомно и имеет тенденцию к самоограничению [1, 2]. После первичной встречи с ЦМВ, как и с другими герпес-вирусами, формируется пожизненная латенция, при которой вирус реплицируется вследствие реализации многочисленных стратегий ускользания от иммунного ответа даже при нормальном функционировании иммунной системы [3, 4]. Способность ЦМВ к установлению латенции приводит к повсеместному чрезвычайно широкому распространению цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Частота инфицированности взрослой популяции колеблется в зависимости от возраста, места проживания и социально-экономического статуса. Удельный вес серопозитивных лиц достигает 60–70% к возрасту 40–49 лет, увеличиваясь до 90% и более к 80 годам [5]. По данным российских авторов, серопревалентность ЦМВ в Российской Федерации также варьирует в пределах 60–80% [6, 7].

Несмотря на улучшение качества оказания медицинской помощи с течением времени, доля пациентов с ослабленным иммунитетом в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) остается высокой. В свою очередь, такие условия, характерные для тяжелобольных пациентов, могут вызвать реактивацию латентной ЦМВИ [8]. Реактивация ЦМВ, в свою очередь, может прямо или косвенно влиять на течение основного заболевания, оказывая взаимоотноотягочающий эффект [9]. В настоящее время указывается целый перечень факторов, которые могут способствовать реактивации ЦМВИ у пациентов в критическом состоянии. К ним относятся искусственная вентиляция легких (ИВЛ), сепсис, использование кортикостероидов, катехоламиновый всплеск у пациентов с инфарктом миокарда, ожоги, травмы, хирургические вмешательства, гемотрансфузии [10–13]. В некоторых исследованиях было установлено, что течение основного заболевания у пациентов с реактивацией ЦМВИ может сопровождаться более частым развитием бактериальных осложнений, что также не может игнорироваться клиницистами [12, 14, 15]. Несмотря на выявленные особенности, результаты имеющихся исследований по-прежнему противоречивы.

Цель исследования — определение частоты и сроков реактивации ЦМВИ у пациентов, находящихся в критическом состоянии, и выявление ее основных клинических особенностей.

Задачи исследования

Провести качественное и количественное определение ДНК ЦМВ в крови и мокроте пациентов, находящихся в критическом состоянии; установить частоту и сроки обнаружения ЦМВ, а также изучить особенности реактивации у пациентов с сепсисом бактериальной этиологии, COVID-19 и несептических критических пациентов.

Материалы и методы исследования.

В исследование были включены 118 пациентов обоих полов в возрасте от 29 до 89 лет с тяжелыми бактериальными и вирусно-бактериальными инфекциями дыхательных путей, сопровождающимися тяжелым течением, развитием полиорганной дисфункции и длительностью госпитализации более 5 дней. Латентность ЦМВ подтверждалась обнаружением IgG к ЦМВ при отсутствии клинических проявлений активной инфекции ЦМВ, что исключало возможность первичной инфекции. Все пациенты, включенные в исследование, имели антитела (IgG) к ЦМВ. Критерием реактивации ЦМВ в нашем исследовании было обнаружение ДНК ЦМВ в биологической жидкости в сочетании с ранее определенным присутствием специфических IgG в плазме крови.

Критериями исключения являлись наличие ВИЧ-инфекции, прием иммуносупрессивных агентов, высокие дозы кортикостероидов в дозах пульс-терапии, а также не включались в исследования реципиенты органов или стволовых клеток и онкологические пациенты, проходившие курсы гормональной и/или лучевой терапии в предыдущие 12 месяцев.

Диагностика критического состояния проводилась в соответствии с определением Американской больничной ассоциации — «жизненные показатели нестабильны и не в пределах нормы, пациент может быть без сознания, лабораторные показатели неблагоприятные». Основные характеристики когорты приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов

Показатель	Мужчины	Женщины	Всего
Количество, n	75	43	118
Возраст, лет, диапазон (Me)	33–84 (58,0)	29–89 (66,0)	29–89 (60,0)
Срок забора образцов крови, дни, диапазон (Me)	1–68 (21,0)	2–52 (16,0)	1–68 (19,0)
Срок забора образцов мокроты, дни, диапазон (Me)	0–54 (13,0)	1–52 (11,0)	0–54 (12,0)

К группам критических состояний были отнесены:

1. Сепсис бактериальной этиологии.
2. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), тяжелой степени тяжести.
3. Группа несептических пациентов в критическом состоянии, в которую были отнесены пациенты с сочетанной патологией, степень тяжести которых требовала интенсивной терапии и пребывания в ОРИТ, однако без развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), необходимого для отнесения пациента к группе сепсиса (критерии сепсис-3).

Набор пациентов в исследование и забор биологических материалов выполнялись на базах ОРИТ ОАиР и отделении торакальной хирургии Витебской областной клинической инфекционной больницы, ОАиР Витебской городской клинической больницы скорой медицинской помощи, ОАиР Витебского областного клинического специализированного центра.

Лабораторная часть работы выполнялась на базах молекулярно-генетической лаборатории кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета, молекулярно-генетической лаборатории научно-производственного предприятия «Сивитал» (г. Витебск, Беларусь).

Выделение ДНК из биологического материала осуществляли колоночным методом, реакция амплификации проводилась разработанной и зарегистрированной в Республике Беларусь тест-системой для обнаружения и количественного определения ДНК ЦМВ в биологических субстратах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени («Сивитал», Витебск, Республика Беларусь) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel 2013 («Microsoft», США), пакета прикладных программ Statistica 10.0 (TIBCO Software, Пало Альта, США), GraphPad Prism 8.4.2 (GraphPad Software, Сан Диего, США). В анализе применялись методы дескриптивной, непараметрической статистики. В качестве показателей центральной тенденции значений изучаемых признаков использовали медиану с указанием межквартильного размаха (МР). Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовался критерий Манна – Уитни. Для оценки вероятности наступления событий проводился анализ выживаемости Каплана – Мейера. За статистически значимое принималось р-значение, номинально меньшее 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Сепсис бактериальной этиологии за период госпитализации (при поступлении в стационар и в течение госпитализации) развился и был при-

чиной критического состояния пациента в 42 случаях (35,6%), COVID-19 была у 36 пациентов (30,5%), группу несептических критических пациентов составили 40 случаев (33,9%). У 101 пациента из 118 была тяжелая инфекционная патология дыхательных путей (острая инфекционная деструкция легких: пневмония, гангрена легкого, абсцесс легкого, эмпиема плевры), в 41 случае требующая хирургической санации.

ДНК ЦМВ была обнаружена у 43 (36,4%) из 118 пациентов как минимум в одной биологической жидкости (кровь и/или мокрота). В крови ДНК ЦМВ была обнаружена в 21 случае из 78 (26,9%) исследуемых образцов, в мокроте – у 25 из 75 (33,3%) пациентов. Наконец, из 35 пациентов, у которых одновременно забирались образцы и крови, и мокроты, обе биологические жидкости одновременно оказались положительными у 3 пациентов – 8,6% (1 пациент с сепсисом в состоянии иммуносупрессии, 2 пациента с COVID-19) (рис. 1).

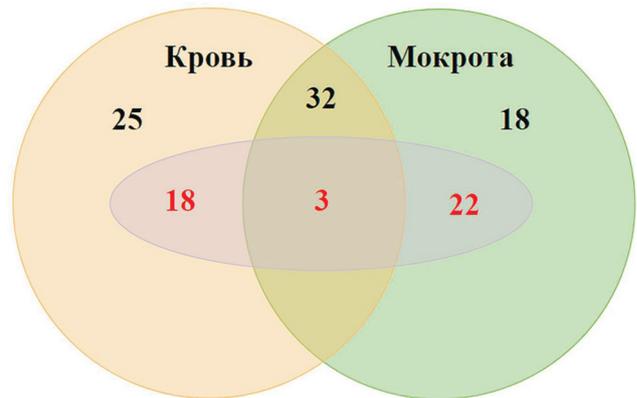


Рис. 1. ДНК ЦМВ в крови и мокроте пациентов, находящихся в критическом состоянии. Красным цветом отмечены положительные результаты

Частота обнаружения ДНК ЦМВ во всей когорте в мокроте была выше, чем в плазме крови (33,3% ЦМВ-положительных пациентов vs 26,9%). Распределение значений вирусных нагрузок положительных образцов представлено на рисунке 2.

Величина вирусной нагрузки ЦМВ статистически не различалась в образцах крови и мокроты ($p=0,45$), хотя наиболее высокие уровни ДНК ЦМВ были обнаружены в образцах мокроты (3 пациента с вирусной нагрузкой в мокроте $>60\ 000$ МЕ/мл). Отсутствие статистической значимости может объясняться ненормальностью распределения и, соответственно, выбросами значений количества ДНК ЦМВ. Во-вторых, сложный дизайн исследования (организационная невозможность проведения частой бронхоскопии у пациентов вне ИВЛ, отсутствие мокроты у пациентов на ИВЛ) не позволял отследить динамику вирусной нагрузки ЦМВ ежедневно, вследствие чего существует вероят-

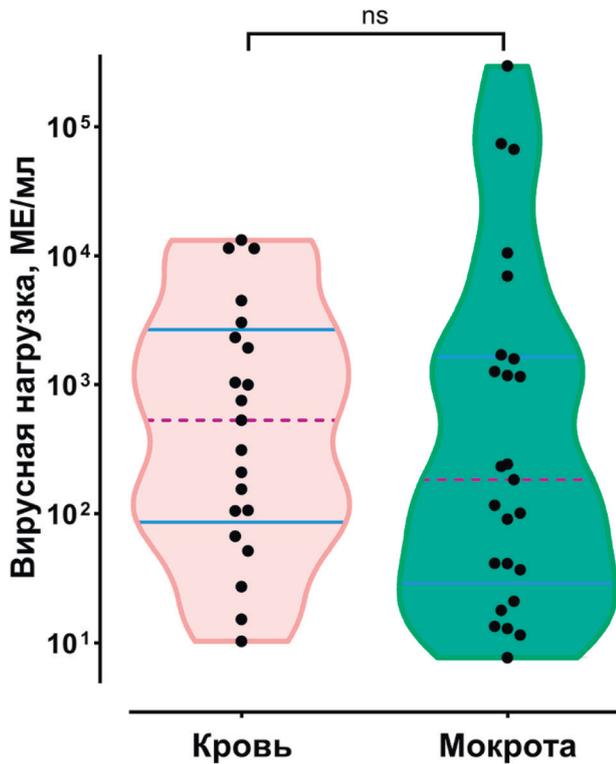


Рис. 2. Вирусные нагрузки ЦМВ (МЕ/мл) положительных образцов крови и мокроты. Фиолетовой штриховкой обозначены медианы, голубыми линиями — нижние и верхние квантили

ность того, что некоторые максимальные и минимальные уровни ДНК ЦМВ могли быть упущены. Тем не менее, описание случаев максимальных вирусных нагрузок даже при отсутствии статистической значимости, на наш взгляд, имеет большое значение, поскольку клинический (или любой иной) эффект ЦМВИ мог проявляться при превышении определенного порога вирусной нагрузки ЦМВ. Поэтому при анализе являлось важным распределение пациентов на группы не только по факту обнаружения ДНК ЦМВ (качественное определение), но и по величине вирусной нагрузки (количественное определение). Именно по этой причине количественное определение ДНК ЦМВ в биологических жидкостях пациентов, находящихся в критическом состоянии, по нашему мнению, является предпочтительным и позволяет выявлять группы наибольшего риска с целью своевременного назначения противовирусной терапии.

При анализе сроков обнаружения ДНК ЦМВ в крови и мокроте проводился анализ Каплана — Майера (рис. 3). За нулевой день отсчета принимался не первый день заболевания или госпитализации, а момент значительного ухудшения состояния пациента (день развития критического состояния), определяемого по результатам лабораторных и инструментальных методов исследования, отражающих степень органной дисфункции и активность инфекционного процесса.

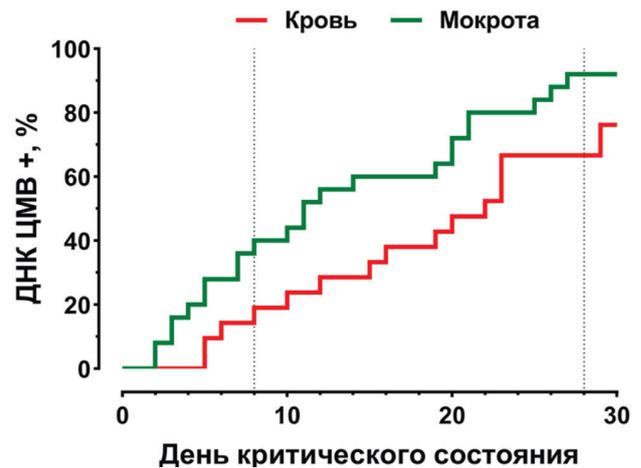


Рис. 3. Выявление ДНК ЦМВ в крови и мокроте в разные дни развития критического состояния

Как показал анализ, сроки обнаружения ДНК ЦМВ от момента развития критического состояния в крови и мокроте значительно различались и находились в промежутке со 2-го по 55-й день (МР 7 — 25 дни, Ме — 17,5 дня). Для образцов крови сроки обнаружения составили с 5-го по 48-й день (МР 12 — 29 дни, Ме — 22 дня), для образцов мокроты — со 2-го по 55-й день (МР 5 — 21 день, Ме — 11 дней). Таким образом, в половине положительных образцов мокроты ДНК ЦМВ обнаруживались в первые 11 дней критического состояния, в то время как такая же доля образцов крови была положительной лишь к 22-му дню. ДНК ЦМВ в мокроте определялась значимо раньше в течение первых 8 дней наблюдения (40% от всех положительных образцов в мокроте vs 19% от всех положительных образцов в крови) и в течение 28-дневного наблюдения (92% от всех положительных образцов в мокроте vs 66,7% от всех положительных образцов в крови). Метод Gehan — Breslow — Wilcoxon выявил статистическую значимость различий между группами образцов крови и мокроты ($p = 0,038$).

Как указывалось выше, в анализе влияния наличия ДНК ЦМВ в крови и мокроте на клинические исходы было важно учитывать не только качественное, но и количественное обнаружение ДНК ЦМВ, в связи с чем мы проводили подгрупповые анализы различных вирусных нагрузок ЦМВ. Подгрупповой анализ (так же, как и анализ качественного обнаружения ДНК ЦМВ) показал, что ДНК ЦМВ в образцах крови обнаруживалась, начиная с 5-го дня от момента развития критического состояния, в последующем принимая широко вариативные значения и распределяясь от малых (<100 МЕ/мл) до больших (>1000 МЕ/мл) величин без заметной тенденции. Низкие значения ДНК ЦМВ (<100 МЕ/мл) в образцах крови обнаруживались на 6 — 48-й дни (Ме 29,0 дней), уровни ДНК ЦМВ 101 — 1000 МЕ/мл определялись с 5-го по 58-й

дни (Me 18,0 дней) и ДНК ЦМВ >1000 МЕ/мл — на 10–46-й дни (Me 22,5 дней). Статистический анализ (методы Mantel – Cox, Gehan – Breslow – Wilcoxon) не выявил достоверной связи между величиной вирусной нагрузки и днем обнаружения ДНК ЦМВ в крови ($p > 0,05$) (рис. 4).

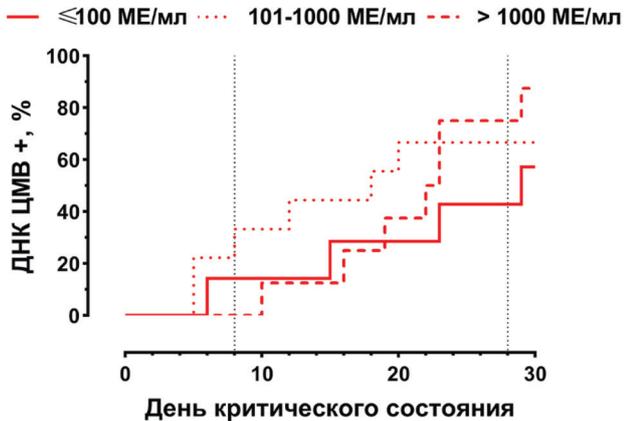


Рис. 4. Сроки обнаружения ДНК ЦМВ в крови с момента развития критического состояния в зависимости от величины вирусной нагрузки

Отсутствие четкой корреляции между величиной вирусной нагрузки ЦМВ в крови и сроками критического состояния, а также широкая вариабельность принимаемых значений ДНК ЦМВ в конкретно взятые сроки укладываются в понимание того, что во время так называемого «генного шторма», который возникает, например, при сепсисе, индуцируется большое количество генов, ответственных за выработку медиаторов воспалительного ответа [16]. Параллельно снижается экспрессия генов, ответственных за представление антигенов системе иммунитета, пролиферацию лимфоцитов и апоптоз. Это создает цитокиновый профиль, способствующий в том числе реактивации латентных вирусов [17]. В зависимости от преобладания того или иного типа цитокинового профиля (провоспалительного или противовоспалительного), результирующий эффект в виде величины вирусной нагрузки ЦМВ может быть обнаружен в крови в различные сроки развития критического состояния [18]. Полученные результаты сроков обнаружения ДНК ЦМВ в крови показывают, что величина вирусной нагрузки ЦМВ в крови представляет собой не накопительный процесс (увеличение вирусной нагрузки ЦМВ с течением времени), а скорее является следствием начальных условий цитокинового профиля (преобладание цитокинов противовоспалительного характера), что позволяет использовать наличие ДНК ЦМВ в крови в качестве маркера противовоспалительного фенотипа септического состояния, а

момент ПЦР-конверсии может расцениваться как окончание превалирования синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и преобладание компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) с последующей сменой тактики ведения пациента.

Вирусная нагрузка ЦМВ в мокроте, в отличие от крови, напротив, зависела от сроков критического состояния и имела тенденцию к росту с течением времени. Образцы мокроты с уровнем ДНК ЦМВ ≤100 МЕ/мл обнаруживались в сроки со 2-го по 47-й день после развития критического состояния (Me — 9,5 дней), ДНК ЦМВ 101–1000 МЕ/мл в сроки с 3-го по 34-й день (Me — 11,0 дней) и ДНК ЦМВ >1000 МЕ/мл в сроки с 7-го по 55-й день (Me — 26,0 дней). Статистический анализ (методы Mantel – Cox, Gehan – Breslow – Wilcoxon) выявил достоверную связь между величиной вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте и сроками с момента развития критического состояния ($p = 0,049$ и $p = 0,017$ соответственно) (рис. 5).

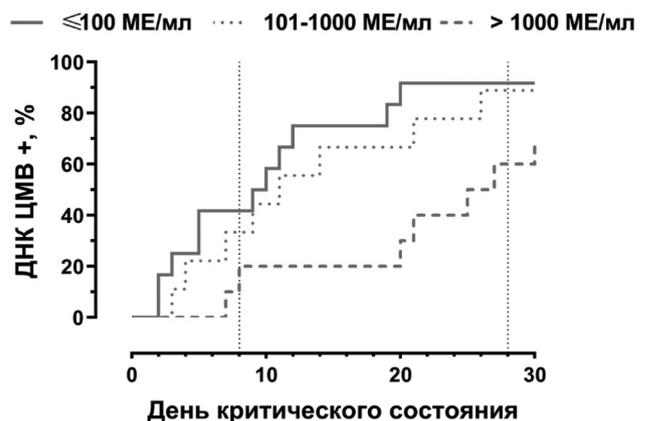


Рис. 5. Сроки обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте в зависимости от величины вирусной нагрузки с момента развития критического состояния

Помимо определения вирусной нагрузки и сроков обнаружения ДНК ЦМВ, после развития критического состояния являлось важным определение тенденций изменения вирусной нагрузки ЦМВ в динамике патологического процесса (рис. 6).

Из построенных регрессионных моделей (использовался способ нелинейной регрессии) видно, что динамика вирусной нагрузки ЦМВ в крови и мокроте отличается и имеет свои особенности в зависимости от биологической среды. ДНК ЦМВ в мокроте обнаруживается с более ранних сроков после наступления критического состояния, причем в течение первых 10 дней вирусная нагрузка, как правило, выявляется в невысоких значениях (менее 1000 МЕ/мл) и имеет тенденцию к уве-

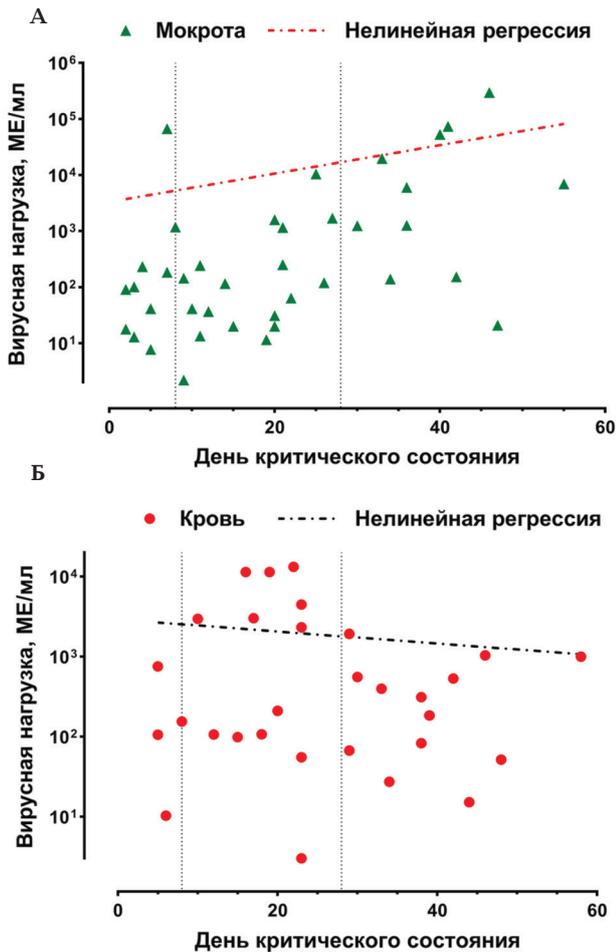


Рис. 6. Вирусная нагрузка ЦМВ в мокроте (модель А) и крови (модель Б) во времени с момента развития критического состояния. Регрессионная модель

личению со временем. Вирусная нагрузка ЦМВ в образцах крови, напротив, свои максимальные значения принимает в сроки с 10-го по 23-й день после критического состояния (2332,8 – 13272 МЕ/мл), медленно, но устойчиво снижаясь с течением времени.

Учитывая выявленные различия между вирусной нагрузкой ЦМВ в крови и мокроте в динамике

патологического процесса, можно сделать вывод, что обнаружение ДНК ЦМВ в различных биологических жидкостях не представляет собой стохастический вероятностный процесс, а имеет свой конкретный и отличительный механизм развития. Поэтому, на наш взгляд, интерес также представляет анализ реактивации ЦМВ в динамике патологического процесса при различных нозологиях. Для этого нами был проведен анализ частоты и сроков реактивации ЦМВ у пациентов с различными патологиями и оценка течения заболевания пациентов с и без ДНК ЦМВ в крови или мокроте.

Основываясь на различиях в механизмах развития патологического процесса, в подгрупповой анализ были включены пациенты с COVID-19, сепсисом бактериальной этиологии и несептических пациентов в критическом состоянии (пациенты с сочетанной патологией, степень тяжести которых требовала интенсивной терапии и пребывания в ОРИТ, однако без развития СПОН, необходимого для отнесения пациента к группе сепсиса). Мы отдельно анализировали ЦМВ-позитивность в крови и мокроте. Результаты обнаружения ДНК ЦМВ в крови и мокроте при различных патологических состояниях приведены в таблице 2.

Сумма ЦМВ-положительных образцов может превышать количество ЦМВ-позитивных пациентов, потому что ДНК ЦМВ у 1 пациента могла быть обнаружена в крови и мокроте одновременно.

Из полученных данных следует, что при сепсисе ДНК ЦМВ обнаруживалась чаще (47,6%), чем в среднем в когорте (36,4%), а у несептических критических пациентов, напротив, реже (25,0%). Анализ реактивации ЦМВ в крови показал, что ДНК ЦМВ обнаруживалась чаще у пациентов с сепсисом (44,8%), чем при COVID-19 (13,0%, $p=0,015$), и у несептических критических пациентов (19,2%, $p=0,046$), напротив, ДНК ЦМВ обнаруживалась реже, чем в 2 других сравниваемых группах. Важно отметить, что между частотой встречаемости и величиной вирусной нагрузки ЦМВ существовала зависимость: при COVID-19 ДНК ЦМВ в крови обнаруживалась не только наиболее редко, но и в минимальных вирусных нагрузках: (Kruskal –

Таблица 2

Результаты обнаружения ДНК ЦМВ в крови и мокроте пациентов в критическом состоянии

Патологическое состояние	Количество пациентов, n	ЦМВ+ пациенты, n (%)	ЦМВ+ образцы, n (%)	
			Кровь	Мокрота
COVID-19	36	13 (36,1)	3/23 (13,0)	12/36 (33,3)
Сепсис	42	20 (47,6)	13/29 (44,8)	8/21 (38,1)
Несептические критические пациенты	40	10 (25,0)	5/26 (19,2)	5/18 (27,8)
Всего	118	43 (36,4)	21/78 (26,9)	25/75 (33,3)

Wallis, $p=0,013$). Анализ обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте выявил наибольшую частоту встречаемости ЦМВ при сепсисе (38,1%) и при COVID-19 (33,3%). Наиболее высокие вирусные нагрузки были также характерны для сепсиса (Ме вирусной нагрузки при COVID-19, у несептических критических пациентов и при сепсисе составила 27,3, 311,5 и 1931,3 соответственно; $p=0,013$). График распределения значений вирусной нагрузки ЦМВ в крови и мокроте пациентов с COVID-19, сепсисом бактериальной этиологии и несептических критических пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией приведен ниже (рис. 7).

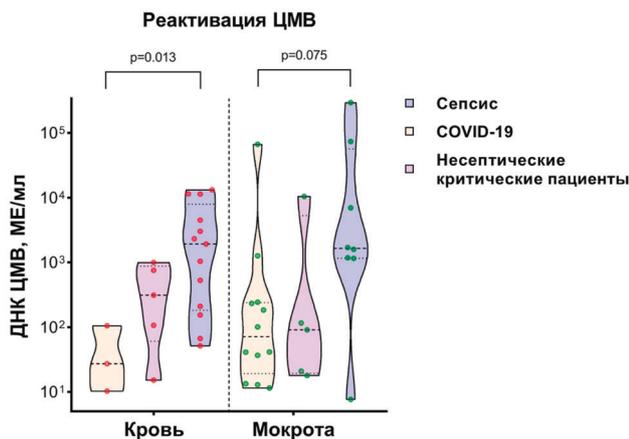


Рис. 7. Распределение значений ДНК ЦМВ (МЕ/мл) у пациентов с различными нозологиями в крови и мокроте

Как видно из представленного рисунка, Ме вирусной нагрузки ДНК ЦМВ в крови при сепсисе составила 1931,3 МЕ/мл, у несептических критических пациентов – 311,5 МЕ/мл, а у пациентов с COVID-19 – только 27,3 МЕ/мл. Среднее значение ДНК ЦМВ имело ту же тенденцию: 3845,3 МЕ/мл vs 437,8 МЕ/мл vs 47,7 МЕ/мл. Ме вирусной нагрузки в мокроте была также наиболее высокой при сепсисе – 1647,5 МЕ/мл. Ме ДНК ЦМВ в мокроте при COVID-19 оказалась несколько ниже, чем у несептических критических пациентов (71,4 МЕ/мл vs 91,2 МЕ/мл), но, вероятно, на это повлияло малое количество положительных результатов в группе несептических пациентов и возможное наличие выбросов в этой группе. Так, среднее значение ДНК ЦМВ в группе пациентов с COVID-19 оказалось значимо больше группы несептических пациентов (5756,6 МЕ/мл vs 2148,3 МЕ/мл).

Выводы

1. ДНК ЦМВ была обнаружена у 43 пациентов из 118 как минимум в одной биологической жидкости (кровь и/или мокрота, 36,4%). ДНК ЦМВ в крови была выявлена в 21 случае из 78 (26,9%), в мокроте

обнаружена у 25 пациентов из 75 (33,3%). При одновременном исследовании крови и мокроты у 6 из 35 пациентов ДНК ЦМВ была обнаружена в крови (17,1%), у 10 пациентов в мокроте (28,6%), а обе биологические жидкости одновременно оказались положительными лишь у 3 пациентов (8,6%).

2. ДНК ЦМВ <100 МЕ/мл в образцах крови обнаруживалась на 6 – 48-й дни (Ме 29,0 дней), ДНК ЦМВ 101 – 1000 МЕ/мл – на 5 – 58-й дни (Ме 18,0 дней) и ДНК ЦМВ >1000 МЕ/мл на 10 – 46-й дни (Ме 22,5 дней). Статистический анализ (методы Mantel – Cox, Gehan – Breslow – Wilcoxon) не выявил достоверной связи между величиной вирусной нагрузки и сроками обнаружения ДНК ЦМВ в крови ($p>0,05$).

3. Образцы мокроты с уровнем ДНК ЦМВ ≤100 МЕ/мл обнаруживались в сроки со 2-го по 47-й день после развития критического состояния (Ме – 9,5 дней), ДНК ЦМВ 101 – 1000 МЕ/мл в сроки с 3-го по 34-й день (Ме – 11,0 дней) и ДНК ЦМВ >1000 МЕ/мл в сроки с 7-го по 55-й день (Ме – 26,0 дней). Статистический анализ (методы Mantel – Cox, Gehan – Breslow – Wilcoxon) выявил достоверную связь между величиной вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте и сроками после развития критического состояния ($p=0,049$ и $p=0,017$ соответственно).

4. ДНК ЦМВ в мокроте в течение первых 10 дней, как правило, выявляется в невысоких значениях (менее 1000 МЕ/мл) и имеет тенденцию к увеличению со временем. Вирусная нагрузка ЦМВ в образцах крови, напротив, свои максимальные значения принимает в сроки с 10-го по 23-й день после критического состояния (2332,8 – 13272 МЕ/мл), медленно, но устойчиво снижаясь с течением времени.

5. ДНК ЦМВ чаще обнаруживается в крови пациентов с сепсисом (44,8%) по сравнению с пациентами с COVID-19 (13,0%, $p=0,015$) и несептическими критическими пациентами (19,2%, $p=0,046$). При COVID-19 характерно не только более редкое обнаружение ДНК ЦМВ, но и наименьшие вирусные нагрузки (Kruskal – Wallis, $p=0,013$). ДНК ЦМВ в мокроте обнаруживается одинаково часто при сепсисе (38,1%) и COVID-19 (33,3%), однако наиболее высокие вирусные нагрузки характерны для пациентов с сепсисом (Ме вирусной нагрузки при COVID-19, у несептических критических пациентов и при сепсисе составила 27,3, 311,5 и 1931,3 соответственно, $p=0,013$).

Литература

- Walton, A.H. et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis / A.H. Walton et al. // PloS One. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 98819.
- Sinclair, J. Human cytomegalovirus: Latency and reactivation in the myeloid lineage / J. Sinclair // Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society

for Clinical Virology. — 2008. — Vol. 41, № 3. — P. 180–185.

3. Britt, W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease / W. Britt // Current Topics in Microbiology and Immunology. — 2008. — Vol. 325, — P. 417–470.

4. Ong, D.S.Y. et al. Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock / D.S.Y. Ong et al. // Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. — 2017. — Vol. 64, № 9. — P. 1204–1210.

5. Staras, S.A.S. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994 / S.A.S. Staras et al. // Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. — 2006. — Vol. 43, № 9. — P. 1143–1151.

6. Zuhair, M. et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis / M. Zuhair et al. // Reviews in Medical Virology. — 2019. — Vol. 29, № 3. — P. 2034.

7. Dubonosova, E.Yu. et al. Cytomegalovirus Infection in Adolescents of Russian Federation: Results of Cross-Sectional Population Analysis of Seroprevalence / E.Yu. Dubonosova et al. // Pediatric pharmacology. — 2021. — Vol. 18, № 6. — P. 451–459.

8. Ong, D.S.Y. et al. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome / D.S.Y. Ong et al. // Intensive Care Medicine. — 2016. — Vol. 42, № 3. — P. 333–341.

9. Lachance, P. et al. Association Between Cytomegalovirus Reactivation and Clinical Outcomes in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Lachance et al. // Open Forum Infectious Diseases. — 2017. — Vol. 4, № 2. — P. Ofx029.

10. Osawa, R. & Singh, N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review / R. Osawa, N. Singh // Critical Care (London, England). — 2009. — Vol. 13, № 3. — P. 68.

11. von Müller, L. et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock / L. von Müller et al. // Emerging Infectious Diseases. — 2006. — Vol. 12, № 10. — P. 1517–1522.

12. Al-Omari, A. et al. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review / A. Al-Omari et al. // Annals of Intensive Care. — 2016. — Vol. 6, № 1. — P. 110.

13. Frantzeskaki, F.G. et al. Cytomegalovirus reactivation in a general, nonimmunosuppressed intensive care unit population: incidence, risk factors, associations with organ dysfunction, and inflammatory biomarkers / F.G. Frantzeskaki et al. // Journal of Critical Care. — 2015. — Vol. 30, № 2. — P. 276–281.

14. Papazian, L. et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients / L. Papazian et al. // Intensive Care Medicine. — 2016. — Vol. 42, № 1. — P. 28–37.

15. Chiche, L. et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients / L. Chiche et al. // Critical Care Medicine. — 2009. — Vol. 37, № 6. — P. 1850–1857.

16. Davenport, E.E. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study / E.E. Davenport et al. // The Lancet. Respiratory Medicine. — 2016. — Vol. 4, № 4. — P. 259–271.

17. Binkowska, A.M. Michalak, G. & Slotwiński, R. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection / A.M. Binkowska, G. Michalak, R. Slotwiński // Central-European Journal of Immunology. — 2015. — Vol. 40, № 2. — P. 206–216.

18. Reinhart, K. et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers / K. Reinhart et al. // Clinical Microbiology Reviews. — 2012. — Vol. 25, № 4. — P. 609–634.

Авторский коллектив:

Горбачёв Виктор Владимирович — ассистент кафедры инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета; тел.: +375-336-96-19-81, e-mail: gorkvik_1994@mail.ru

Дмитраченко Татьяна Ивановна — профессор кафедры инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +375-296-81-61-06, e-mail: tid74@rambler.ru.

Семёнов Валерий Михайлович — заведующий кафедрой инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +375-333-46-05-20, e-mail: vmsemenov@mail.ru

Егоров Сергей Константинович — доцент кафедры инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375-336-75-49-06, e-mail: delta505@yandex.ru