

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

<https://doi.org/10.35339/ekm.2020.89.04.14>

УДК 616.98:578.825]-053.4-036.15-078:616.34-022.7

*М.Ю. Слєпченко, С.В. Кузнєцов*

*Харківський національний медичний університет, Україна*

### КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АКТИВАЦІЇ ЛАТЕНТНОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

Проведено аналіз клінічних параметрів та показників імунної відповіді при ротавірусному гастроентериті в дітей віком від 12 до 36 міс інфікованих вірусами групи герпес. Верифікація діагнозу РВІ здійснювалася за допомогою виділення ротавірусного антигену з калових мас хворих методом імуноферментного аналізу (ІФА) і відповідних антитіл класу IgM з крові. Також всі діти обстежувались на наявність інфікування вірусами герпесу 1, 2, 4, 5, 6 типів. Методом ІФА визначався рівень специфічних IgG та IgM до зазначених герпесвірусів. У разі позитивного результату методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали наявність ДНК (якісно). ПЛР-дослідження крові на наявність ДНК герпесвірусів проводилось двічі – у гострий період РВІ та у період ранньої реконвалесценції. У першу групу увійшла 71 дитина, у якої ротавірусний гастроентерит перебігав на тлі латентної герпесвірусної інфекції, у другу – 15 дітей, в яких у період ранньої реконвалесценції відбулась реактивація герпесвірусної інфекції. Отримані дані свідчать про те, що активація герпесвірусної інфекції відбувається на тлі зниженого імунорегуляторного індексу у гострий період захворювання, а у період ранньої реконвалесценції ротавірусна інфекція характеризується збереженням підвищеного вмісту CD 16+ клітин та прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ ), що, на наш погляд, призводить до пролонгації клінічних симптомів ротавірусної інфекції.

**Ключові слова:** діти, ротавірусна інфекція, латентна та активна герпесвірусна інфекція, клітинний та гуморальний імунітет, цитокіни.

#### Вступ

Згідно з даними літератури ротавірусна інфекція (РВІ) є актуальною проблемою сучасної педіатрії. В Україні щорічно реєструється приблизно 18 тисяч випадків ураження шлунково-кишкового тракту ротавірусної етіології, причому більшість з них припадає на дітей молодшого віку [1]. Іншою актуальною проблемою сьогодення є герпесвіруси (ГВ), які широко розповсюджені в популяції та постійно взаємодіють з клітинами імунної системи організму хазяїна [2].

Останнім часом багато дослідників вивчають механізми впливу активної та латентної герпесвірусної інфекції (ГВІ) на імунну відповідь та перебіг інших захворювань [2–5].

Науковці зазначають, що в імунокомпетентному організмі ГВІ найчастіше має безсимптомний перебіг, як при первинному зараженні, так і в подальшому, але у разі її реактивації розвивається специфічна імунна відповідь, що супроводжується підвищенням вмісту відповідних Т-клітин, натуральних кіллерів (НК) та ФНП- $\alpha$  [3, 4]. В якості тригерів реактивації латентної ГВІ (лГВІ) вчені виділяють різні захворювання, особливо ті, що сприяють формуванню імуносупресії, навіть тимчасової [2]. Деякі науковці пов'язують реактивацію герпесвірусів в дітей з недостатньою продукцією цитокінів [6]. С.А. Бичкова та В.І. Степаненко (2013), встановили, що у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень

(ХОЗЛ), на тлі активної ГВІ (аГВІ), спостерігаються імунологічні зміни у вигляді імунодефіциту Т-клітинної ланки, що супроводжуються зниженням CD 3+, CD 4+, CD 8+ та CD 16+ Т-клітин, на тлі підвищення відносної кількості CD 22+ лімфоцитів. При цьому реактивація ГВІ збігається з загостренням ХОЗЛ та обтяжує його перебіг [7]. Хоча, можливо, саме загострення ХОЗЛ проковує реактивацію вірусів групи герпес, а не навпаки. Інші автори, як О.В. Усачова, Т.М. Пахольчук (2013) та Л.М. Боярська (2014) вивчаючи особливості перебігу гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) різної етіології та ротавірусного гастроентериту (РВГЕ) на тлі персистуючої ГВІ, встановили, що наявність ГВІ асоціюється з пролонгацією клінічних симптомів ГРЗ та РВГЕ. Серед імунних параметрів встановлено зниження CD 4+, CD 8+ та CD 16+ Т-клітин та знижений рівень імунорегуляторного індексу (ІРІ) порівняно з аналогічними показниками під час активації ГВІ, що супроводжується підвищеним вмістом CD 3+, CD 8+, CD 16+ лімфоцитів та значенням ІРІ біля 1,5, що відображає напруженість противірусного імунітету [8, 9]. Натомість за даними Felipe A. Vieira Braga та Kirsten M. (2015) активна ГВІ, супроводжується зниженням рівнів CD 3+, CD 4+ лімфоцитів на тлі зростанням вмісту CD 16+, CD 8+ Т-клітин та підвищенням концентрації ФНП- $\alpha$  [10].

На відміну від зазначених робіт, в яких аналіз імунних показників було проведено одноразово, ми обстежували пацієнтів двічі: у гострому періоді РВІ та у період ранньої реконвалесценції, що, на нашу думку, дозволить більшою мірою проаналізувати імунну відповідь дітей, в яких у період ранньої реконвалесценції РВІ відбувається активація лГВІ.

Таким чином, у літературі існують суперечливі дані щодо реакції імунної системи, яка спостерігається при активації латентної ГВІ, що стало підґрунтям для визначення клініко-імунологічних особливостей РВІ, яка супроводжується активацією ГВІ у період ранньої реконвалесценції. Отримані дані надалі можуть бути застосовані для розробки алгоритмів прогнозування активації лГВІ в дітей з РВГЕ.

**Мета роботи** – встановити клінічні та імунні особливості активації латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусну інфекцію.

#### **Матеріали та методи**

Для реалізації поставленої мети обстежено 86 дітей віком від 12 до 36 місяців, хворих

на середньої важкості та важкі форми кишкової інфекції ротавірусної етіології, з приводу якої вони отримували відповідне лікування в умовах КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Харкова. Верифікація діагнозу РВІ здійснювалася за допомогою виділення ротавірусного антигену з калових мас хворих методом імуноферментного аналізу (ІФА) і відповідних антитіл класу IgM з крові. Всі діти обстежувались на наявність інфікування вірусами герпесу 1, 2, 4, 5, 6 типів. Методом ІФА визначався рівень специфічних IgG та IgM, а у разі позитивного результату, методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали наявність ДНК зазначених герпесвірусів. До 1-ї групи (РВІ+лГВІ), яку було взято в якості контрольної, було включено 71 дитину, в якій РВІ перебігала на тлі латентної ГВІ. Другу групу (РВІ+аГВІ) склали 15 хворих, в яких у період ранньої реконвалесценції відбулась активація ГВІ, що підтверджувалось позитивними результатами визначення ДНК герпесвірусів в крові хворих методом ПЛР, проведеного на 8–10 добу захворювання. До першої групи було включено 41 (57,7 %) дівчинку та 30 (42,3 %) хлопчиків, у другу групу увійшло 7 (46,6 %) дівчаток та 8 (53,3 %) хлопців  $\chi^2 = 0,548$ ,  $p = 0,459$ . Медіанний показник віку у 1-й групі складав 24,0 [16,0; 31,0] місяці, а у 2-й групі – 31,0 [23,0; 35,0] місяць,  $p = 0,188$ . При цьому РВІ у середньо-важкій формі переносило 40 (56,3 %) дітей з першої групи та 5 (33,3 %) – з другої, а важкий перебіг мали 31 (43,7 %) пацієнт першої групи та 10 (66,7 %) – з другої,  $\chi^2 = 2,478$ ,  $p = 0,115$ . Таким чином, діти зазначених груп були співставні за статтю, віком та важкістю захворювання.

Поряд із загальноприйнятими клініко-лабораторними обстеженнями, у гострому періоді (1–3 доба) та в період реконвалесценції (8–10 доба), у сироватці крові хворих визначали вміст CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 16+ та CD 22+ лімфоцитів методом імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл («GRANUM», Ukraine). Рівні імуноглобулінів (Ig) класу A, M, G (IgA, IgM, IgG), визначали за допомогою двосайтового імуноферментного аналізу («GRANUM», Ukraine). Рівні інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ФНП- $\alpha$ ) сироватки крові визначалися твердофазним імуноферментним методом («Novamedline», Німеччина). Обстеження пацієнтів проводилось за умови надання батьками інформованої згоди. Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного універ-

ситету (Протокол №7, від 11 вересня 2018 р.), було встановлено, що методи дослідження відповідають чинному законодавству України та міжнародним етичним вимогам і не порушують етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень.

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою пакету прикладних програм IBM SPSS 25.0® для Windows® (Trial version).

Характер розподілу кількісних ознак оцінювався як візуальним графічним методом, так і з використанням критерію Шапіро–Уїлка (Shapiro–Wilk's test of normality). Оскільки проведена оцінка показників визначила суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, у розрахунках використовувалися непараметричні статистичні методи. Кількісні показники надавали у вигляді медіани (Me) й значень нижнього (LQ) та верхнього (UQ) квантилів. Вірогідність відмінностей кількісних показників у двох непов'язаних групах визначали за допомогою U-тесту Мана–Уїтні (Mann–Whitney U-test). Критичним значенням  $p$  вважали 0,05.

#### Результати та їх обговорення

У гострий період РВІ нами було виявлено 86 дітей інфікованих вірусами групи герпес, але при повторному обстеженні (у період ранньої реконвалесценції) виявилось, що у 15 випадках відбулась реактивація латентної герпесвірусної інфекції.

При аналізі даних *табл. 1* виявлено, що активація ГВІ у період ранньої реконвалесценції РВІ ніяк не впливала на максимальні цифри температурної реакції, кратність та тривалість блювоти й термін збереження катарального синдрому у порівнянні з дітьми 1-ї групи. Однак в хворих 2-ї групи встановлено достовірно довшу тривалість субфебрильної лихоманки (2,0 [2,0; 3,0] дні та 2,0 [1,0; 2,0] дні,

$p = 0,026$ ). При цьому, потрібно зауважити, що тривалість і фебрильної лихоманки в дітей з аГВІ мала тенденцію до збільшення (5,0 [4,0; 5,0] днів, 4,0 [4,0; 5,0] днів,  $p = 0,137$ ). Також у хворих 2-ї групи мала місце тенденція до більш тривалого збереження діарейного синдрому відносно дітей 1-ї групи (5,0 [5,0; 6,0] днів і 5,0 [4,0; 5,0] днів,  $p = 0,085$ ). Подовження тривалості клінічних проявів при кишкових інфекціях вірусної етіології в дітей з ГВІ було встановлено й іншими авторами [5, 8], що, вірогідно, обумовлено впливом активованої ГВІ на імунну відповідь.

Згідно з даними *табл. 2* гострий період РВІ в дітей з аГВІ характеризувався достовірно нижчим ІРІ, відносно аналогічного медіанного показника пацієнтів 1-ї групи (1,0 [0,9; 1,0] і 1,0 [0,9; 1,1],  $p = 0,048$ ). За даними літератури, наближення показника ІРІ до 1,0 свідчить про можливий розвиток імуносупресії [11]. Хоча з іншого боку, нижчі рівні показника ІРІ в дітей з аГВІ можуть бути обумовлені дещо вищим вмістом CD 8+ цитотоксичних клітин, які відіграють важливу роль у контролі реплікації ГВ [10].

У динаміці захворювання в обох групах відмічається зниження абсолютного вмісту лімфоцитів, що є характерним для періоду реконвалесценції вірусної інфекції. Але у хворих з активованою ГВІ медіанні показники лімфоцитів переважали аналогічні показники пацієнтів 1-ї групи (4,1 [3,6; 4,5]  $10^9/л$  і 3,6 [3,0; 4,2]  $10^9/л$ ,  $p = 0,066$ ).

З боку реакції клітинної ланки імунної відповіді, загальна динаміка змін рівнів CD+ субпопуляцій Т-лімфоцитів має односпрямований характер. Але в дітей з 2-ї групи зафіксовано достовірно вищі рівні відносного та абсолютного вмісту CD 16+ Т-клітин у порівнянні з показниками дітей 1-ї групи (19,0 [17,0; 22,0] % і 17,0 [16,0; 19,0] %,  $p = 0,010$ ) та (0,8

*Таблиця 1. Характеристика клінічних проявів РВІ в дітей за наявності латентної чи активної герпесвірусної інфекції. Me [LQ; UQ]*

Показник	РВІ+ лГВІ (n = 71)	РВІ+аГВІ (n = 15)	p
Максимальна температура, °C	38,6 [38,4; 38,8]	38,6 [38,5; 38,9]	0,602
Тривалість фебрильної лихоманки протягом хвороби, діб	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	0,137
Тривалість субфебрильної лихоманки, діб	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,026
Мах кратність блювоти за добу протягом захворювання, разів/доба	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,344
Тривалість блювоти, діб	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,839
Кратність діареї, разів/доба	5,0 [4,0; 6,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,271
Тривалість діареї, діб	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,085
Тривалість катарального синдрому, діб	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,703

Таблиця 2. Характеристика показників імунної відповіді протягом захворювання у групах порівняння. Ме [LQ; UQ]

Показник	РВІ+ лГВІ (n=71)		РВІ+аГВІ (n=15)		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	ГП	ПР	ГП	ПР		
Лімфоцити, 10 <sup>9</sup> /л	5,2 [4,1; 6,3]	3,6 [3,0; 4,2]	5,3 [3,3; 5,8]	4,1 [3,6; 4,5]	0,563	0,066
CD 3+, %	60,0 [57,0; 65,0]	64,0 [60,0; 66,0]	60,0 [57,0; 64,5]	62,0 [59,0; 65,0]	0,964	0,137
CD 3+, abs.	3,2 [2,3; 3,9]	2,2 [1,9; 2,8]	3,2 [1,6; 3,7]	2,5 [2,1; 2,9]	0,270	0,167
CD 4+, %	30,0 [28,0; 32,0]	38,0 [36,0; 40,0]	30,0 [29,5; 31,5]	37,0 [34,0; 38,0]	0,764	0,108
CD 4+, abs.	1,6 [1,2; 1,9]	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [0,8; 1,9]	1,5 [1,3; 1,7]	0,277	0,163
CD 8+, %	29,0 [25,0; 30,0]	33,0 [31,0; 35,0]	30,0 [27,5; 32,0]	35,0 [31,0; 36,0]	0,151	0,661
CD 8+, abs.	1,5 [1,0; 1,7]	1,1 [0,9; 1,4]	1,5 [0,9; 1,8]	1,3 [1,1; 1,6]	0,645	0,132
CD 4 / CD 8	1,0 [0,9; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [0,9; 1,0]	1,1 [1,0; 1,2]	0,048	0,631
CD 16+, %	24,0 [20,5; 26,0]	17,0 [16,0; 19,0]	24,0 [22,5; 26,5]	19,0 [17,0; 22,0]	0,411	0,010
CD 16+, abs.	1,1 [0,9; 1,4]	0,6 [0,5; 0,7]	1,3 [0,6; 1,5]	0,8 [0,7; 0,9]	0,750	0,004
CD 22+, %	21,0 [19,0; 23,0]	28,0 [27,0; 31,0]	20,0 [19,0; 22,5]	27,0 [25,0; 28,0]	0,774	0,135
CD 22+, abs.	1,1 [0,9; 1,3]	1,0 [0,8; 1,1]	1,1 [0,8; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	0,298	0,322
Ig A, г/л	0,4 [0,3; 0,5]	0,8 [0,7; 0,9]	0,5 [0,3; 0,6]	0,9 [0,7; 0,9]	0,584	0,709
IgM, г/л	0,7 [0,6; 0,8]	1,2 [1,0; 1,4]	0,7 [0,7; 0,8]	1,2 [1,2; 1,4]	0,439	0,417
IgG, г/л	8,1 [7,3; 8,6]	10,4 [9,5; 11,0]	8,2 [7,1; 9,1]	10,2 [9,8; 11,0]	0,862	0,892
ІЛ-1β, пг/мл	18,1 [15,7; 19,9]	8,5 [6,9; 10,1]	19,6 [15,7; 22,3]	10,6 [9,6; 12,4]	0,347	< 0,001
ІЛ-4, пг/мл	8,1 [7,8; 9,3]	15,7 [14,4; 17,2]	8,5 [8,1; 9,4]	17,2 [14,3; 18,2]	0,159	0,263
ФНП-α, г/мл	10,1 [9,0; 11,5]	7,2 [6,3; 8,4]	9,5 [9,0; 10,4]	9,4 [8,1; 10,5]	0,425	< 0,001

Примітка: p<sub>1</sub> – між показниками 1-ї та 2-ї групи у гострий період захворювання;  
p<sub>2</sub> – між показниками 1-ї та 2-ї групи у період ранньої реконвалесценції.

[0,7; 0,9] 10<sup>9</sup>/л і 0,6 [0,5; 0,7] 10<sup>9</sup>/л, p = 0,004). Підвищений рівень CD 16+ клітин в пацієнтів з аГВІ підтверджує дані літератури відносно важливої ролі натуральних кіллерів у пригніченні реплікації ГВ [10, 12].

Разом із тим слід зазначити тенденцію до дещо нижчого відносного вмісту CD 4+ лімфоцитів у хворих з 2-ї групи відносно 1-ї групи (37,0 [34,0; 38,0] % і 38,0 [36,0; 40,0] %, p = 0,108), що свідчить про затримку нормалізації вмісту CD 4+ Т-лімфоцитів у порівнянні з дітьми з лГВІ з одного боку, а з іншого зниження CD 4+ клітин характерно для гострої фази імунної відповіді на інфекційні агенти [11, 13].

При вивченні показників гуморальної ланки імунної відповіді достовірних відмінностей встановлено не було. Але просліджується тенденція до дещо нижчих показників середин-

ного вмісту CD 22+ Т-клітин у хворих 2-ї групи порівняно з відповідними показниками дітей 1-ї групи (27,0 [25,0; 28,0] % і 28,0 [27,0; 31,0] %, p = 0,135). Ці дані, з нашої точки зору, можуть свідчити про затримку активації гуморальної ланки імунної відповіді в дітей з аГВІ.

Наступним кроком було досліджено співвідношення цитокінів у групах обстежених пацієнтів. За даними літератури, гострий період інфекційного процесу характеризується підвищенням прозапальних цитокінів (ІЛ-1β та ФНП-α), які забезпечують стимуляцію адекватної імунної відповіді. У період ранньої реконвалесценції у нормі превалюють протизапальні цитокіни, зокрема ІЛ-4, що сприяє пригніченню індукції Th-1 прозапальних цитокінів з одного боку, та індукує дозрівання В-клітин з іншого, а отже розвитку адекватної відповіді

гуморальної ланки імунної системи, елімінації збудника з організму та завершенню запального процесу [11].

Аналіз показників цитокинової відповіді у хворих 2-ї групи, на відміну від пацієнтів з лГВІ, характеризується достовірно вищими рівнями прозапальних цитокинів ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  (10,6 [9,6; 12,4] пг/мл і 8,5 [6,9; 10,1] пг/мл,  $p < 0,001$ ) та 9,4 [8,1; 10,5] пг/мл і 7,2 [6,3; 8,4] пг/мл,  $p < 0,001$ ), що є типовим для гострого періоду інфекційного процесу.

Отже, отримані нами дані свідчать про те, що активація ГВІ у період ранньої реконвалесценції РВІ супроводжується певними змінами з боку співвідношення клітин імунної системи, що надалі призводить до пролонгації клінічних симптомів. Так, для дітей, в яких відбувається активація ГВІ у період ранньої реконвалесценції РВІ, вже у гострий період захворювання має місце зниження середнього значення показника ІРІ, що, з нашої точки зору, свідчить про наявність в цих осіб тимчасової імуносупресії. У період ранньої реконвалесценції в дітей 2-ї групи рівні CD 16+ клітин стали нижче порівняно з гострим періодом, що є характерним для згасання інфекційного процесу. Але при цьому вони залишилися на достовірно вищому рівні відносно вмісту CD 16+ лімфоцитів дітей з лГВІ, що можна пояснити участю НК-клітин у регуляції реплікації ГВ

[12]. Поряд з цим активація ГВІ супроводжувалась підвищенням концентрації прозапальних цитокинів (ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ ), що, на нашу думку, обумовило пролонгацію тривалості лихоманки та діарейного синдрому в дітей.

#### Висновки

1) У клінічній картині хворих з аГВІ у період ранньої реконвалесценції спостерігається достовірно довша тривалість збереження субфебрильної лихоманки та тенденція до пролонгації тривалості фебрильної лихоманки і діарейного синдрому.

2) З боку показників клітинної ланки імунної відповіді у гострий період захворювання, активації ГВІ передують зниженні показники ІРІ, які надалі можна розглядати в якості незалежного предиктора активації ГВІ.

3) У період реконвалесценції у пацієнтів з аГВІ зберігаються підвищеними абсолютний та відносний вміст CD 16+ клітин та рівні прозапальних цитокинів (ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ ), які вірогідно обумовлені активацією ГВ, та сприяють пролонгації клінічних симптомів.

#### Перспективи подальшого дослідження.

Отримані дані надалі можуть бути використані для розробки математичної моделі діагностики та прогнозування активації латентної ГВІ. Також ці дані можуть стати підґрунтям для пошуку тригерних факторів які призводять до активації ГВІ.

#### Література

1. Воробйова Н. В. Сучасні клініко-лабораторні особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку в Запорізькій області / Н. В. Воробйова, О. В. Усачова, Т. Б. Матвеева // Сучасна педіатрія. Україна. – 2020. – № 4 (108). – С. 45–52. – DOI: 10.15574/SP.2020.108.45.
2. Шургая М. Вірусна інфекція Епштейна–Барр: гострі та хронічні прояви. [Електронний ресурс] / М. Шургая // «Український медичний часопис» Актуальні питання медичної практики. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.umj.com.ua/article/159347/virusna-infektsiya-epshtejna-barr-gostri-ta-hronichni-proyavi>.
3. Picarda G. Cytomegalovirus: Shape-Shifting the Immune System / G. Picarda, C. A. Benedict // The Journal of Immunology. – 2018. – Vol. 200 (12). – P. 3881–3889. – DOI: 10.4049/jimmunol.1800171.
4. Soderberg-Naucler C. Does reactivation of cytomegalovirus contribute to severe COVID-19 disease? / C. Soderberg-Naucler // Immunity and Ageing. – 2021. – Vol. 18 (1). – DOI: 10.1186/s12979-021-00218-z.
5. Бабик Р.К. Клинико-иммунологические особенности вирусных кишечных инфекций у детей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.01.00 «Инфекционные болезни» / Р.К. Бабик. – Москва, 2013. – 50 с.
6. Виговська О. В. Герпесвірусні інфекції у дітей: класифікація, клінічні форми, прояви, соціально-медичні аспекти / О. В. Виговська // Дитячий лікар. – 2016. – № 4 (49). – С. 41–51. – Режим доступу: <https://d-l.com.ua/ua/archive/2016/4/%2849%29/pages-41-51/gerpesvirusni-infekciyi-u-ditey-klasifikaciya-klinichni-formi-proyavi-socialno-medichni-aspekti>.
7. Роль герпетичної інфекції у прогресуванні поєднаної соматичної патології: хронічного obstructивного захворювання легень та метаболічного синдрому / С. А. Бичкова, В. І. Степаненко, Н. Г. Бичкова [та ін.] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 4. – С. 77–83. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujdvc\\_2013\\_4\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujdvc_2013_4_16).

8. Усачова О. В. Особливості перебігу ротавірусної інфекції в дітей раннього віку з цитомегалією та підходи до патогенетичної терапії / О. В. Усачова, Т. М. Пахольчук, Е. А. Силина // *Современная педиатрия*. – 2013. – № 1 (49). – С. 134–138.

9. Боярська Л. М. Клініко-імунологічні особливості перебігу гострих респіраторних інфекцій у дітей раннього віку, інфікованих цитомегаловірусом / Л. М. Боярська, О. В. Усачова, Т. С. Герасімчук // *Современная педиатрия*. – 2014. – № 1 (57). – С. 87–91. – DOI: 10.15574/SP.2014.57.87.

10. Braga Molecular characterization of HCMV specific immune responses: Parallels between CD8(+) T cells, CD4(+) T cells, and NK cells / F. A. Vieira Braga, K. M. Hertoghs, R. A. van Lier, K. P. van Gisbergen // *Eur. J. Immunol.* – 2015. – Vol. 45 (9). – P. 2433–2445.

11. Клінічна імунологія та алергологія : навчальний посібник медичних ВНЗ IV рівня акредитації та медичних факультетів університетів / О. М. Біловол, П. Г. Кравчун, В. Д. Бабаджан [та ін.]. – Харків : Гриф, 2011. – 550 с. – Режим доступу: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/660>.

12. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic transplantation promotes a lasting increase in educated NKG2C+ natural killer cells with potent function / B. Foley, S. Cooley, M. R. Verneris [et al.]. // *Blood*. – 2012. – Vol. 119 (11). – P. 2665–2674. – DOI: 10.1182/blood-2011-10-386995.

13. Cytomegalovirus Infection Leads to Development of High Frequencies of Cytotoxic Virus-Specific CD4+ T Cells Targeted to Vascular Endothelium / A. Pachnio, M. Ciaurritz, J. Begum [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2016. – Vol. 12 (9). – DOI: 10.1371/journal.ppat.1005832.

### References

1. Vorobiova N.V., Usacheva O.V., Matveeva T.B. (2020). Suchasni kliniko-laboratorni osoblyvosti perebihu rotavirusnoi infektsii u ditei rannoho viku v Zaporizkii oblasti [Modern clinical and laboratory features of the course of rotavirus infection in young chil+ dren in Zaporozhye region]. *Suchasna pediatriya. Ukrayina – Modern Pediatrics. Ukraine*, vol. 4 (108), pp. 45–52, DOI: 10.15574/SP.2020.108.45 [in Ukrainian].

2. Shurhaia M. (2019). Virusna infektsiia Epshteina–Barr: hostri ta khronichni proiavy [Epstein–Barr virus infection: acute and chronic manifestations]. «*Ukrainskyi medychnyi chasopys*» *Aktualni pytannia medychnoi praktyky – «Ukrainian Medical Journal» Current issues of medical practice*. Retrieved from <https://www.umj.com.ua/article/159347/virusna-infektsiya-epshtejna-barr-gostri-ta-hronichni-proyavi> [in Ukrainian].

3. Picarda G., Benedict C.A. (2018). Cytomegalovirus: Shape-Shifting the Immune System. *The Journal of Immunology*, vol. 200 (12), pp. 3881–3889, DOI: 10.4049/jimmunol.1800171.

4. Soderberg-Naucler C. (2021). Does reactivation of cytomegalovirus contribute to severe COVID-19 disease? *Immunity and Ageing*, vol. 18 (1), DOI: 10.1186/s12979-021-00218-z.

5. Babik R.K. (2013). Kliniko-immunologicheskie osobennosti virusnykh kishechnykh infektsiy u detey [Clinical and immunological features of viral intestinal infections in children]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Moscow. Retrieved from [http://www.crie.ru/pdf/avtoref2\(babik\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref2(babik).pdf) [in Russian].

6. Vyhovska O.V. (2016). Herpesvirusni infektsii u ditei: klasyfikatsiia, klinichni formy, proiavy, sotsialno-medychni aspekty [Herpesvirus infections in children: classification, clinical forms, manifestations, socio-medical aspects]. *Dytiachyi likar – Pediatrician*, № 4 (49), pp. 41–51 [in Ukrainian].

7. Bychkova S.A., Stepanenko V.I., Bychkova N.H., Senyshyn N.Yu. (2013). Rol herpetychnoi infektsii u prohresuvanni poiednanoi somatychnoi patolohii: khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen ta metabolichnoho syndromu [The role of herpes infection in the progression of combined somatic pathology: chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome]. *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii – Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*, № 4, pp. 77–83. Retrieved from [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujdvc\\_2013\\_4\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujdvc_2013_4_16) [in Ukrainian].

8. Usachova O.V., Paholchuk T.M., Silina E.A. et al (2013). Osoblyvosti perebigu rotavirusnoyi infektsiyi u ditey rannogo viku ztsitomegalieyu ta pidhodi do patogenetichnoyi terapiyi [Peculiarities of the overrun of rotavirus and infections in children with early viral infection with cytomegalia ta pidhodi before pathogenetic therapy]. *Sovremennaya pediatriya – Modern pediatrics*, № 1 (49), pp. 134–138 [in Ukrainian].

9. Boyarska L.M., Usachova O.V., Gerasimchuk T.S. et al (2014). Kliniko-Imunologichni osoblyvosti perebigu gostrih respiratornih infektsiy u ditey rannogo viku, infikovanih tsitomegalovirusom [Clinical and immunological specialties overcame the state of respiratory infections in children of early age, infected with cytomegalovirus]. *Sovremennaya pediatriya – Modern pediatrics*, № 1 (57), pp. 87–91, DOI: 10.15574/SP.2014.57.87 [in Ukrainian].

10. Vieira Braga F.A., Hertoghs K.M., van Lier R.A., van Gisbergen K.P. (2005). Molecular characterization of HCMV specific immune responses: Parallels between CD8(+) T cells, CD4(+) T cells, and NK cells. *Eur. J. Immunol*, vol. 45 (9), pp. 2433–2445, DOI: 10.1002/eji.201545495.

11. Bilovol O.M., Kravchun P.G., Babajan V.D. et al. (2011). *Klinichna imunologiya ta alergologiya [Clinical immunology and allergology]*. Kharkiv: Grif, 550 p. Retrieved from <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/660>. [in Ukrainian].

12. Foley B., Cooley S., Verneris M.R., Pitt M., Curtsinger J., Luo X. et al. (2012). Cytomegalovirus reactivation after allogeneic transplantation promotes a lasting increase in educated NKG2C+ natural killer cells with potent function. *Blood*, vol. 119 (11), pp. 2665–2674, DOI: 10.1182/blood-2011-10-386995.

13. Pachnio A., Ciauriz M., Begum J., Lal N. (2016). Cytomegalovirus Infection Leads to Development of Hlg h Frequencies of Cytotoxic Virus-Specific CD4+ T Cells Targeted to Vascular Endothelium. *PLoS Pathogens*, vol. 12 (9), DOI: 10.1371/journal.ppat.1005832.

*М.Ю. Слєпченко, С.В. Кузнецов*

#### **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ ЛАТЕНТНОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Проведен анализ клинических параметров и показателей иммунного ответа при ротавирусном гастроэнтерите у детей от 12 до 36 мес. инфицированных вирусами группы герпес. Верификация диагноза РВИ, осуществлялась посредством выделения ротавирусного антигена с каловых масс больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) и соответствующих антител класса IgM из крови. Также все дети обследовались на наличие инфицирования вирусами герпеса 1, 2, 4, 5, 6 типов. Методом ИФА определялся уровень специфических IgG и IgM указанным герпесвирусами. В случае положительного результата, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли наличие ДНК (качественно). ПЦР-исследование крови на наличие ДНК герпесвирусов проводилось дважды, в острый период РВИ и в период ранней реконвалесценции. В первую группу вошел 71 ребенок, у которого ротавирусный гастроэнтерит протекал на фоне латентной герпесвирусной инфекции, во вторую – 15 детей у которых в период ранней реконвалесценции состоялась реактивация герпесвирусной инфекции. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация герпесвирусной инфекции происходит на фоне сниженного иммунорегуляторного индекса в острый период заболевания, а в период ранней реконвалесценции РВИ характеризуется сохранением повышенного содержания CD 16+ клеток и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ФНО-α), что, на наш взгляд, приводит к пролонгации клинических симптомов ротавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** дети, ротавирусная инфекция, латентная и активная герпесвирусная инфекция, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины.

*М.Ю. Слєпченко, С.В. Кузнецов*

#### **CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF ACTIVATION OF LATENT HERPESVIRUS INFECTION IN CHILDREN WITH ROTAVIRUS INFECTION**

The analysis of clinical parameters and indicators of immune response in rotavirus gastroenteritis in children aged 12 to 36 months infected with herpes viruses was performed. Verification of the diagnosis of RVI was carried out by isolating rotavirus antigen from the feces of patients by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the corresponding IgM antibodies from the blood. Also, all children were examined for herpes virus infection types 1, 2, 4, 5, 6. The level of specific IgG and IgM to these herpesviruses was determined by ELISA. In the case of a positive result, the presence of DNA (qualitatively) was determined by polymerase chain reaction (PCR). PCR blood tests for the presence of herpesvirus DNA were performed twice, in the acute period of RVI and in the period of early convalescence. The first group included 71 children in whom rotavirus gastroenteritis occurred on the background of latent herpesvirus infection, in the second 15 children in whom during the early convalescence there was a reactivation of herpesvirus infection. The obtained data indicate that the activation of herpesvirus infection occurs against the background of reduced immunoregulatory index in the acute period of the disease, and in the period of early convalescence RVI is characterized by the preservation of elevated CD 16+ cells and proinflammatory cytokines (IL-1β and TNF-α). in our opinion, leads to a prolongation of clinical symptoms of rotavirus infection.

**Keywords:** children, rotavirus infection, latent and active herpesvirus infection, cellular and humoral immunity, cytokines.

*Надійшла до редакції 03.12.2020*

**Відомості про авторів**

*Слепченко Маргарита Юріївна* – асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Тел.: +38(050)048-81-13.

E-mail: [Dr.margaritaSl@gmail.com](mailto:Dr.margaritaSl@gmail.com).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5539-2177>.

*Кузнецов Сергій Володимирович* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Тел.: +38(050)617-33-86

E-mail: [sv.kuznietsov@kntmu.edu.ua](mailto:sv.kuznietsov@kntmu.edu.ua).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9145-3915>.