

Клиническая характеристика и состояние клеточного иммунитета у детей с ротавирусной инфекцией

С.Г. Горбунов, Л.Н. Мазанкова, А.Н. Оськин, С.А. Луговская, Е.В. Наумова, М.Е. Почтарь

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Clinical characteristics and cellular immunity in children with rotavirus infection

S.G. Gorbunov, L.N. Mazankova, A.N. Oskin, S.A. Lugovskaya, E.V. Naumova, M.E. Pochtar

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Цель исследования. Определение особенностей клинического течения и состояния клеточного иммунитета у детей раннего возраста при ротавирусной инфекции.

Характеристика детей и методы исследования. Дети без инфекционной патологии и с ротавирусной инфекцией (по 20 в каждой группе) обследованы с применением общеклинических методов. Диагностику ротавирусной инфекции проводили методами полимеразной цепной реакции и иммунохроматографии. Показатели клеточного иммунитета определяли методом проточной цитометрии.

Результаты. У всех наблюдавшихся детей заболевание протекало в среднетяжелой форме с симптомами эксикоза II степени. Изменения в иммунном статусе носили в основном регуляторный, адаптивный характер, что способствовало благоприятному течению ротавирусной инфекции у детей, однако динамика количества клеток, экспрессирующих Toll-подобных рецепторов, свидетельствует об иммуносупрессивных свойствах ротавируса.

Заключение. В настоящее время ротавирусная инфекция у детей раннего возраста протекает типично, наиболее выраженным и длительно сохраняющимся клиническим симптомом заболевания является водянистая диарея. Сдвиги в показателях иммунограммы в целом свидетельствуют о недостаточности клеточного звена иммунитета и нарушении его регуляции с одновременной активацией иммунной системы в стремлении добиться эрадикации ротавируса, обладающего иммуносупрессивными свойствами.

Ключевые слова: дети, ротавирусная инфекция, клиническая характеристика, клеточный иммунитет, TLR.

Для цитирования: Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Оськин А.Н., Луговская С.А., Наумова Е.В., Почтарь М.Е. Клиническая характеристика и состояние клеточного иммунитета у детей с ротавирусной инфекцией. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 75–81. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–75–81

Objective. To determine clinical course and state of cellular immunity in young children with rotavirus infection.

Children characteristics and research methods. The scientists examined children without infectious pathology and with rotavirus infection (20 patients in each group) using general clinical methods. Rotavirus infection was diagnosed by polymerase chain reaction and immunochromatography. Cellular immunity parameters were determined by flow cytometry.

Results. All the children under observation had a moderate form of the disease with symptoms of exsiccosis of the II degree. Changes in the immune status were mainly of a regulatory, adaptive nature, which contributed to the favorable course of rotavirus infection in children, however, the dynamics of the number of cells expressing Toll-like receptors indicates the immunosuppressive properties of rotavirus.

Conclusion. Currently, rotavirus infection in young children is typical with watery diarrhea as the most pronounced and long-lasting clinical symptom. Shifts in immunogram indices in general indicate a deficiency of the cellular link of immunity and a violation of its regulation with simultaneous activation of the immune system in an effort to achieve the eradication of the rotavirus with immunosuppressive properties.

Key words: children, rotavirus infection, clinical characteristics, cellular immunity, TLR.

For citation: Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Oskin A.N., Lugovskaya S.A., Naumova E.V., Pochtar M.E. Clinical characteristics and cellular immunity in children with rotavirus infection. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 75–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–75–81

Одно из наиболее частых заболеваний, особенно в раннем детском возрасте — ротавирусная инфекция. Несмотря на то что иммунизация

против нее уже в течение нескольких лет введена в Национальный календарь профилактических прививок, заболеваемость ротавирусной инфекцией,

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Горбунов Сергей Георгиевич — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-6335-0487 e-mail: gsgsg70@mail.ru

Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-0895-6707

Оськин Александр Николаевич — асп. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования,

ORCID: 0000-0003-2254-786X

Луговская Светлана Алексеевна — д.м.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6405-3422 Наумова Елена Владимировна — к.м.н., доц. кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6048-5746

Почтарь Маргарита Евгеньевна — к.м.н., доц. кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-4733-7925 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

хотя и постепенно снижается, но остается еще на довольно высоком уровне [1]. Это связано, вероятно, с тем, что в настоящее время по финансовым причинам нет возможности обеспечить единственной зарегистрированной в России против этого заболевания вакциной зарубежного производства весь подлежащий иммунизации контингент детей, в связи с чем пациенты с ротавирусной инфекцией по-прежнему составляют значительную часть среди госпитализированных в детские инфекционные стационары.

Несмотря на хорошо изученный механизм развития диареи при ротавирусной инфекции, остаются неясными причины тяжелого течения и неблагоприятных исходов и последствий этого заболевания [2]. Одна из наиболее вероятных таких особенностей течения ротавирусной инфекции — состояние иммунной системы и, в частности, клеточного звена иммунитета, обеспечивающего защиту макроорганизма от различных инфекционных агентов. Так, известно, что иммунитет детей раннего возраста не в состоянии полностью защитить макроорганизм от большинства патогенов, поскольку необходимое для этого количество плазматических клеток наблюдается лишь на 2-м году жизни [3].

Важную протективную роль среди всех Т-хелперов играют клетки CD4⁺, поскольку именно они контролируют запуск и клеточно- и гуморально-опосредованного адаптивного иммунного ответа. Установлено, что клетки CD4⁺ и антиротавирусные антитела максимально способствуют элиминации ротавируса из макроорганизма, при этом клетки CD4⁺ оказывают этот эффект быстрее. Это сопровождается выраженным снижением у детей с ротавирусной инфекцией содержания как данной субпопуляции, так и Т-хелперов в целом, приводя к дисбалансу Т-хелперного ответа [4]. Клетки CD4⁺ важны при первичном инфицировании ротавирусом и повторной инфекции, а также при вакцинации против этого заболевания [5]. Установлено, что у детей, в отличие от взрослых, при ротавирусной инфекции отмечается низкое содержание клеток CD4⁺, которые вырабатывают интерферон- γ , а их функциональная активность также невелика [6].

Как удалось выяснить в эксперименте на мышах, незрелые НК-клетки (натуральные киллеры) обладают низкой цитотоксичностью в отношении холангиоцитов, инфицированных ротавирусом, что вызывает персистенцию данного микроорганизма в желчных путях. По мере старения животных НК-клетки созревали и их цитотоксичность по отношению к инфицированным ротавирусом клеткам увеличивалась, итогом чего было формирование атрезии желчных путей [7].

До сих пор непонятна роль мононуклеаров периферической крови (лимфоцитов, моноцитов и дендритных клеток) в защите организма от ротавируса. Исследование изменения экспрессии генов в моно-

нуклеарах периферической крови было проведено у новорожденных макаков-резусов, которым внутривенно вводили штамм ротавируса Monkey SA11 (G3P[2]) и человеческий дикий штамм ротавируса ZTR-68 (G1P[8]). Наблюдавшийся в результате этого патологический процесс характеризовался соответствующими изменениями в тонкой кишке с развитием цитокиновых и хемокиновых «бурь», в результате чего ротавирус стремился ускользнуть от реакции на него иммунной системы [8].

Распознавание РНК-содержащих вирусов, в том числе ротавируса, происходит посредством активации Toll-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR) в основном 2 типов — TLR-3 и TLR-7, что обеспечивает последующий адекватный врожденный и адаптивный иммунный ответ. TLR экспрессируются на клетках многих типов, но в основном на антигенпрезентирующих клетках, например моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Лигандами для TLR-3 и TLR-7 служат соответственно двух- и одноцепочечная вирусные РНК, которые они способны распознавать во время репликации. Активация Toll-подобных рецепторов индуцирует продукцию интерферона I типа через несколько сигнальных путей, которые приводят к противовирусным и провоспалительным ответам цитокинов и индукции адаптивных иммунных реакций. В целом TLR относятся к наиболее мощным модуляторам клеточного звена иммунитета [9].

Взаимодействие клеток слизистой оболочки кишечника и иммунокомпетентных клеток при ротавирусной инфекции изучалось у новорожденных детей с естественным течением заболевания и в эксперименте на мышах, зараженных этим возбудителем. В обоих случаях наблюдалась активация в клетках желудочно-кишечного тракта TLR-3 с последующим синтезом провоспалительных цитокинов, приводящим к увеличению локального повреждения тканей и иммунопатологии [10]. В клетках эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в острый период ротавирусной инфекции резко возрастает уровень экспрессии TLR-3, но не TLR-7, что носит, вероятно, защитный характер. Применение метода биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей старше 5 лет позволило продемонстрировать достоверно более высокий уровень экспрессии TLR-3, коррелирующий с высокой резистентностью к ротавирусу [2].

У мышей, не имевших TLR-3, отмечался более высокий уровень нагрузки организма ротавирусом по сравнению с животными в естественных условиях [11]. Проявления колита были существенно менее выражены при введении мышам агонистов TLR-3, TLR-7 или инактивированного ротавируса. Мыши, у которых наблюдался дефицит TLR-3 и TLR 7, оказались более восприимчивы к повреждающему действию декстрансульфата натрия на коло-

ноциты. Выделенные из пораженного кишечника мышей плазмацитоидные дендритные клетки вырабатывали интерферон- β с участием TLR-3 и TLR-7, что способствовало протективному эффекту в отношении клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и подчеркивало важное значение TLR-3 и TLR-7 в механизмах иммунного ответа при подобных состояниях [12]. Показано, что в инфицированных ротавирусами клетках бычьего кишечного эпителия происходила опосредованная TLR-3 иммунная реакция с индукцией интерферона- β и регуляцией синтеза провоспалительных цитокинов [13].

Цель исследования: определение особенностей клинического течения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста и состояния клеточного звена иммунитета при данном заболевании.

Характеристика детей и методы исследования

Под нашим наблюдением в ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ и ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» ДЗМ в 2020–2021 гг. находилось 40 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, которые были разделены на 2 группы (в каждой поровну мальчиков и девочек): 20 пациентов с ротавирусной инфекцией в исследуемой группе и такое же количество детей без инфекционной патологии, госпитализированных в соматические отделения указанных стационаров, составивших контрольную группу. Диагноз ротавирусной инфекции устанавливали путем обнаружения в кале РНК ротавируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и антигена данного микроорганизма методом иммунохроматографии в лабораториях указанных стационаров.

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определяли методом проточной цитометрии на приборе Navios BC с использованием реагентов фирмы «Beckman Coulter» сотрудниками кафедры клинической лабораторной диагностики Академического образовательного центра ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России у пациентов с ротавирусной инфекцией дважды (при поступлении и в динамике при выписке из стационара), а у детей контрольной группы — однократно. Кроме того, всем детям с ротавирусной инфекцией проводили общеклиническое динамическое обследование, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, изучали ионограмму, кислотно-щелочное состояние, копрограмму, выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости; по показаниям пациенты консультированы аллергологом, оториноларингологом.

У всех обследуемых детей исключали сопутствующие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, наследственные генетические заболевания, иммунодефицитные состояния, а также прием антибактериальных и/или иммуномодулирующих препаратов, пробиотиков за 1 мес до настоящего исследования. Пациенты с ротавирусной инфекцией получали

лечение согласно официально утвержденным стандартам и клиническим рекомендациям. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0 для связанных и независимых выборок с использованием непараметрического критерия Уитни–Манна и критерия χ^2 . Количественные признаки выражали в виде среднего значения показателей (M) и стандартной ошибки (m).

Результаты

Пациенты с ротавирусной инфекцией были госпитализированы в стационар на 1–2-е сутки от начала заболевания. Их средний возраст составил $18,2 \pm 2,1$ мес. У 35% детей болезнь развилась на неблагоприятном преморбидном фоне, из них по 10% отмечалась нейтропения, внезапная экзантема, пищевая аллергия и у 5% — острая респираторная вирусная инфекция. Анамнестические данные свидетельствуют об отказе от вакцинации у 5% детей, в 50% случаев отмечался семейный контакт с больным острой кишечной инфекцией.

Заболевание характеризовалось лихорадкой, достигавшей в среднем $37,9 \pm 0,2$ °C, и интоксикацией у 100% детей. Симптомы эксикоза II степени (сухость кожи, губ и языка, снижение тургора мягких тканей, жажда) отмечались у всех больных. Рвота регистрировалась максимально $5,7 \pm 1,0$ раза в сутки. Четкую локализацию болей в животе было невозможно определить вследствие раннего возраста пациентов. У большинства из них отмечался метеоризм. Водянистая диарея наблюдалась в 100% случаев, максимально $4,8 \pm 0,6$ раза в сутки. Стул у пациентов нормализовался в среднем через $4,8 \pm 0,6$ сут (табл. 1). У 75% больных в испражнениях имелись примеси

Таблица 1. Частота развития и длительность основных клинических симптомов ротавирусной инфекции
Table 1. The frequency and duration of the main clinical symptoms of rotavirus infection

Симптом	Частота развития, %	Длительность, сут
Лихорадка	80	$2,5 \pm 0,3$
Интоксикация	100	$3,1 \pm 0,1$
Сухость губ и языка	100	$2,3 \pm 0,2$
Сухость кожи	100	$2,3 \pm 0,2$
Снижение тургора мягких тканей	100	$2,0 \pm 0,2$
Жажда	100	$2,3 \pm 0,1$
Рвота	95	$1,8 \pm 0,2$
Боли в животе	25	$0,9 \pm 0,3$
Метеоризм	95	$3,1 \pm 0,2$
Диарея	100	$4,8 \pm 0,6$

слизи и зелени, у 5% — примесь крови, что свидетельствовало о микст-инфекции, когда к ротавирусу присоединялись бактериальные патогены. У 95% детей в кале определялись непереваренные комочки и у 75% отмечался кислый запах испражнений. Олигурия, развивающаяся, как и описанные выше симптомы, при эксикозе, наблюдалась в 90% случаев в среднем на протяжении $1,4 \pm 0,2$ сут.

По данным клинического анализа крови, у пациентов с ротавирусной инфекцией при госпитализации лейкоцитоз зафиксирован в 50% случаев в среднем на уровне $(10,3 \pm 0,8) \cdot 10^9/\text{л}$. К моменту выписки из стационара у всех детей количество лейкоцитов в периферической крови не превышало норму и в среднем составило $(7,3 \pm 0,4) \cdot 10^9/\text{л}$. Нейтрофилез в первые дни болезни наблюдался у 65% (в среднем $61,1 \pm 3,6\%$), в динамике содержание нейтрофилов в лейкоцитарной формуле нормализовалось до $16,6 \pm 3,1\%$. Лимфоцитоз как при поступлении в стационар, так и при выписке отмечался только у 20% пациентов, однако в динамике среднее количество лимфоцитов возрастало в 2 раза — до $25,4 \pm 4,2\%$ против $54,1 \pm 5,7\%$, что характерно для ранней реконвалесценции при вирусных инфекциях. Моноцитоз зарегистрирован в начале болезни у 55% детей в среднем на уровне $11,7 \pm 1,0\%$, а на 5-е сутки — у 40% детей в количестве $14,8 \pm 1,4\%$.

Уровень С-реактивного белка при госпитализации был повышен у 50% пациентов в среднем до $18,8 \pm 6,4$ мг/л, при выписке превышение нормальных значений этого показателя наблюдалось лишь в 5% случаев, а его среднее значение было нормальным — $2,5 \pm 1,1$ мг/л. Отклонений в концентрации Na^+ , K^+ и Cl^- в ионограмме не зафиксировано. Кроме того, нехарактерным было развитие метаболического ацидоза, поскольку на протяжении всего периода пребывания детей в стационаре уровни pH и BE оставались в пределах нормы — $7,3-7,42$ и от -2 до -7 соответственно.

В копрограмме отмечалась креаторея (количество мышечных волокон повышено у 90%), стеаторея II типа (жирные кислоты в избытке у 75%), амилорея (содержания крахмала выше нормы у 80%). Непереваренная клетчатка обнаружена при микроскопии во всех исследуемых образцах кала, йодофильная флора, косвенно свидетельствующая о дисбиозе микрофлоры желудочно-кишечного тракта, у 65% и повышение количества лейкоцитов в пределах $7-30$ в поле зрения у 20% детей.

В среднем дети провели в стационаре $5,6 \pm 0,2$ дня. Инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами с целью регидратации и коррекции эксикоза II степени получали 80% пациентов в среднем на протяжении $2,4 \pm 0,3$ сут. Антибиотики (цефтриаксон) вводили в 45% случаев в среднем в течение $2,2 \pm 0,6$ сут.

Изучение показателей клеточного иммунитета у пациентов с ротавирусной инфекцией в динамике

по сравнению с детьми без инфекционной патологии выявило следующее (табл. 2). Общее количество лейкоцитов при поступлении сохранялось на уровне верхней границы нормы, а в динамике несколько снижалось, не выходя за допустимые рамки. Относительное содержание лимфоцитов в начале заболевания достоверно снижалось по сравнению с таковым в контрольной группе, но на 5-й день восстанавливалось до аналогичных значений у детей без инфекционной патологии. Подобные изменения наблюдались и в случае количественного содержания лимфоцитов, однако их нарастание в динамике не было столь выражено.

Количество клеток CD3+ (Т-лимфоциты) и CD4+ (Т-хелперы) как в относительных, так и в абсолютных величинах в дебюте ротавирусной инфекции достоверно уменьшалось по сравнению с таковым у детей контрольной группы, а затем нормализовалось. Абсолютное содержание клеток CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) в начале болезни снижалось по сравнению с таковым у пациентов без инфекции, а в дальнейшем несколько увеличивалось, не достигая, однако, уровня контрольной группы. В относительном выражении отмечалась та же тенденция, но эти различия не были достоверны. Отношение клеток CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс) у пациентов с ротавирусной инфекцией было незначительно выше, чем у детей без инфекций, и в динамике еще больше возрастало, при этом различия оказались недостоверными.

Относительное количество CD16, CD56+ (NK-клетки) в первые дни от начала заболевания увеличивалось, а затем возвращалось до уровня, соответствующего контрольной группе, тогда как в абсолютном выражении достоверные различия отсутствовали. Содержание CD3+/CD16, CD56+ (Т-NK-клетки) в относительном выражении сначала немного снижалось, а затем возрастало по сравнению с таковым у детей без инфекционной патологии, в абсолютных значениях существенных изменений этих показателей не отмечалось, при этом все различия оказались недостоверными.

У пациентов с ротавирусной инфекцией в острый период заболевания количество клеток CD19+ (В-лимфоциты) в относительных величинах было достоверно выше, чем в контрольной группе, тогда как в абсолютных, наоборот, достоверно ниже. В динамике их относительное количество достоверно уменьшалось, что оказалось сопоставимо с контрольной группой, а абсолютное содержание практически не изменялось. Количество клеток CD4+CD25+ (регуляторные Т-лимфоциты) у пациентов с ротавирусной инфекцией в относительном выражении постепенно увеличивалось и достигало максимума достоверных различий относительно такового у детей без инфекционной патологии к моменту выписки из стационара. В абсолютных цифрах существенных

изменений числа клеток CD4+CD25+ не зарегистрировано. Кроме того, практически не менялось содержание CD3+/HLA-DR+ (активированные Т-лимфоциты) как в относительном, так и в абсолютном выражении.

Экспрессия TLR-3 на Т-лимфоцитах продемонстрировала неоднозначные результаты. Так, в относительных цифрах она в начале заболевания оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе, и практически оставалась такой в дальнейшем, но эти различия не были достоверными. В абсолютном выражении экспрессия TLR-3, наоборот, регистрировалась в первые дни ротавирусной инфекции более чем в 2 раза больше относительно контрольной группы (различия достоверны) и в динамике эта тенденция сохранялась. Экспрессия TLR-7 на Т-лимфоцитах как в относительном, так и в абсолютном

выражении у пациентов с ротавирусной инфекцией на протяжении всего периода наблюдения была достоверно меньше, чем в контрольной группе. Абсолютное число Т-лимфоцитов, экспрессирующих TLR-7, к моменту выписки детей из стационара хотя и оставалось ниже, чем у детей без инфекционной патологии, увеличилось относительно начала заболевания, при этом все различия были достоверны.

Обсуждение

На основании полученных данных четко видно, что ротавирусная инфекция у детей раннего возраста протекает типично, преимущественно в среднетяжелой форме с острым началом и последующим развертыванием характерной клинической симптоматики с максимальной выраженностью на 2–3-и сутки от начала заболевания. При этом диарея купирова-

Таблица 2. Показатели клеточного звена иммунитета у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией
Table 2. Indicators of cellular immunity in young children with rotavirus infection

Показатель	Контрольная группа, n=20	Дети с ротавирусной инфекцией, n=20	
		при поступлении	при выписке
Лейкоциты, абс.	8,2±0,4	8,3±0,5	6,9±0,4*, **
Лимфоциты, отн.	56,7±2,0	33,3±4,2*, #	56,3±3,5**, ##
Лимфоциты, абс.	4,7±0,9	2,6±0,3*, #	3,9±0,3**, ##
CD3+, отн.	62,4±1,5	52,2±2,6*, #	64,3±2,5**, ##
CD3+, абс.	2,9±0,2	1,5±0,2*, #	2,5±0,2**, ##
CD4+, отн.	39,5±1,6	33,6±2,7#	44,7±2,9**, ##
CD4+, абс.	1,8±0,1	1,0±0,2*, #	1,8±0,2**, ##
CD8+, отн.	18,7±1,2	14,6±1,6	15,9±1,2
CD8+, абс.	0,9±0,1	0,4±0,1*, #	0,6±0,1*, #, **, ##
CD4+/CD8+	2,3±0,2	2,7±0,3	3,2±0,4
CD16,CD56+, отн.	11,8±1,1	17,0±2,0*	11,4±1,0**
CD16,CD56+, абс.	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
CD3/CD16,CD56+, отн.	5,6±0,9	4,6±0,8	7,3±1,6
CD3/CD16,CD56+, абс.	0,2±0,1	0,1±0,1	0,2±0,1
CD19+, отн.	25,0±1,5	30,9±2,2*, #	24,2±2,4##
CD19+, абс.	1,2±0,1	0,8±0,1#	0,9±0,1
CD4+CD25+, отн.	8,1±0,5	9,3±0,7	11,1±0,8*, #
CD4+CD25+, абс.	0,4±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1
CD3+/HLA-DR+, отн.	8,9±0,7	9,5±0,9	8,3±0,8
CD3+/HLA-DR+, абс.	0,4±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1
CD3+TLR-3, отн.	13,4±1,2	10,0±0,6*, #	11,3±1,2
CD3+TLR-3, абс.	0,6±0,1	1,5±1,2#	1,9±1,5
CD3+TLR-7, отн.	13,8±1,5	10,0±0,6*, #	11,2±1,8#
CD3+TLR-7, абс.	0,7±0,1	0,3±0,1*, #	0,5±0,1#, ##

Примечание. * — $p < 0,05$ по критерию χ^2 к контрольной группе; # — $p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни к контрольной группе; ** — $p < 0,05$ по критерию χ^2 к исследованию при поступлении в стационар; ## — $p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни к исследованию при поступлении в стационар.

лась дольше всех остальных симптомов ротавирусной инфекции. Тяжесть состояния пациентов определялась в основном эксикозом II степени, о чем свидетельствовали сухость кожи, губ и языка, снижение тургора мягких тканей, жажда, олигурия, что согласуется с мнением других авторов [14].

Изменения в гемограмме, выражающиеся в нейтрофильном лейкоцитозе в сочетании с моноцитозом примерно у 50% пациентов с последующим возрастанием количества лимфоцитов при сохранении моноцитоза, а также умеренное повышение уровня С-реактивного белка в начале болезни свойственны и другим вирусным инфекциям, особенно герпетической и энтеровирусной этиологии [15]. В нашем исследовании оказалось нехарактерным развитие обменно-метаболических нарушений, поскольку у детей в острый период ротавирусной инфекции не было зарегистрировано патологических изменений в ионограмме и показателей кислотно-щелочного состояния, что, возможно, объясняется немногочисленностью выборки или является чертой, присущей именно пациентам раннего возраста, что требует тщательного анализа и дополнительного изучения. Изменения в копрограмме соответствовали клинической картине заболевания, что отмечают и другие специалисты [16].

Весьма интересными оказались результаты, касающиеся клеточного звена иммунитета у детей с ротавирусной инфекцией. Нами установлено, что в первые дни заболевания количество лимфоцитов в целом, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов (лишь в абсолютном значении) было снижено по сравнению с таковым у детей без инфекционной патологии, что согласуется с данными других авторов [4]. Эти данные могут указывать на недостаточность клеточно-эффекторной защиты организма от ротавируса в условиях повышенной антигенной стимуляции, нарушение регуляции иммунного ответа и риск развития аутоиммунных заболеваний (например, болезни Крона) как отдаленный исход текущей инфекции [17]. В это же время наблюдалось повышение содержания НК-клеток (натуральных киллеров) и В-лимфоцитов в относительном значении, что свидетельствует об активации неспецифической иммунной защиты и гуморального иммунитета.

Трактовать экспрессию TLR-3 на Т-лимфоцитах у пациентов раннего возраста с ротавирусной инфекцией сложно ввиду разнонаправленности ее векторов в относительном и абсолютном выражении в первые дни от начала заболевания, однако это в любом случае наглядно демонстрирует способность ротавируса к разбалансировке иммунного ответа макроорганизма в ответ на инфицирование им. Однозначно низкий уровень экспрессии TLR-7 на Т-лимфоцитах у детей в дебюте ротавирусной инфекции

относительно контрольной группы также доказывает, на наш взгляд, наличие у этого возбудителя иммуносупрессивных свойств, что подтверждается другими исследованиями [12].

Динамическое исследование клеточного иммунитета показало, что в период ранней реконвалесценции у пациентов с ротавирусной инфекцией наблюдается достоверное снижение общего уровня лейкоцитов, НК-клеток и В-лимфоцитов, при этом количество этих субпопуляций возвращается к норме. В данный период заболевания содержание лимфоцитов в целом, Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов повышалось относительно начала ротавирусной инфекции, а количество последних в данном случае было достоверно меньше, чем в контрольной группе, тогда как остальные перечисленные показатели приближались к норме. При этом к моменту выписки из стационара относительное содержание регуляторных Т-лимфоцитов достоверно превышало уровень этой субпопуляции иммунокомпетентных клеток у детей контрольной группы. Указанные изменения свидетельствуют в общих чертах об адаптивных реакциях иммунной системы в ответ на инфицирование ротавирусом, а также о потенциальном риске развития аутоиммунной патологии.

Экспрессия TLR-3 на Т-лимфоцитах в динамике заболевания несколько увеличивалась, но эти различия не были достоверными ни по отношению к начальному периоду ротавирусной инфекции, ни к аналогичным показателям у детей без инфекционной патологии. Экспрессия TLR-7 на Т-лимфоцитах в абсолютных значениях в период ранней реконвалесценции достоверно повышалась по сравнению с таковой в острый период, однако оставалась достоверно ниже, чем в контрольной группе, как и в относительных значениях, что позволяет констатировать иммуносупрессивное действие ротавируса, как это подчеркивалось выше.

Заключение

На основании полученных данных можно констатировать, что в настоящее время ротавирусная инфекция у детей раннего возраста протекает типично, в основном в среднетяжелой форме с преобладанием в клинической картине лихорадки, интоксикации и симптомов эксикоза II степени без обменно-метаболических нарушений. Наиболее выраженным и длительно сохраняющимся клиническим симптомом заболевания служит водянистая диарея, нередко с примесью слизи и зелени, а также непереваженными комочками и кислым запахом испражнений. Изменения в клиническом анализе крови и копрограмме при этом соответствуют вирусной природе данной инфекции.

Сдвиги в показателях иммунограммы в целом свидетельствуют о недостаточности клеточного звена

иммунитета и нарушении его регуляции у пациентов раннего возраста с ротавирусной инфекцией, а также о наличии у данного возбудителя иммуносупрессивных свойств. Наряду с этим имеются и признаки, свидетельствующие об активации иммунной системы в стремлении добиться эрадикации макроорганизма от ротавируса. При этом существуют риски развития неблагоприятных исходов у некоторых пациентов,

в частности такого аутоиммунного заболевания, как болезнь Крона.

Таким образом, в общих чертах реакции клеточного звена иммунитета при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста носят адаптивный, регуляторный характер и способствуют в большинстве случаев благоприятному течению заболевания, что подтверждается клиническими данными.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Куи Н.Н., Pinho C., Wagner J.A., Brown J.C. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013. Findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatrics* 2016; 170(3): 267–287. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4276
2. Абатуров О.Е., Степанова Ю.Ю. Ротавирус-индуцированная активация механизмов защиты адаптивной иммунной системы организма ребенка. *Гастроэнтерология* 2015; 1(55): 56–61. [Abaturov O.Ye., Stepanova Yu.Yu. Rotavirus-induced activation of defense mechanisms of the adaptive immune system of the child's body. *Gastroenterologiya* 2015; 1(55): 56–61. (in Russ.)]
3. Духовлинов И.В., Богомолова Е.Г., Федорова Е.А., Симбирцев А.С. Исследование протективной активности кандидатной вакцины против ротавирусной инфекции на основе рекомбинантного белка FliCVP6VP8. *Медицинская иммунология* 2016; 18(5): 417–424. [Dukhovlinov I.V., Bogomolova E.G., Fedorova E.A., Simbirtsev A.S. Study of protective activity of candidate vaccine against rotavirus infection based on recombinant protein FliCVP6VP8. *Meditinskaya immunologiya* 2016; 18(5): 417–424. (in Russ.)]
4. Dong H., Qu S., Chen X., Zhu H., Tai X., Pan J. Changes in the cytokine expression of peripheral Treg and Th17 cells in children with rotavirus enteritis. *Exp Ther Med* 2015; 10(2): 679–682. DOI: 10.3892/etm.2015.2511
5. Parra M., Herrera D., Jacome M.F., Mesa M.C., Rodriguez L.S., Guzman C. Circulating rotavirus-specific T-cells have a poor functional profile. *Virology* 2014; 468–470: 340–350. DOI: 10.1016/j.virol.2014.08.020
6. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М. Интерферон-г: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии* 2015; 7(4): 10–22. [Lutskiy A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyrer M. Interferon-g: biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. *Zhurnal Infekologii* 2015; 7(4): 10–22. (in Russ.)]
7. Qiu Y., Yang J., Wang W., Zhao W., Peng F., Xiang Y. et al. HMGB1-promoted and TLR2/4-dependent NK cell maturation and activation take part in rotavirus-induced murine biliary atresia. *PLOS Pathogens* 2014; 10(3): 1–15. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004011
8. Zhou Y., Qiao H., Yin N., Chen L., Xie Y., Wu J. et al. Immune and cytokine/chemokine responses of PBMCs in rotavirus-infected rhesus infants and their significance in viral pathogenesis. *J Med Virol* 2019; 91(8): 1448–1469. DOI: 10.1002/jmv.25460
9. Xu J., Yang Y., Sun J., Ding Y., Su L., Shao C., Jiang B. Expression of Toll-like receptors and their association with cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells of children with acute rotavirus diarrhoea. *Clin Exp Immunol* 2006; 144(3): 376–381. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03079.x
10. Villena J., Vizoso-Pinto M.G., Kitazawa H. Intestinal innate antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects against rotavirus infection. *Front Immunol* 2016; 7: 563. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00563
11. Patel M.C., Shirey K.A., Pletneva L.M., Boukhvalova M.S., Garzino-Demo A., Vogel S.N., Blanco J.C.G. Novel drugs targeting toll-like receptors for antiviral therapy. *Future Virology* 2014; 9(9): 811–829. DOI: 10.2217/fvl.14.70
12. Yang J.-Y., Kim M.-S., Kim E., Cheon J.H., Lee Y.-S., Kim Y. et al. Enteric viruses ameliorate gut inflammation via toll-like receptor 3 and toll-like receptor 7 – mediated interferon- β production. *Immunity* 2016; 44: 889–900. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.009
13. Kobayashi H., Kanmani P., Ishizuka T., Miyazaki A., Soma J., Albarracin L. et al. Development of an in vitro immunobiotic evaluation system against rotavirus infection in bovine intestinal epitheliocytes. *Beneficial Microbes* 2017; 8(2): 309–321. DOI: 10.3920/BM2016.0155
14. Parashar U.D., Nelson E.A.S., Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *BMJ* 2013; 347: f7204. DOI: 10/1136/bmj.f7204
15. Ботвиньева В.В., Намазова-Баранова Л.С., Гордеева О.Б., Ботвиньев О.К., Коноплева Т.Н. Современные возможности диагностики, профилактики и лечения энтеровирусной инфекции Коксаки у детей. *Педиатрическая фармакология* 2012; 9(3): 40–44. [Botvin'eva V.V., Namazova-Baranova L.S., Gordееva O.B., Botvin'ev O.K., Konoplyova T.N. Modern possibilities of diagnosis, prevention and treatment of Coxsackie enterovirus infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2012; 9(3): 40–44. (in Russ.)]
16. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Субботина М.Д. Особенности течения и лечения ротавирусной инфекции у детей. *Лечащий врач* 2011; 8: 107–108. [Timchenko V.N., Pavlova E.B., Subbotina M.D. Features of the clinic and treatment of rotavirus infection in children. *Lechaschiy vrach* 2011; 8: 107–108. (in Russ.)]
17. Тхакушинова Н.Х. Ротавирусная инфекция у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2012; 2: 56–59. [Tkachukhinova N.Kh. Rotavirus infection in children. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2012; 2: 56–59. (in Russ.)]

Поступила: 06.04.21

Received on: 2021.04.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.