

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

СЛЕПЧЕНКО МАРГАРИТА ЮРІЇВНА

УДК: 616.34-002-053.2-022.7Rotavirus:[616.98:578.825.1]-078-036:612.017(043.3)

## ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНОЇ ТА АКТИВНОЇ ФОРМ  
ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ДІТЕЙ ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНИЙ  
ГАСТРОЕНТЕРИТ

за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ М.Ю. Слепченко

**Науковий керівник:** д. мед. н., професор Кузнецов Сергій Володимирович

м. Харків – 2023

## АНОТАЦІЯ

Слепченко М.Ю. Оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія» – Харківський національний медичний університет, Харків, 2023.

Захист дисертації відбудеться на базі Харківського національного медичного університету.

Актуальність теми обумовлена широкою розповсюдженістю ротавірусної інфекції (РВІ) серед дітей молодшого віку, яка є причиною госпіталізації приблизно 2 млн дітей щороку. Також у цьому віці відбувається первинне інфікування герпесвірусами (ГВ), які є пантропними, здатні пожиттєво персистувати в організмі й згідно літературним даним впливають на імунну відповідь хазяїна та перебіг інших захворювань. У зв'язку з цим метою дослідження було оптимізація діагностики латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит, на підставі встановлення клінічної картини захворювання та вивчення імунної відповіді хворих.

До дослідження залучено 119 дітей віком від 12 до 36 місяців, хворих на ротавірусний гастроентерит (РВГ). Сформовано 3 групи пацієнтів: 1 група – 33 дитини, хворі на РВГ без супутнього інфікування ГВ; 2 група – 71 дитина, яка перенесла РВІ на тлі латентної герпесвірусної інфекції (ЛГВІ), із них 17 дітей було інфіковано ЦМВ, 23 дитини – ЕБВ та 31 пацієнт – ВГЛ-6 типу; 3 група – 15 дітей, у яких до періоду ранньої реконвалесценції відбулась активація ГВІ.

Пацієнтам проводилося визначення стану клітинної ланки імунної відповіді шляхом встановлення відносного та абсолютного вмісту CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ та CD22+ Т-лімфоцитів у крові із подальшим розрахунком імунорегуляторного індексу (ІРІ). З метою дослідження гуморальної ланки імунітету встановлювались рівні імуноглобулінів у сироватці (Ig M, Ig A, Ig G), а також оцінювались показники цитокінової відповіді (інтерлейкінів -1 $\beta$ , -4, ФНП- $\alpha$ ). Дослідження проводилися в

динаміці захворювання: у гострий період (ГП)(1-3 доба) і в період ранньої реконвалесценції (ПР)(7-10 доба).

Під час дисертаційного дослідження встановлено, що клінічна картина РВІ та результати загальноприйнятих лабораторних обстежень хворих на РВГ вже на ранніх етапах маніфестації захворювання відображають можливість наявності інфікування ГВ. Було виділено параметри, що мали достовірні відмінності, які в подальшому використовувалися для розробки математичної моделі прогнозування наявності інфікування ГВ.

До клінічних особливостей перебігу РВІ у дітей, інфікованих ГВ, відносяться: нижчі показники температурної реакції ( $p < 0,001$ ), менша кратність блювання ( $p < 0,001$ ) у дебюті захворювання та більша тривалість збереження лихоманки ( $p < 0,001$ ), діареї ( $p < 0,001$ ) та катарального синдрому ( $p = 0,003$ ) упродовж хвороби.

Стосовно показників периферичної крові в пацієнтів 2 групи в ГП зафіксовано достовірно вищі показники п/я нейтрофілів ( $p = 0,019$ ) та еозинофілів ( $p = 0,003$ ). Вміст гемоглобіну та моноцитів у дітей із лГВІ зберігався достовірно підвищеним протягом усього захворювання в порівнянні з дітьми 1 групи (ГП відповідно:  $p = 0,042$ ,  $p < 0,001$ ; ПР відповідно:  $p = 0,025$ ,  $p < 0,001$ ).

Шляхом проведення мультиноміального регресійного аналізу виявлено найбільш інформативні клініко-лабораторні ознаки наявності лГВІ в дебюті РВІ: показники максимальної добової кратності блювоти, температурної реакції, термін виникнення катаральних явищ, абсолютний вміст лейкоцитів ГП, п/я нейтрофілів (%) ГП, еозинофілів (%) ГП та вміст кетонових тіл у сечі (+) ГП. Уперше на підставі вищезазначених клініко-параклінічних параметрів розроблено математичну модель наявності лГВІ у дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит ( $Se - 87,3\%$ ,  $Sp - 81,8\%$ ).

Уперше визначено, що показники клітинної та гуморальної ланок імунітету в дітей, хворих на РВІ, змінюються на тлі наявності лГВІ. З боку імунних параметрів у дітей із лГВІ ГП захворювання характеризувався вищим вмістом CD 4+(%) Т-клітин ( $p = 0,041$ ), що, з нашої точки зору, обумовлено більшою напруженістю імунної відповіді при поєднаній вірусній інфекції. Але вміст CD 4+(%) клітин значно

повільніше зростав протягом хвороби та був достовірно нижчим за хворих неінфікованих ГВ ( $p = 0,038$ ) у період ранньої реконвалесценції, що свідчить про пролонгацію запальної реакції та сприяє більш тривалому збереженню клінічної симптоматики. Також у хворих із лГВІ протягом усього захворювання зберігається підвищений вміст CD 8+ клітин (%), абс ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,044$ ) на тлі зниженого відносного вмісту CD 16+ лімфоцитів (%) ( $p = 0,048$ ) та показників IPI ( $p < 0,001$ ).

У період реконвалесценції РВІ у дітей із лГВІ зареєстровано нижчі рівні CD 22+(%) ( $p < 0,001$ ) клітин і Ig M ( $p < 0,001$ ), що, на нашу думку, свідчить про затримку активації гуморальної ланки імунної відповіді і, як результат, призводить до тривалішого збереження лихоманки та діареї в дітей, хворих на РВГ.

Аналіз вмісту цитокінів у крові пацієнтів протягом хвороби свідчить про те, що в дітей, інфікованих ГВ, РВІ перебігає на тлі дисбалансу прозапальних та протизапальних цитокінів. ГП РВІ в дітей із лГВІ характеризується достовірно нижчим вмістом ІЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) на тлі вищих показників ІЛ-4 ( $p < 0,001$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) щодо цих параметрів у дітей 1 групи. А в ПР у дітей 2 групи зберігаються достовірно підвищеними рівні ІЛ-4 ( $p < 0,001$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) щодо неінфікованих пацієнтів, що, вірогідно, обумовлює більш тривале збереження лихоманки та діарейного синдрому.

Під час проведення аналізу кореляційних зв'язків показників імунної відповіді в дітей 1 та 2 групи у різні періоди захворювання було виявлено певні відмінності. У ГП РВІ в обох групах системоутворюючим показником, що має найбільшу кількість зв'язків з іншими ознаками, був відносний вміст CD 4+ Т-лімфоцитів, але характер та сила кореляційних зв'язків між показниками дітей порівнюваних груп були різні. У ПР відмінними є не тільки характер зв'язків та їх сила, а й сама матриця кореляційних зв'язків та системоутворюючі показники. Так, у 1 групі дітей таким показником був відносний вміст CD8+ Т-лімфоцитів, а у 2 групі – ФНП- $\alpha$ .

Отримані дані свідчать, що лГВІ змінює матрицю кореляційних зв'язків показників імунної відповіді дітей, хворих на РВГ, упродовж усього захворювання.

Для оцінки значущості імунних параметрів у діагностиці лГВІ в дітей із РВГ було використано метод аналізу ROC-кривих із подальшим виділенням порогових

показників. Відносний рівень CD8+ лімфоцитів  $\geq 24,5$  % (Se – 83,8%, Sp – 70,0 %), концентрація IL-4  $\geq 6,7$  пг / мл (Se – 80,9%, Sp – 81,2%) та ФНП- $\alpha$  пг\мл  $\geq 8,08$  пг\мл (Se – 91,2%, Sp – 96,9%) можна використовувати для прогнозування наявності ЛГВІ в дітей, у ГП РВІ.

Враховуючи наявність досить суттєвих відмінностей між пацієнтами 1 та 2 груп, нами оцінено вплив ЛГВІ залежно від типу вірусу (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6 типу) на клініко-лабораторні показники дітей, хворих на РВІ. Найбільшу кількість змін стосовно клініко-параклінічних та імунних показників у дітей, хворих на РВІ, зафіксовано при інфікуванні їх ЕБВ, а найменшу – при ВГЛ-6 типу.

Стосовно клінічних проявів у дітей, інфікованих ЕБВ, встановлено не лише нижчі показники температурної реакції ( $p < 0,001$ ) на тлі тривалішого збереження лихоманки ( $p < 0,001$ ) та діарейного синдрому ( $p < 0,001$ ), а й достовірно меншу кратність блювання ( $p = 0,002$ ) порівняно з пацієнтами 1 групи.

Гострий період РВІ в дітей, інфікованих ЕБВ, характеризувався вищим вмістом п/я нейтрофілів ( $p = 0,002$ ) порівняно з дітьми 1 групи. У період реконвалесценції в дітей, інфікованих ЕБВ, був нижче вміст відносної кількості лімфоцитів щодо пацієнтів неінфікованих ГВ ( $p < 0,001$ ) та інфікованих ЦМВ ( $p = 0,007$ ). При цьому в дітей, інфікованих ЕБВ, відносний вміст еозинофілів (ПР  $p = 0,001$ ) та моноцитів (ГП  $p < 0,001$ , ПР  $p < 0,001$ ) був достовірно вищий відповідно до показника неінфікованих дітей протягом усього захворювання.

З боку імунних показників РВІ в дітей 2А (ЦМВ) та 2В (ЕБВ) підгруп зафіксовано достовірне зниження показників ІРІ щодо 1 групи (ГП:  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} = 0,001$ , ПР:  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ) та 2С (ВГЛ-6) підгрупи (ПР:  $p_{2-4} = 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ), у ГП ІРІ в дітей 2А підгрупи був нижчий за ІРІ 2С підгрупи ( $p_{2-4} = 0,005$ ). Також у дітей 2А та 2В підгруп нижчі рівні IgA порівняно з дітьми 2С підгрупи (ГП:  $p_{2-4} = 0,001$ ,  $p_{3-4} = 0,002$ ). У дітей 2В підгрупи встановлено нижчі рівні CD 16+ (%) клітин щодо показників 1 групи (ГП:  $p_{1-3} = 0,002$ ) і 2С підгрупи (ГП:  $p_{3-4} = 0,003$ ) та вища концентрація ФНП- $\alpha$  щодо хворих 2С підгрупи (ГП:  $p_{3-4} < 0,001$ ).

У період ранньої реконвалесценції у хворих 2А та 2В підгруп зафіксовано достовірно вищі показники відносного вмісту CD8+ клітин та ФНП- $\alpha$  щодо

показників дітей 1 групи ( $CD8^+$ :  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ; ФНП- $\alpha$ :  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ) та 2С підгрупи ( $CD8^+$ :  $p_{2-4} = 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ; ФНП- $\alpha$ :  $p_{2-4} < 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ). Абсолютний вміст  $CD8^+$  лімфоцитів дітей 2А та 2В підгруп був достовірно вищий за вміст відповідних показників пацієнтів 1 групи ( $p_{1-2} = 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ) на тлі зниження відносного вмісту  $CD16^+$  Т-лімфоцитів ( $p_{1-2} = 0,003$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ).

У хворих із 2В та 2С підгруп встановлено достовірно нижчі показники медіанного вмісту  $CD 22^+$  клітин щодо показників пацієнтів 1 групи (ІР:  $p_{1-3} < 0,001$  та  $p_{1-4} < 0,001$ ). При цьому у дітей 2В підгрупи зафіксовано нижчі показники вмісту Іg М у порівнянні з 2А ( $p_{2-3} = 0,008$ ) та 2С підгрупами ( $p_{3-4} = 0,007$ ), що свідчить про затримку активації гуморальної ланки імунної відповіді. Також у дітей 2В підгрупи має місце вища концентрація ІЛ- $1\beta$  щодо показників дітей 1 групи та 2С підгрупи ( $p_{1-3} = 0,007$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ).

Таким чином, найбільшу кількість відмінностей в імунному статусі хворих зареєстровано в пацієнтів, інфікованих ЕБВ, а ЦМВ та ВГЛ-6, не дивлячись на те, що вони належать до однієї групи  $\beta$ -герпесвірусів, по-різному впливають на показники РВІ.

Наступним кроком було розроблено математичну модель для розрахування вірогідності інфікування дітей конкретним герпесвірусом (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6) у відсотках. До математичної моделі було залучено: вік, показники максимальної добової кратності блювоти, діареї, показники температурної реакції ( $^{\circ}C$ ), термін виникнення підвищення температури тіла (доба), абсолютний вміст лейкоцитів гострого періоду (ГП), п\я нейтрофілів (%) ГП, моноцитів(%) ГП та вміст кетонових тіл у сечі (+) ГП (Se – 87,3%, а Sp – 81,8 %).

Також було проведено аналіз клініко-лабораторних показників дітей 3 групи з активованою герпесвіруною інфекцією (аГВІ). У них довше зберігались лихоманка ( $p = 0,053$ ) у порівнянні з пацієнтами з лГВІ. При цьому в клінічному аналізі крові у ІР РВІ зареєстровано вищі показники лімфоцитів ( $p = 0,027$ ) на тлі зниженого вмісту еозинофілів ( $p = 0,016$ ) щодо цих показників дітей 2 групи. З боку імунних показників дітей 3 групи у ГП захворювання встановлено нижчі показники ІРІ ( $p = 0,048$ ) щодо

пацієнтів 2 групи. У ПР у дітей з аГВІ зареєстровано підвищений вміст CD16+ (% абс) клітин ( $p = 0,010$ ,  $p = 0,004$ ) щодо дітей з лГВІ. Також активація ГВІ у ПР РВІ асоціюється з вищим вмістом ІЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) щодо хворих 2 групи. Відносний лімфоцитоз з еозинофілією, підвищений вміст CD16+(%) лімфоцитів на тлі більшої концентрації прозапальних цитокінів відображають активну імунну відповідь на реактивацію ГВ.

При проведенні кореляційного аналізу в дітей з аГВІ системоутворюючим показником у гострий період РВІ є ФНП- $\alpha$ , а в дітей 2 групи – відносний вміст CD4+ Т-лімфоцитів. У період ранньої реконвалесценції не вдалось однозначно встановити системоутворюючий показник у хворих з аГВІ.

До математичної моделі діагностики наявності аГВІ в дітей, хворих на РВГ, було залучено: вік (міс.), тривалість діареї (діб), лейкоцити ПР,  $\times 10^9/\text{л}$ , гемоглобін ПР, ШЗЕ ПР, мм/год., с/я % ПР, Моноцити ПР, %, відносний вміст CD 16+ ПР, CD 22+ ПР, %, концентрація ФНП- $\alpha$  ПР, пг/мл (Se – 93,33 %; Sp – 89,6 %).

За результатами аналізу ROC-кривих при тривалості лихоманки більше 5,5 днів (Se – 93,3 % Sp – 81,8 %), рівні лімфоцитів 64,5% (ПР) (Se – 86,7 %; Sp – 70%) та концентрації ФНП- $\alpha$  більше, ніж 7,75 пг/мл ПР РВІ (Se – 93,3 % Sp – 61,8 %), можна запідозрити наявність активації герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Проведений нами аналіз клініко-лабораторних показників дозволив розробити нові прогностичні алгоритми наявності латентної та активної ГВІ в дітей, хворих на РВГ, що, на наш погляд, буде сприяти підвищенню ефективності діагностики, зменшенню інвазивних методів дослідження та фінансового навантаження на пацієнтів.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, герпесвірусна інфекція (латентна, активована), прогнозування наявності латентної чи активованої ГВІ, імунна відповідь, діти.

## ABSTRACT

Sliepenko M.Yu. Optimizing the diagnosis of latent and active forms of herpes virus infection in children with rotavirus gastroenteritis. Qualification research paper with

manuscript rights. Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 228 "Pediatrics", specialization "Pediatrics". Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2023. The defense of the dissertation will take place on the basis of the Kharkiv National Medical University.

The topicality of the topic is due to the widespread prevalence of rotavirus infection (RVI) among young children, which is the reason for the hospitalization of approximately 2 million children every year. Also at this age, primary infection with herpesviruses (HV) occurs, which are pantropic, can persist in the body for life and, according to literature, affect the host's immune response and the course of other diseases. In this regard, the aim of the study was to optimize the diagnosis of latent and active forms of herpes virus infection (HVI) in children with rotavirus gastroenteritis, based on establishing the clinical picture of the disease and studying the immune response of patients.

The study involved 119 children aged 12 to 36 months with rotavirus gastroenteritis (RVG). Three groups of patients were formed: Group 1 included 33 children with RVG without co-infection with HV; Group 2 comprised 71 children who suffered from rotavirus infection (RVI) secondary to latent herpesvirus infection (IHVI), of whom 17 children were infected with CMV, 23 children with EBV, and 31 patients with HHV-6; Group 3 – 15 children in whom activation of HVI (aHVI) occurred before the period of early convalescence.

In patients, the state of the cellular link of the immune response was determined by determining the relative and absolute content of CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ and CD22+ T-lymphocytes in the blood, followed by the calculation of the immunoregulatory index (RVI). In order to study the humoral link of immunity, the levels of immunoglobulins in the children's blood serum (Ig M, Ig A, Ig G) were determined, along with evaluation of cytokine response indicators (interleukins -1 $\beta$ , -4, TNF- $\alpha$ ). The study was conducted in the time course of the disease: in the acute period (AP) (1-3 days) and in the period of early convalescence (CP) (7-10 days). During the dissertation research, it was established that the clinical picture of RVI and the results of generally accepted laboratory examinations of patients with RVG already in the early stages of disease manifestation reflect the possibility



of HVI. The parameters that had significant differences were selected, and were subsequently used to develop a mathematical model for predicting the presence of HV.

The clinical features of the course of RVI in children infected with HV included lower numbers of temperature reaction ( $p < 0.001$ ), lower frequency of vomiting ( $p < 0.001$ ) at the onset of the disease and longer duration of fever ( $p < 0.001$ ), diarrhea ( $p < 0.001$ ) and catarrhal syndrome ( $p = 0.003$ ) during the course of the disease.

Considering peripheral blood parameters, Group 2 patients in the AP were found to have significantly higher numbers of neutrophils ( $p = 0.019$ ) and eosinophils ( $p = 0.003$ ). The content of hemoglobin and monocytes in children with a latent form of HVI remained significantly increased throughout the disease compared to Group 1, respectively:  $p = 0.042$ ,  $p < 0.001$  (AP); respectively:  $p = 0.025$ ,  $p < 0.001$  (CP).

Multinomial regression analysis showed that the most informative clinical and laboratory signs of the presence of latent HVI in the debut of RVI were indicators of the maximum daily frequency of vomiting, temperature reaction, the time of development of catarrhal signs, the absolute content of leukocytes in the AP, the number of neutrophils (%) in the AP, eosinophils (%) in the AP and the content of ketone bodies in urine (+) in the AP. For the first time, a mathematical model of the presence of IHVI in children with RVG (Se - 87.3%, Sp - 81.8%).

For the first time, the indicators of the cellular and humoral links of immunity in children with RVI were shown to change secondary to the presence of IHVI. As for immune parameters in children with IHVI, the acute period of the disease was characterized by a higher content of CD 4+(%) T cells ( $p = 0.041$ ), which, from our point of view, was due to a greater intensity of the immune response in the case of a combined viral infection. But the content of CD 4+(%) cells grew much more slowly during the disease and was significantly lower than in patients not infected with HV ( $p = 0.038$ ) in the early recovery period, which indicates the prolongation of the inflammatory reaction and contributes to longer preservation of clinical symptoms. Also, during the entire course of the disease, patients with IHVI have an increased content of CD 8+ cells (% , abs) ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.044$ ) secondary to a reduced relative content of CD 16+ T cells (%) ( $p = 0.048$ ) and indicators IRI ( $p < 0.001$ ).

In the period of early convalescence of RVI, lower levels of CD 22+(%) ( $p < 0.001$ ) cells and Ig M ( $p < 0.001$ ) were registered in children with IHVI, which, from our point of view, indicated a delay in the activation of the humoral link of the immune response, and as a result, to longer persistence of fever and diarrhea in children with RVG.

Assessment of cytokine blood content during the course of the disease indicated that in children infected with HV, RVI developed against the background of an imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. The acute period of RVI in children with IHVI was characterized by a significantly lower content of IL-1 $\beta$  ( $p < 0.001$ ), against the background of significantly higher indicators of IL-4 ( $p < 0.001$ ) and TNF- $\alpha$  ( $p < 0.001$ ) relative to these indicators in children of the 1st Group. And during the period of convalescence, the levels of IL-4 ( $p < 0.001$ ) and TNF- $\alpha$  ( $p < 0.001$ ) in Group 2 remained significantly higher compared to non-infected patients, which probably accounted for the longer persistence of fever and diarrheal syndrome.

Evaluation of correlations of immune response indicators in children of Groups 1 and 2 in different periods of the disease revealed certain differences. In the acute period of RVI in both groups, the relative content of CD4+ T-lymphocytes was the system-forming indicator with the largest number of connections with other characteristics, but the nature and strength of the correlations between the indicators of the children of the compared groups were different. In the period of convalescence, not only the nature of connections and their strength, but also the matrix of correlation connections and system-forming indicators are distinctive. Thus, the relative content of CD8+ T-lymphocytes served as the indicator in Group 1 children and TNF- $\alpha$  in Group 2.

The obtained data indicated that latent herpesvirus infection changed the matrix of correlations of indicators of the immune response of children with RVG throughout the course of the disease.

To assess the significance of immune parameters in the diagnosis of IHVI in children with RVG, the method of ROC curve analysis was used followed by the selection of cut-off values. Relative level of CD8+ lymphocytes  $\geq 24.5\%$  (AUC = 0.833 [95.0% CI 0.749–0.918],  $p < 0.001$ ) (Se – 83.8%, Sp – 70.0%), IL-4 concentration  $\geq 6.7$  pg/ml (AUC = 0.888 [95.0% CI 0.819–0.957] (Se – 80.9%, Sp – 81.2%),  $p < 0.001$ ) and TNF- $\alpha$  pg/ml  $\geq 8.08$

pg/ml (AUC = 0.970 [95.0% CI 0.941–0.998],  $p < 0.001$ ) (Se – 91.2%, Sp – 96.9%.) can be used to predict the presence of latent HVI in children, in acute period of RVG.

Taking into account the presence of significant differences between patients of Groups 1 and 2, we evaluated the effect of IHVI depending on the type of virus (CMV, EBV, HHV - 6) on the clinical and laboratory indicators of children with RVI. The largest number of changes in clinical, paraclinical and immune parameters in children with RVI was recorded when they were infected with the Epstein-Barr virus, and the smallest caused by HHV-6.

With regard to clinical manifestations in children infected with EBV, not only lower indicators of temperature reaction ( $p < 0,001$ ) against the background of longer persistence of fever ( $p < 0,001$ ) and diarrhea syndrome ( $p < 0,001$ ), but also a significantly lower frequency of vomiting ( $p = 0.002$ ) compared to patients of Group 1 were established

The acute period of RVI in children infected with EBV was characterized by a higher content of neutrophils ( $p = 0.002$ ) compared to children of Group 1. During the convalescence period, children infected with EBV had a lower content of the relative number of lymphocytes compared to patients not infected with HV ( $p < 0.001$ ) and infected with CMV ( $p = 0.007$ ). At the same time, in children infected with EBV, the relative content of eosinophils (AP  $p = 0.033$ , CP  $p = 0.001$ ) and monocytes (AP  $p < 0.001$ , CP  $p < .001$ ) was significantly higher compared to the corresponding indicator of uninfected children throughout the disease.

From the point of view of immune indicators of RVI in children of 2A (CMV) and 2B (EBV) subgroups, a significant decrease in IRI indicators was recorded compared to Group 1 (AP:  $p_{1-2} < 0.001$ ,  $p_{1-3} = 0.001$ , CP:  $p_{1-2} < 0.001$ ,  $p_{1-3} < 0.001$ ) and 2C (HHV-6) subgroup (CP:  $p_{2-4} = 0.001$ ,  $p_{3-4} < 0.001$ ), in AP IRI in children of 2A subgroup was lower than IRI of 2C subgroup ( $p_{2-4} = 0.005$ ). Also, children of subgroups 2A and 2B have lower levels of IgA compared to children of subgroup 2C (AP:  $p_{2-4} = 0.001$ ,  $p_{3-4} = 0.002$ ). In children of the 2B subgroup, lower levels of CD 16+ (%) cells were found compared to the indicators of the 1st Group (AP:  $p_{1-3} = 0.002$ ) and the 2C subgroup (AP:  $p_{3-4} = 0.003$ ) and a higher concentration of TNF- $\alpha$  compared to the patients of the 2C subgroup ( AP:  $p_{3-4} < 0.001$ ).

In the period of early convalescence, significantly higher values of the relative content

of CD8<sup>+</sup> cells and TNF- $\alpha$  were recorded in patients of subgroups 2A and 2B than in children of Group 1 (CD8<sup>+</sup>:  $p_{1-2} < 0.001$ ,  $p_{1-3} < 0.001$ ; TNF- $\alpha$ :  $p_{1-2} < 0.001$ ,  $p_{1-3} < 0.001$ ) and 2C subgroups (CD8<sup>+</sup>:  $p_{2-4} = 0.001$ ,  $p_{3-4} < 0.001$ ; TNF- $\alpha$ :  $p_{2-4} < 0.001$ ,  $p_{3-4} < 0.001$ ). The absolute content of CD8<sup>+</sup> lymphocytes of children of subgroups 2A and 2B was significantly higher than the content of the corresponding indicators of patients of Group 1 ( $p_{1-2} = 0.001$ ,  $p_{1-3} < 0.001$ ) against the background of a decrease in the relative content of CD16<sup>+</sup> T-lymphocytes ( $p_{1-2} = 0.003$ ,  $p_{1-3} < 0.001$ ). In patients from 2B and 2C subgroups, significantly lower values of the median content of CD 22<sup>+</sup> cells were established compared to the values of patients of Group 1 (AR:  $p_{1-3} < 0.001$  and  $p_{1-4} < 0.001$ ). At the same time, lower levels of Ig M content were recorded in children of the 2B subgroup compared to the 2A ( $p_{2-3} = 0.008$ ) and 2C subgroups ( $p_{3-4} = 0.007$ ), which indicates a delay in the activation of the humoral link of the immune response. Also, children of subgroup 2B have a higher concentration of IL-1 $\beta$  compared to children of Group 1 and subgroup 2C ( $p_{1-3} = 0.007$ ,  $p_{3-4} < 0.001$ ).

Thus, the largest number of differences in the immune status of patients was registered in patients infected with EBV, and CMV and HHV-6, despite the fact that they belong to the same group of  $\beta$ -herpesviruses, have different effects on RVI indicators.

The next step was to develop a mathematical model for calculating the probability of infection of children with a specific HV (CMV, EBV, HHV-6) in percentage. The following factors were included in the mathematical model: age, indicators of the maximum daily frequency of vomiting, diarrhea, numbers of temperature reaction ( $^{\circ}\text{C}$ ), duration of rise in body temperature (day), absolute content of leukocytes in the acute period (AP), number of neutrophils (%) in the AP, monocytes(%) in the AP and the content of ketone bodies in urine (+) in the AP (Se 87.3% and Sp 81.8%).

The study also involved an assessment of clinical and laboratory indicators of Group 3 children in subjects with activated herpesvirus infection (aHVI). In these patients longer persisted fever ( $p = 0.053$ ) compared to patients with lHVI. At the same time, clinical blood analysis during the early convalescence of RVI showed higher indicators of lymphocytes ( $p = 0.027$ ) secondary to a reduced content of eosinophils ( $p = 0.016$ ) compared to these indicators in Group 2 children. From the point of view of the immune indicators of Group 3 children in the acute period of the disease, lower IRI indicators were established ( $p = 0.048$ )

compared to Group 2 patients. In the period of early convalescence, an increased content of CD16+ (% , abs) cells ( $p = 0.010$ ,  $p = 0.004$ ) was registered in children with aHVI, compared to Group 2 patients. Also, the activation of herpes virus infection in the period of early convalescence of RVI is associated with a higher content of IL-1 $\beta$  ( $p < 0.001$ ) and TNF- $\alpha$  ( $p < 0.001$ ) compared to Group 2 patients. Relative lymphocytosis with eosinophilia, an increased content of CD16+ lymphocytes against a higher concentration of pro-inflammatory cytokines reflected an active immune response to the reactivation of HV.

A correlation analysis in children with aHVI showed that TNF- $\alpha$  was the system-forming indicator in the acute period of HVI, and the relative content of CD4+ T-lymphocytes in Group 2 children. In the period of early convalescence, it was not possible to unambiguously establish a system-forming indicator in patients with aHVI. The mathematical model for diagnosing the presence of aHVI in children with RVG was involved: age (months), duration of diarrhea (days), CP leukocytes,  $\times 10^9/l$ , CP hemoglobin, CP ESR, mm/hour, CP s/y %, CP monocytes, %, relative content of CD 16+ CP, CD 22+ CP, %, CP concentration of TNF- $\alpha$ , pg/ml. (Se – 93.33%; Sp – 89.6%).

According to the results of the analysis of ROC curves, when the duration of fever is more than 5.5 days (Se – 93.3% Sp – 81.8%), the level of lymphocytes is 64.5% (CP) (Se – 86.7%; Sp – 70% ) and the concentration of TNF- $\alpha$  is more than 7.75 pg/ml of RVI CP (Se – 93.3% Sp – 61.8%), one can suspect the presence of herpesvirus infection activation in children with RVG.

Our analysis of clinical and laboratory indicators made it possible to develop new prognostic algorithms for the presence of latent and active HVI in children with rotavirus gastroenteritis, which, in our opinion, will contribute to increasing the efficiency of diagnosis, reducing invasive research methods and the financial burden on patients.

Key words: rotavirus infection, herpesvirus infection (latent, activated), predicting the presence of latent HVI and its activation, immune response, children.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Sliepchenko MY, Kuznetsov SV, Kolesnyk YV, Sorokina OG. Clinical and immunological features of rotavirus infection in children infected with epstein-barr virus. *Wiad Lek.* 2022;75(5 pt 2):1342-6. doi: 10.36740/WLek202205221. PMID: 35758456. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*
2. Слепченко М, Кузнецов С. Клініко-імунологічні особливості активації латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусну інфекцію. *Експериментальна і клінічна медицина.* 2020;89(4):95-102. doi: 10.35339/ekm.2020.89.04.14. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*
3. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Вплив герпесвірусної інфекції на показники імунної відповіді дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит. *Інфекційні хвороби.* 2021;(2):58-64. doi: 10.11603/1681-2727.2021.2.12166. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*
4. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Вплив цитомегаловірусу на клініко-параклінічні та імунні параметри дітей хворих на ротавірусну інфекцію. **Патологія.** 2021;18(2):211-7. doi: 10.14739/2310-1237.2021.2.230336. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).* **Web of Science**

5. Sliepchenko M, Olkhovska O. The influence of the Epstein-Barr virus on paraclinical indicators and cytokine levels in children with rotavirus gastroenteritis. SR:MS [Internet]. 2023Jan.31 [cited 2023Mar.4];. Available from: [http://journals.uran.ua/sr\\_med/article/view/273589](http://journals.uran.ua/sr_med/article/view/273589) (Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку)

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Клініко-епідеміологічні особливості ротавірусної інфекції у дітей Харківського регіону. В: Актуальні проблеми парентеральних інфекцій. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету; 2018 Трав 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2018. с. 104-5.
7. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Клінічні особливості поєднаної ротавірусної та герпесвірусної інфекції у дітей. В: Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ; 2018 Трав 27; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2018. с. 65.
8. Слепченко МЮ. Вплив ВЕБ інфекції на рівень ІЛ-4 у дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Стендова доповідь представлена на: Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 Трав 21-22; Харків, Україна.
9. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. ВЕБ інфекція як фактор обумовлюючий реакцію протизапальних інтерлейкінів у крові дітей хворих на ротавірусну інфекцію. В: Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів. Науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 Трав 16-17; Харків, Україна. Київ; 2019. с. 113-4. (Імунологія та алергологія; дод. 1).

10. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Клінічні особливості гострої ротавірусної інфекції у дітей інфікованих вірусом Епштейна-Барр. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2020 Січ 20-22; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2020, с. 364-5.
11. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Вплив ВЕБ інфекції на рівень cd4 +, cd8 + лімфоцитів крові хворих та клінічний перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2020 Берез 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2020, с. 169.
12. Слепченко МЮ, Колесник ЯВ. Вплив латентної ЦМВ інфекції, як незалежного предиктора на клініку гострого ротавірусного гастроентериту. In: Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives. 1st International Scientific and Theoretical Conference; 2021 Mar 12; Vilnius, Lithuania. Vilnius; 2021. Vol. 3. p. 34-5.
13. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Вплив вірусу Епштейна-Барр на рівень CD16 + т-лімфоцитів та клінічний перебіг ротавірусної інфекції в дітей. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2021. с. 186.
14. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ, Семенічева МЮ, Дуванський ВВ. Вплив цитомегаловірусу на деякі показники гуморальної ланки імунної відповіді (CD22+, IgM) та клінічний перебіг ротавірусної інфекції в дітей. In: BIMCO 2021. Abstract book of the Bukovinian International Medical Congress; 2021 Apr 6-9. 2021; Chernivtsi, Ukraine. Chernivtsi: BSMU; 2021. p. 87.
15. Sliepchenko MYu, Kolesnyk YV, Sorokina OG. Latent EBV infection as an independent predictor affecting clinical and paraclinical parameters of rotavirus infection in children. In: *Priority directions of science and technology development. Proceedings of the 7th International scientific and practical conference; 2021 Mar 21-23; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2021. p. 118-20.*



16. Слепченко МЮ, Харченко ЕО, Власенко ОВ. Вплив латентної ВЕБ інфекції на вміст інтерлейкінів крові дітей з ротавірусною інфекцією. In: *Priority directions of science and technology development. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference; 2021 Apr 18-20; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2021. p. 154-5.*
17. Slipechenko M, Kolesnik Y. Clinical and laboratory predictors of herpesvirus infection of children with rotavirus gastroenteritis. In: *Interaction of society and science: prospects and problems. The 22<sup>nd</sup> International Science Conference; 2021 Apr 20-23; London, UK. London; 2021. p. 270-2.*
18. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Кореляційні зв'язки інтерлейкінів крові в дітей з ротавірусною інфекцією на тлі інфікування вірусами групи герпес. В: Наука, освіта та виробництво. Збірник матеріалів II Всеукраїнської мультидисциплінарної науково-практичної інтернет-конференції; 2021 Трав 12; Полтава, Україна. Київ; 2021. с. 122-4.
19. Slipechenko MYu, Medvid N. Content of interleukins in the blood of children with rotavirus infection against the activation of herpesvirus infection. In: *ISIC – 2021. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists; 2021 Oct 20-21; Kharkiv, Ukraine: abstract book. Kharkiv: KhNMU; 2021. p. 67-8.*
20. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Клініко-імунологічні відмінності дітей з ротавірусним гастроентеритом який перебігає на тлі латентної чи активованої герпесвірусної інфекції. В: *Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук XXI століття: матеріали 2-ї Міжнародної наукової конференціїж; 2021 Лист 5; Рівне, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа; 2021. Т. 3. с. 57-9.*
21. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Клінічна характеристика та динаміка змін імунних параметрів в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит протягом захворювання. В: *Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень: матеріали IV Міжнародної наукової конференції; 2022 Жовт 7; Суми, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2022. Т. 38. с. 124-5.*

22. Слепченко МЮ, Колісник ЯВ. ФНП- $\alpha$  як діагностичний маркер наявності латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. В: Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень: матеріали IV Міжнародної наукової конференції; 2022 Жовт 7; Суми, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2022. Т. 38. с. 130-132.

**Публікації, що додатково відображають наукові результати дисертації**

23. Marharyta Yu. Sliepchenko. Clinical and laboratory predictors of latent herpesvirus infection in children with rotavirus gastroenteritis. World Science. 2021;(3). doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30032021/7509. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, проаналізувала дані та підготувала статтю до друку)*
24. Sliepchenko MY, Kuznetsov SV. Clinical and immunological features of Rotavirus gastroenteritis in children Infected with herpes viruses. World Science. 2019; 12(52):20-24. doi:10.31435/rsglobal\_ws/30122019/6826 *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку)*

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ .....	2
СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	14
ЗМІСТ .....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 .....	30
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ, КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ ТА ІМУННИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РОТАВІРУСНОЇ ТА ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЙ (Огляд літератури) .....	30
1.1 Ротавірусна інфекція: етіологія, епідеміологія, патогенез, клініка, імунна відповідь хворих, діагностика та принципи лікування .....	31
1.2 Герпесвірусна інфекція: етіологічна структура, взаємодія з імунною системою, діагностика .....	36
1.3 Значення герпесвірусної інфекції у формуванні імунної відповіді й клінічного перебігу захворювань в дітей.....	43
РОЗДІЛ 2 .....	50
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1 Дизайн дослідження.....	50
2.2 Характеристика клініко-параклінічних та імунних показників РВІ, в дітей першої групи, показники якої взяті за контрольні .....	55
2.3 Статистична обробка отриманих даних .....	59
РОЗДІЛ 3 .....	64
КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РВІ В ДІТЕЙ З ЛАТЕНТНОЮ ФОРМОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ. ....	64
3.1 Клініко-параклінічні особливості ротавірусної інфекції в дітей на тлі латентної герпесвірусної інфекції .....	64
3.2 Імунологічні особливості ротавірусної інфекції в дітей на тлі латентної герпесвірусної інфекції.....	69
3.3 Кореляційні матриці показників імунної відповіді дітей з моно-РВІ та РВІ+ЛГВІ .....	73

	20
РОЗДІЛ 4 .....	80
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ РІЗНИХ ВІРУСІВ ГРУПИ ГЕРПЕС НА КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ТА ІМУННІ ПАРАМЕТРИ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ .....	80
4.1 Порівняльна характеристика впливу різних вірусів групи герпес (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6 типу) на клініко-параклінічні параметри ротавірусної інфекції.....	80
4.2 Імунологічні особливості РВІ в дітей інфікованих різними типами вірусів герпесу (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ6) .....	87
РОЗДІЛ 5 .....	99
КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РВІ У ВИПАДКУ АКТИВАЦІЇ ГВІ ПРОТЯГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ .....	99
5.1 Клініко - параклінічні особливості РВІ в дітей, в яких впродовж захворювання відбулась активація ГВІ.....	99
5.2 Імунологічні особливості РВІ в дітей з активованою ГВІ.....	103
5.3 Кореляційні матриці показників імунної відповіді дітей з активованою ГВІ впродовж РВІ .....	106
РОЗДІЛ 6 .....	111
ПРОГНОЗУВАННЯ НАЯВНОСТІ ЛАТЕНТНОЇ ТА АКТИВНОЇ ФОРМ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГАСТРОЕНТЕРИТ РОТАВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ.....	111
6.1 Критеріальна комплексна клінічна та клініко-лабораторна модель прогнозування наявності моно-РВІ та РВІ+лГВІ .....	112
6.2 Критеріальна комплексна імунологічна модель прогнозування наявності моно-РВІ та РВІ+лГВІ .....	117
6.3 Оцінка індивідуальної прогностичної цінності імунних показників для прогнозування наявності лГВІ шляхом аналізу ROC кривих .....	120
6.4 Критеріальна комплексна клініко-лабораторна модель прогнозування наявності конкретної за етіологічним фактором ГВІ у хворих на ротавірусний гастроентерит.....	122

6.5 Критеріальна комплексна клініко-лабораторна модель прогнозування активації ГВІ в пацієнтів з РВІ до періоду ранньої реконвалесценції.....	128
6.6 Оцінка індивідуальної прогностичної цінності клініко-параклінічних та імунних показників для прогнозування активації лГВІ шляхом аналізу ROC кривих .....	131
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	137
ВИСНОВКИ.....	152
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....	157
ДОДАТКИ.....	180

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВГЛ-6	—	вірус герпесу людини 6 типу
ЕБВ	—	вірус Епштейна Барр
ГВ	—	герпесвірус
ГВІ	—	герпесвірусна інфекція
ІЛ	—	інтерлейкін(и)
ІРІ	—	імунорегуляторний індекс
ІФА	—	імуноферментний аналіз
КІ	—	кишкова інфекція
аГВІ	—	активована герпесвірусна інфекція
лГВІ	—	латентна герпесвірусна інфекція
НК	—	натуральні кіллери
ПЛР	—	полімеразно-ланцюгова реакція
РВ	—	ротавірус
РВГ	—	ротавірусний гастроентерит
РВІ	—	ротавірусна інфекція
ФНП- $\alpha$	—	фактор некрозу пухлини- $\alpha$
ЦМВ	—	цитомегаловірус
ШКТ	—	шлунково-кишковий тракт
CD	—	cluster of differentiation (поверхневий антиген клітини)
Ig	—	імуноглобулін

## ВСТУП

**Актуальність.** Кишкові інфекції (КІ) займають одне з провідних місць у структурі інфекційної захворюваності дітей (Kim D.S. 2020 p., Carmelita Swiner 2022 p.). Труднощі терапії хворих, формування в ряді випадків несприятливих варіантів перебігу та виходів і великі економічні втрати суспільства, обумовлюють медичне та соціальне значення зазначеної патології (Ojobor C. D. 2020 p., Герман Г. 2022р).

Етіологія КІ надзвичайно різноманітна (World Health Organization 2021 p., Крамарьов С.А. 2021 p.). Водночас результати статистичного аналізу останніх років, які наводять у своїх роботах багато вчених зі всього світу, свідчать про зростання ролі та навіть домінування вірусів, виникнення захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей (Khambhampati A 2018 p., Tagbo B. N. 2019 p.). Серед останніх найбільш поширеними в якості причинного фактора хвороби є ротавіруси (Незгода І. І. 2020 p., Longyu Yang 2022).

Згідно з даним ВООЗ у світі щорічно реєструється до 180 млн. випадків КІ ротавірусної етіології, при цьому до 75-80% серед них припадає на частку дитячого населення (World Health Organization 2021 p). Кожного року біля 225 тис. дітей у віці до 5 років помирає від вказаної інфекції (Hyeonseok C 2020 p. World Health Organization 2021 p). В Україні рівень захворюваності ротавірусними гастроентеритами, незважаючи на вжиті заходи, залишається достатньо високим та коливається від 0,94 до 3,18 на 100 тис. населення (Слив'як К. 2021).

Клінічна картина ротавірусних уражень кишково-шлункового тракту в дітей достатньо ретельно описана в науковій літературі (Незгода І. І. 2020 p., Brenda L. Tesini 2021 p.). Проте ряд дослідників, спираючись на результати власних спостережень, вказують на зміни в останні роки клінічної симптоматики та перебігу захворювання, пояснюючи це, більшою мірою, впливом несприятливих чинників навколишнього середовища як на збудник, так і на макроорганізм (Badur S. 2019 p., Mathew S. 2021 p.). Інші науковці вважають, що ротавірусна інфекція зберегла свої основні клінічні прояви в цілому, але придбала невластиві їй в минулому варіанти перебігу, що обумовлено, на їх думку, високою інфікованістю дітей різними іншими

патогенами та розвитком в окремих випадках коморбідних станів (Pikul K.V. 2017 p., Усачова О. В. 2020 p.). Як додаткові патогени практично всі вчені розглядають герпесвіруси, інфікування дітей якими відбувається протягом перших років життя (Muraille E. 2016 p., Marsico C. 2017 p., Fugl A. 2019 p). Проте робіт присвячених вивченню впливу герпесвірусів на клінічну картину та перебіг ротавірусної інфекції в дітей у доступній літературі вкрай мало, а результати їх вельми суперечливі. Практично не вивчались особливості впливу різних типів герпесвірусів на формування клінічної картини ротавірусного гастроентериту.

Відомо, що виникнення, формування, перебіг та вихід будь-якого патологічного процесу визначається адекватністю та своєчасністю включення імунних механізмів (Шмига Т. В. 2017 p., Аббас А. К 2020 p.). Ротавірусне ураження шлунково-кишкового тракту в цьому плані не є винятком. Водночас до сьогодні залишається недостатньо вивченою реакція імунних факторів у дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит на тлі їх інфікування герпесвірусами різних типів.

Враховуючи вищевикладене, встановлення особливостей клінічної картини ротавірусної інфекції та імунної відповіді в дітей, інфікованих герпесвірусами, дозволить, на наш погляд, розширити діагностичні можливості створення нових перспективних методів діагностики ГВІ. А також посприє розробці доступного для практичної ланки охорони здоров'я алгоритму ранньої діагностики наявності латентної чи активованої форми герпесвірусної інфекції в дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит.

**Мета дослідження.** Оптимізувати діагностику латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит, на підставі встановлення клінічної картини захворювання та вивчення імунної відповіді хворих. Для реалізації поставленої мети передбачено вирішення наступних *основних задач*:

1. Вивчити клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусної інфекції в дітей з латентною герпесвірусною інфекцією та порівняти їх з відповідними показниками пацієнтів, неінфікованих герпесвірусами.

2. Встановити вплив різних типів герпесвірусів на клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусної інфекції.



3. Дослідити клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусної інфекції в дітей, у яких мала місце активація герпесвірусної інфекції до періоду ранньої реконвалесценції ротавірусного гастроентериту.

4. На підставі отриманих результатів розробити алгоритми діагностики латентної та активованої форм герпесвірусної інфекції в дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит.

*Об'єкт дослідження* – герпетична інфекція в дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит.

*Предмет дослідження* – клініко-анамнестичні параметри, показники клінічного аналізу крові, рівні кетонових тіл у сечі, клітинна ланка імунної відповіді (рівні CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ (IPI), CD16, +CD22+ у крові), реакція цитокінів крові (ІЛ-1 $\beta$ , -4, ФНП $\alpha$ ) та гуморальної ланки імунітету (вміст Ig M, Ig A, Ig G у сироватці крові) хворих дітей.

**Методи дослідження** – загально-клінічні, імунологічні, аналітико-статистичні.

**Наукова новизна.** Проведені дослідження вперше дозволили виявити клініко-лабораторні особливості поєднаної ротавірусної та герпетичної інфекції в дітей та одночасно поглибити знання в імунопатогенезі патологічного процесу. У дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит, із супутньою латентною герпесвірусною інфекцією з боку клініко-параклінічних параметрів встановлена менша кратність блювання, нижчі показники температурної реакції, довша тривалість лихоманки, катарального та діарейного синдромів із підвищеним вмістом гемоглобіну, п\я нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів. З боку імунних показників наявність латентної герпесвірусної інфекції в дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит, асоціювалась із вищим рівнем CD 4+(%), CD 8+(%) Т-клітин, концентрації ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$  на тлі зниженого відносного вмісту CD 16+, CD 22+ лімфоцитів показників IPI, Ig M та ІЛ-1 $\beta$ .

Вперше встановлено порогові показники CD8+(%) лімфоцитів, ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$ , які можна використати для прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції, та проаналізовано вплив різних типів вірусів герпесу (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6) на клініко-лабораторні та імунні параметри дітей, хворих на ротавірусний

гастроентерит. Найбільшу кількість достовірних відмінностей було встановлено серед пацієнтів із супутнім інфікуванням ЕБВ щодо пацієнтів неінфікованих ГВ. А ЦМВ та ВГЛ-6, незважаючи на те, що вони належать до однієї групи бетагерпесвірусів, по-різному впливають на імунні параметри ротавірусної інфекції і, ймовірно, мають різні патогенетичні механізми взаємодії з імунною системою. Уперше розроблені та успішно апробовані діагностичні моделі наявності латентної герпесвірусної інфекції (Se – 82,4% а Sp – 81,8 %) та інфікування певним герпесвірусом (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6) (Se – 87,3%, Sp – 81,8 %) дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит віком від 12 до 36 місяців.

Проведене дослідження дозволило поглибити знання, щодо відмінностей клініко-параклінічних та імунних параметрів, дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, залежно від форми ГВІ. Визначено, що для пацієнтів з активованою герпесвірусною інфекцією на відміну від пацієнтів з латентною формою герпесвірусної інфекції були характерні: довша тривалість лихоманки, діарейного синдрому, вищий вміст лімфоцитів, CD16+ (%), абс), ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  на тлі нижчих показників відносного вмісту еозинофілів та ІРІ. Отримані результати стали підґрунтям моделі для діагностики активної форми герпесвірусної інфекції в період ранньої реконвалесценції ротавірусного гастроентериту (Se 93,3%; Sp – 89,6 %). Встановлено, що при збереженні лихоманки більше 5,5 днів, рівні лімфоцитів вище 64,5% у клінічному аналізі крові та концентрації ФНП- $\alpha$  більше, ніж 7,75 пг/мл у ПР РВІ можна запідозрити наявність активації герпесвірусної інфекції в дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит.

**Практичне значення результатів дослідження.** Комплексна оцінка клініко-параклінічних параметрів, особливостей реагування клітинної та гуморальної ланок імунної системи та цитокінової відповіді дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит, який перебігає на тлі латентної чи активної форми герпесвірусної інфекції, дозволить лікарям практичної ланки охорони здоров'я поглибити розуміння клінічних та патогенетичних відмінностей перебігу поєднаної ротавірусної та герпетичної інфекцій. Розроблені та апробовані математичні моделі наявності інфікування дітей герпесвірусами (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6) дозволяють лікарю-педіатру, сімейному лікарю,

дитячому інфекціоністу оптимізувати ранню діагностику герпесвірусної інфекції та підвищити рівень надання медичної допомоги дітям раннього віку. Результати дослідження впроваджено в практичну та освітню діяльність: КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» (м. Харків), КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» (м. Одеса); КНП «Дитяча клінічна лікарня Св. Зінаїди» СМР (м. Суми), КНП «Обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня» (м. Вінниця); КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 1» ХМР (м. Харків); КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 14» ХМР (м. Харків); КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 15» ХМР (м. Харків); навчальний процес кафедр інфекційного профілю: Харківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, Сумського медичного інституту, Вінницького національного медичного університету ім. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто визначено напрямок наукового дослідження, самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, проведено клінічні спостереження за хворими, обрано обсяг лабораторного обстеження. Здобувачем проведено аналіз результатів клініко-лабораторних досліджень, статистичне опрацювання та аналіз отриманих даних, узагальнено результати дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Підготовлено до друку наукові праці, впроваджено отримані результати в роботу медичних закладів. Обґрунтовано та розроблено математичну модель прогнозування наявності в дітей з РВІ інфікування вірусами групи герпес (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6), а також модель прогнозування наявності активованої ГВІ у період ранньої реконвалесценції РВІ.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати досліджень оприлюднено на науково-практичній конференції «Мечниковські читання–2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (м.Харків, 2018 р.), науково-практичній конференції «Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт» (м. Харків, 2018 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики і лікування дітей з соматичною патологією» : матеріали (м. Харків, 2019 р.), науково-практичній конференції «Інновації в дитячій

гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря». (м. Харків, 2019 р.), на першому національному форумі імунологів, алергологів, мікробіологів та паразитологів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики і лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 2019 р.), на міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2020.), на науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 2020 р.), на науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю//INTERDISCIPLINARY RESEARCH: SCIENTIFIC HORIZONS AND PERSPECTIVES. (м. Вільнюс, 2021 р.), на науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 2021р.), на науково-практичній конференції «VIII BUKOVINIAN INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS, BIMCO 2021 ONLINE 6-9 APRIL 2021» (м. Чернівці, 2021 р.), на науково-практичній конференції «Priority directions of science and technology development. Proceedings of the 7th International scientific and practical conference. SPC "Sci-conf.com.ua», (м. Київ, 2021р.), на науково-практичній конференції «Priority directions of science and technology development. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. SPC "Sci-conf.com.ua». (м. Київ, 2021р.), на науково-практичній конференції «XXII Международной научно-практической конференции «Interaction of society and science: prospects and problems» (м. Лондон, 2021р.), на всеукраїнській мультидисциплінарній науково-практичній конференції «Наука, освіта та виробництво: виклики сьогодення». (м. Полтава 2021 р.), International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC –KHARKIVNATIONAL MEDICALUNIVERSITY (Харків 2021 р.), II Міжнародній науковій конференції «Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук XXI століття»(м. Рівне 2021р.), Матеріали IV Міжнародної наукової конференції: «Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень» (м. Суми, 2022 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукові праці: із них 3 статті в фахових виданнях, рекомендованих МОН України; 1 стаття у виданні, що

індексується в базі Web of Science; 1 стаття в журналі, який входить до наукометричної бази Scopus; 17 – у матеріалах конференцій, з'їздів, конгресів різного рівня. Додатково відображають наукові результати дисертації, 2 публікації в закордонних журналах (Польща).

**Структура та обсяг дисертації.** Роботу викладено за загальноприйнятою формою на 197 сторінках машинописного тексту; вона складається з анотацій, вступу, огляду літератури, розділу «матеріали та методи дослідження», 4-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатка. Бібліографія складається з 183 джерел (латиницею – 114, кирилицею – 69). Робота містить 33 таблиці та 14 рисунків.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукові праці з них 3 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у виданні, що індексується у базі Web of Science, та 1 стаття у журналі який входить до наукометричної бази Scopus; 17 – у матеріалах конференцій, з'їздів, конгресів різного рівня. Додатково відображають наукові результати дисертації 2 публікації у закордонних журналах (Польща).

## РОЗДІЛ 1

### **СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ, КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ ТА ІМУННИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РОТАВІРУСНОЇ ТА ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЙ (Огляд літератури)**

Кишкові інфекції (КІ) залишаються актуальною проблемою сучасної дитячої інфектології та педіатрії в цілому [1, 6, 24, 53, 150]. На сьогоднішній день у структурі інфекційних захворювань КІ поступаються лише респіраторним вірусним інфекціям і входять до 10 провідних причин смертності [16, 32, 49, 121]. За даними ВООЗ у світі щорічно реєструється близько 1,7 мільярдів випадків кишкових інфекцій (КІ) в дітей, з них близько 180 млн діарейних захворювань ротавірусної етіології [7, 53, 145]. Щороку ротавірусна інфекція є причиною смерті близько 200 тис. дітей [32]. В Україні згідно статистичним даним, протягом 2006-2013 рр. ротавірусна інфекція (РВІ) була основною причиною госпіталізації в дітей віком до 5 років, та становила, в різні роки від 35-78% всіх випадків КІ [16,180].

Однак дійсний рівень захворюваності гастроентеритом ротавірусної етіології, на думку деяких авторів, значно перевищує вказані показники, що обумовлено на їх погляд, обмеженням вірусологічного обстеження, особливо на первинній ланці надання медичної допомоги [16, 27].

За даними сучасних досліджень, більша частина населення різних країн світу переносе ротавірусну інфекцію ще у їранньому дитячому віці, бо у 60-90% дітей вже у віці 7-10 років виявляються специфічні антитіла класу G до ротавірусу (РВ). При цьому, за даними ряду дослідників, ротавірусна інфекція приблизно у 60 % випадків перебігає не як моноінфекція а у поєднанні з іншими збудниками вірусної чи бактеріальної етіології [127, 135, 149].

Отже, ротавірусна інфекція (РВІ) є важливою медико-соціальною проблемою для країн всього світу, що обумовлено значною поширеністю, високими показниками захворюваності і смертності та суттєвими фінансовими витратами [18, 32, 73, 115].

Іншою актуальною проблемою сучасної інфектології є герпесвірусні інфекції, з більшістю з яких діти зустрічаються саме у дитячому віці [116, 119]. Особливість герпесвірусів полягає в їх здатності, після первинного інфікування, пожиттєво

персистувати в організмі хазяїна, вимагаючи постійного контролю з боку імунної системи. Характер впливу персистуючої герпесвірусної інфекції на імунну систему вивчається багатьма авторами, але висновки їх суперечливі [139, 117]. Одні вказують, що віруси групи герпес призводять до розвитку іммуносупресивного стану [21, 26, 112, 117], інші навпаки говорять про їх імуномодельючий ефект [37, 64, 110]. У зв'язку з цим, вплив ГВІ на формування клінічної картини інших хвороб та їх перебіг потребує, на наш погляд, подальшого вивчення.

1.1 Ротавірусна інфекція: етіологія, епідеміологія, патогенез, клініка, імунна відповідь хворих, діагностика та принципи лікування

Ротавірусна інфекція – гостре інфекційне захворювання, що характеризується переважним ураженням шлунково-кишкового тракту з розвитком гастроентериту [36, 55, 121, 124, 180].

Збудником ротавірусної інфекції є РНК вмісний вірус роду Rotavirus, родини Reoviridae. Сучасна класифікація РВ базується на виявленні типоспецифічності антигенів, відповідно до цього усі ротавіруси поділяють на сім груп, які позначаються буквами латинського алфавіту від А до G [24, 180]. Патогенними для людини є серогрупи А, В і С. Найчастіше, у 98% випадків, ротавірусний гастроентерит обумовлено РВ серогрупи А [3]. Ротавірус має шість структурних (VP1-VP4, VP6, VP7) и шість неструктурних протеїнів (NSP1-6) які забезпечують вірулентність, тропність до клітин кишківника, мають властивості ентеротоксину, та зумовлюють розвиток, як осмотичного так і секреторного типу діареї [35, 78, 115]. Крім того, вказані протеїни, такі як NSP1, на думку деяких авторів, обумовлюють вислизання ротавірусу від спрямованих на нього факторів вродженого імунітету за рахунок інгібіції ендogenous інтерферогенезу [18, 63].

Джерелом РВІ є людина. Механізм передачі ротавірусної інфекції - фекально-оральний, а основні шляхи - це аліментарний та контактнo-побутовий. Забруднені фоміти відіграють важливу роль у передачі ротавірусу, особливо у лікувально-профілактичних установах, лікарнях та в місцях з масовим скупченням людей [55, 149].

Після потрапляння ротавірусу до шлунково-кишкового тракту (ШКТ), починається його реплікація у зрілих ентероцитах. Руйнація зрілих ентероцитів призводить до розвинутку ферментативної недостатності у тому числі і лактазної, наслідком якої є накопичення вуглеводів, що обумовлює розвиток осмотичної діареї. При цьому рідина у великій кількості надходить із тканин до кишківника, що може призвести до синдрому зневоднення [53]. У нижніх відділах тонкого й у товстого кишківника відбувається зброджування лактози кишковою мікрофлорою з утворенням великої кількості водню та органічних кислот, внаслідок чого рН кишкового вмісту зміщується в бік кислого середовища, що призводить до посилення перистальтики [44]. Окрім осмотичного типу діареї при РВІ розвивається і секреторний, який спричиняє NSP4-пептид, що є специфічним для ротавірусу ентеротоксином [24, 78, 124]. Цей токсин порушує іонний баланс шляхом підвищення внутріклітинної концентрації іонів кальцію, що викликає зниження ресорбції води, внаслідок чого розвивається діарея [35]. Вказані вище патогенетичні механізми призводять до появи на слизовій оболонці тонкої кишки, ділянок із згладженою поверхнею, укороченими ворсинками, інфільтрацію слизової оболонки однадерними клітинами [24, 55, 180]. При цьому відновлення слизової оболонки, за даними різних авторів триває 4–8 тижнів [38, 53, 55].

Клінічна картина уражень шлунково-кишкового тракту ротавірусної природи досить яскраво освітлена у доступній літературі [38, 115, 124]. Захворювання розпочинається гостро, з появи симптомів інтоксикації, підвищення температури тіла хворого, як правило, до фебрильних цифр, яке триває протягом 2-4 діб, симптомів інтоксикації та диспепсичних проявів. Ураження шлунково-кишкового тракту маніфестує з нудоти, блювоти, як правило багаторазової, рідких випорожнень без патологічних домішок, також з'являються метеоризм та біль у животі [24, 35, 149]. Кратність дефекації може бути різною — від 2–3 разів за добу до 10–15 і навіть більше. Діарейний синдром, як правило, нетривалий – 5-6 діб, але іноді продовжується до 7–10 діб, у низці випадків розвивається запальний процес у товстому кишківнику [24, 152].



Захворювання може супроводжуватися катаральними явищами. При цьому у певної частини дітей катаральні прояви виникають раніше диспептичного синдрому, та передують появі гіпертермії [138]. У більшості хворих реєструються скарги на нежить, закладеність носа, подразнення в горлі, сухий кашель, а при об'єктивному обстеженні виявляють гіперемію передніх дужок, язичка, та зернистість задньої стінки глотки. Катаральні ознаки нетривалі та повністю зникають через 3–4 дні [

В останні роки ряд дослідників вказують на зміни клінічної картини ротавірусної інфекції, що вірогідно, пов'язано з рядом екзо- та ендогенних факторів: несприятлива екологічна ситуація у світі, зниження якості продуктів, негативні зміни імунного статусу дітей, індивідуальна генетична чутливість до певних штамів РВ та інше [62, 143, 144]. Окремі автори вважають, що в першу чергу, зміни клінічної картини обумовлені наявністю у більшості представників дитячого населення різноманітної фонові патології, у тому числі й інфекційної. Серед останніх, провідну роль дослідники відводять вірусами групи герпес [26, 38, 42, 102].

Всі хворі в яких запідозрено РВІ підлягають певному обстеженню, з проведенням клінічного аналізу крові, сечі, копроцитологічного та бактеріологічного дослідження фекалій, також, при можливості, проводять визначення певних вірусних антигенів, у змивах слизу з носоглотки та фекаліях.

За даними літератури показники клінічного аналізу крові, у гострій період РВІ, приблизно у 40-60% хворих, можуть залишатись у межах фізіологічної норми. У 10-25% випадків виявляють лейкопенію та лімфоцитоз, в 26-30% може мати місце лейкоцитоз з нейтрофіліозом і підвищення ШЗЕ, які у період реконвалісценції змінюються лімфоцитозом та моноцитозом [149, 175]. Деякі автори зазначають, що у гемограмі хворих на ротавірусний гастроентерит типовим є підвищений вміст гемоглобіну та еритроцитів, зазвичай внаслідок гемо концентрації [156].

У клінічному аналізі сечі характерно підвищення кетонових тіл, що залежить від ступеня зневоднення пацієнта.

Копрологічне дослідження має велике значення для діагностики рівня ураження травного тракту та його функціонального стану. При РВІ у копрограмі хворих характерна наявність великої кількості нейтральних жирів, зерен крохмалу,

неперетравленої клітковини, можуть бути помірно виражені прояви коліту – підвищення кількості лейкоцитів 20-40 од\в полі зору та невелика кількість слизу. Деякі вчені вважають, що розвиток коліту та підвищення нейтрофілів у периферичній крові обумовлені активацією умовно-патогенної флори, на відміну від інших дослідників, які припускають що і сам ротавірус може викликати ці зміни [45, 71]. Так при дослідженні клінічних особливостей РВІ викликаної різними штаммами РВ у Катарі, вченими виявлено асоціацію ураження товстого кишківника з певним G9 штаммом ротавірусу [71]. У більшості хворих рН калу не перевищує 5.5, що свідчить про розвиток транзиторної лактазної недостатності [43, 115, 156].

Імунологічні особливості РВІ інфекції вивчалися рядом українських та зарубіжних дослідників, але їх результати мають різноспрямований характер і залишаються дискутабельними [48, 148]. Одні вчені стверджують, що провідну роль в елімінації вірусу відіграє клітинний імунітет, інші – гуморальний, а треті вказують на важливу роль обох ланок імунної відповіді [55, 65, 144]. При вивченні клітинної ланки імунної відповіді одні дослідники описують зниження рівнів CD3+, CD4+, CD16+ та CD8+ субпопуляцій Т-лімфоцитів у гострий період захворювання, на відміну від інших, які реєстрували підвищення рівня CD8+. В той же час ряд науковців вказують на відсутність достовірних змін у кількісному складі імунних клітин [65, 143, 144]. Імунологічні параметри клітинної ланки хворих на РВІ у період реконвалісценції також різняться. Одні автори описують нормалізацію показників до періоду реконвалесценції і навіть описують підвищення окремих показників (CD16+), а інші вказують на зберігання низьких рівнів CD4+ та CD16+ субпопуляцій Т-лімфоцитів [65, 143].

При аналізі цитокинової реакції хворих на РВІ у гострий період захворювання дослідниками було встановлено підвищення прозапальних інтерлейкінів – ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , який ще називають маркером інтоксикації [31, 48]. В подальшому, до періоду ранньої реконвалесценції, згідно результатів ряду авторів, відбувається зсув балансу цитокинів у бік Th-2-типу, що супроводжується підвищеним вмістом ІЛ-4 [31, 128]. Ті ж автори описують нормалізацію вмісту ІЛ-1 $\beta$  до періоду ранньої реконвалесценції при сприятливому перебігу захворювання [128]. Також є повідомлення про подальше

підвищення вмісту інтерлейкіну ІЛ-1 $\beta$  і у період реконвалесценції, при відсутньому значному підвищенні ФНП- $\alpha$  та ІЛ-8, що, на думку авторів, було пов'язано з місцевими проявами запальної реакції у кишківнику [180].

Результати дослідження гуморальної ланки імунної відповіді дітей хворих на ротавірусний гастроентерит різних авторів також мають деякі відмінності. Одні виявили низький рівень ІgА, на тлі підвищення вмісту ІgМ у гострий період РВІ, та достовірне підвищення ІgА, ІgG у період ранньої реконвалесценції, що свідчить про активацію гуморальної ланки імунної відповіді. Натомість інші автори реєстрували зниження рівнів ІgА та ІgМ до періоду ранньої реконвалесценції [121, 144, 174].

Ступень вираженості клінічних проявів та зміни параметрів імунної відповіді дітей при РВІ, науковці пов'язують з віком дитини, характером годування (грудним молоком чи сумішшю), екологічним станом району проживання, наявністю алергопатології або з іншою супутньої патології, у тому числі і інфікуванням вірусами групи герпес. [73, 84, 156].

Остоточно визначитись з вірусною етіологією гастроентериту, спираючись лише на клініко-параклінічні дані, достатньо складно [150, 176]. Розвиток лабораторної діагностики, в останні роки, збільшив можливість встановлення етіологічного фактору інфекційних хвороб. Для виявлення ротавірусного антигену найчастіше застосовуються імунохроматографічний (ІХА), імуноферментний (ІФА) аналізи та полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) [66, 87, 124].

Лікування дітей хворих РВІ зводиться до дотримання таких принципів лікування як: режим, дієта, адекватна за складом та кількістю регідратація та пробіотикотерапія [46, 62, 138, 150, 151, 148, 176]. Використання антибіотикотерапії багатьма авторами вважається недоцільним, хоча може бути призначена за наявності певних станів [1, 13, 104]. Застосування препаратів, що впливають на імунну відповідь пацієнтів у складі комплексного лікування, на думку деяких авторів є доречним, за умови недостатності однієї чи іншої ланки імунної відповіді [59].

Специфічним методом профілактики важкого перебігу РВІ є вакцинація, як довела свою ефективність [22, 27, 67, 76, 150].

Аналіз доступних літературних джерел свідчить про те, що у теперешній час добре вивчені питання етіології, епідеміології, патогенетичних механізмів РВІ, її діагностики та лікування.

Багато уваги приділяється клінічній картині РВІ та реакції імунної системи, що допомогло виявити деякі зміни у перебігу ротавірусного гастроентериту в дітей, які науковці пов'язують з різними причинами, у тому числі і з фоновим інфікуванням хворих іншими патогенами, зокрема й вірусами групи герпес. Однак робіт присвячених вивченню впливу вірусів групи герпес на формування клінічної картини РВІ та імунну відповідь мало, а результати їх суперечливі, що на наш погляд є аргументом для подальшого вивчення імунологічних аспектів РВІ в дітей інфікованих герпесвірусами.

1.2 Герпесвірусна інфекція: етіологічна структура, взаємодія з імунною системою, діагностика

Герпесвіруси (ГВ) широко розповсюджені інфекційні агенти, вони пантропні і здатні уражати всі органи і системи [119, 127]. Свою назву родина герпесвірусів отримала від грецького «herpes» — повзучий. Герпесвіруси подібні між собою за морфологічними ознаками віріонів, типом нуклеїнової кислоти, способом репродукції, та здатністю до довічної персистенції в організмі господаря [120, 133]. Усі вони містять двониткову ДНК, покриту двадцятигранним нуклеокапсидом. На сьогоднішній день відомо, біля 200 видів герпесвірусів, серед яких для людини патогенними є вісім (ВПГ1,2 типу, Varicella Zoster, ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6,7 та 8 типів) [116, 180].

Серед вказаних герпесвірусів найрозповсюдженішими є цитомегаловірус (ЦМВ), Епштейна-Бар вірус (ЕБВ) та вірус герпесу людини 6 типу (ВГЛ-6). ЦМВ та ВГЛ-6 типу відносяться до  $\beta$ - герпесвірусів а ЕБВ до  $\gamma$ -герпесвірусів. [40, 180].

В цілому первинне інфікування ГВ може мати безсимптомний перебіг, аГВІ переходить у латентний або персистуючий стан з можливою періодичною реактивацією з клінічними проявами, або без них, залежно від реакції імунної системи [77, 116].

Клінічні прояви герпесвірусної інфекції достатньо різноманітні - від екзантеми, інфекційного мононуклеозу до синдрому хронічної втоми та тривалої лихоманки [50].

Згідно з класичними уявленнями латенція та персистенція вірусів відбуваються в імунокомпетентному організмі, та може супроводжуватися сплесками реплікації [68, 106, 141]. Кількість присутніх вірусних частинок в макроорганізмі визначається рівновагою між проліферацією вірусу і здатністю імунної системи організму до очищення. Реактивація герпесвірусної інфекції з розвитком важкого патологічного процесу характерна для імуноскомпрометованих осіб, організм яких не в змозі здійснити належний імунний нагляд за ендогенним патогеном [73, 114, 129, 134].

Останнім часом увага вчених прикута до проблеми персистенції герпесвірусів, вивченню механізмів вислизання їх від імунної відповіді, та механізмів контролю їх реплікації. На думку деяких дослідників, ГВІ призводить до певних змін у кількістному вмісті клітин імунної системи (Т-, В-лімфоцитів, інтерлейкінів та інших), що впливає на імунну відповідь організму взагалі, і може спричинити розвиток вірусасоційованої імуносупресії [107, 114, 129]. Доведено унікальну можливість вірусів із сімейства *Herpesviridae* виробляти білки, які блокують рецептори I та II класів молекул HLA, що призводить до переривання каскаду передачі сигналів проліферації та диференціювання у всій системі специфічної імунної відповіді, включаючи систему антитілогенезу, продукції  $\gamma$ -інтерферону та гаплотипспецифічних цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом CD8+, що веде до розвитку вторинного імунодефіциту, аутоімунної та алергічної патології [131].

Існуючі дослідження клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на рецидивуючий герпес виявили відхилення від норм, як у період реактивації вірусу так і в латентний період, що вірогідно свідчить про здатність герпесвірусів пригнічувати клітинний та гуморальний імунітет, та викликати розвиток вторинного імунодефіциту [112, 117, 177]. Натомість інші науковці вважають інакше, і повідомляють про імуномодельючі властивості вірусів групи герпес [37, 68, 110].

ЦМВ – виявляється в біопатах практично всіх тканин організму [131]. За останніми даними, вважається що під час латентної форми ЦМВ знаходиться у

моноцитах, макрофагах, в CD 34+ клітинах та здатен впливати на апоптоз клітин, запобігаючи імунному лізису [109, 110]. З боку імунної системи реплікація вірусу в клітинах контролюється цитотоксичними Т-лімфоцитами [114]. Особливість ЦМВ інфекції полягає в тому, що в імунокомпетентних осіб вона найчастіше має безсимптомний перебіг як за первинного зараження, так і в подальшому, у разі реактивації інфекційного процесу, але при цьому ЦМВ викликає розвиток активної, специфічної імунної відповіді, до якої залучені усі типи ефекторних Т-лімфоцитів, включаючи НК, що супроводжується підвищенням вмісту відповідних Т-клітин, НК та ФНП- $\alpha$  [114, 179]. Активація ЦМВ інфекції, з появою клінічних проявів, відбувається при порушенні імунного контролю. Так наприклад, відсутність CD4+ Т-лімфоцитів супроводжується більш важким перебігом захворювання [74].

На думку деяких дослідників, для гострої фази маніфестної форми ЦМВ інфекції характерним є знижений рівень CD3+, CD4+ лімфоцитів, високий рівень CD16+, CD8+ Т-лімфоцитів та підвищення концентрації ФНП- $\alpha$  [42, 85, 179]. Ці ж автори вважають, що безсимптомна персистенція вірусу супроводжується наявністю високоавідних IgG до ЦМВ, підвищеним вмістом CD3+, CD56+, CD8+ клітин. Інші автори вказують, що при латентній ЦМВ інфекції відмічається ще й зниження рівня натуральних кіллерів (НК), що вірогідно пов'язано зі здатністю ЦМВ ухилятися від імунної відповіді [21, 23, 26]. Одним з механізмів, що забезпечує позитивну перстенцію є здатність ЦМВ уникати «імунного впізнавання» [57]. Згідно літературних даних латентна форма ЦМВ інфекції характеризується безперервною і інтенсивною взаємодією між вірусом та імунною системою хазяїна, в результаті чого утворюється великий пул високофункціональних CD4+ та CD8+лімфоцитів які, як правило, складають 10-20% усіх циркулюючих Т-клітин [6, 79, 100]. При чому ці герпесвіруси специфічні CD4+ та CD8+ клітини здатні активуватись у відповідь на інфікування іншими патогенами, шляхом секреції ефекторних цитокінів та ІНФ- $\gamma$ , які можуть мати сильний імуномодельючий ефект [110].

Отже одні вчені вважають, що ЦМВ здатен викликати депресію практично усіх ланок імунної системи, порушуючи її гомеостаз, що робить організм хазяїна більш чутливим до інших інфекцій [51, 82, 114]. Інші науковці вказують на відсутність

імуносупресивного впливу латентної герпесвірусної інфекції, а навіть повідомляють про унікальну здатність специфічних до ЦМВ CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів активуватись у відповідь на інші патогени, та обумовлювати розвиток гетерологічного, перехрестного імунітету [68, 92, 110].

Вірус Епштейн-Бар після первинного інфікування пожиттєво персистує у мигдаликах, лімфатичних вузлах та В-лімфоцитах, що на думку деяких вчених призводить до зниження місцевої імунної реакції слизових оболонок та сприяє хронізації запальних процесів (ВДШ) [43, 60, 177, 178]. ЕБВ має специфічність до Т-, В-лімфоцитів та НК –клітин [177, 180] Високоімуногенні трансформовані В-лімфоцити при гострій Епштейн-Бар вірусній (ЕБВ) інфекції швидко елімінуються із організму цитотоксичними Т - лімфоцитами, але частина інфікованих В-лімфоцитів уникає розпізнавання Т - лімфоцитами і стають осередком вірусу, що спричиняє розвиток латентної інфекції. Періодично в них відбувається реактивація вірусу з інфікуванням нових В-лімфоцитів [43, 101]. З точки зору деяких дослідників, тригером активації ЕБВ найімовірніше є інτερкурентні інфекції, які стимулюють В-лімфоцити та інші захворювання, що супроводжуються імуносупресивними станами [183].

Основні клітини які стримують реактивацію ЕБВ-інфекції є природні кілери та переважно CD8<sup>+</sup> цитотоксичні Т-лімфоцити [14, 17, 23]. При гострій фазі ЕБВ-інфекції стан імунної системи характеризується неоднозначними змінами. При адекватній імунній відповіді, при реплікації вірусу відмічається підвищення рівнів Т-хелперів CD4<sup>+</sup>, Т-супресорів CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> природних кілерів, про- та протизапальних цитокінів – ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4 а також імуноглобулінів IgA, IgM [64]. А у разі імунної дисфункції відмічається зниження вмісту CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> та CD25<sup>+</sup> лімфоцитів на тлі підвищення лише IgM [86]. Результати деяких досліджень свідчать, що для гострого перебігу ЕБВ інфекції характерно зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів без порушення співвідношення їх субпопуляцій, зменшення відсотка В-лімфоцитів, зниження показників фагоциторної активності нейтрофілів на тлі активації синтезу IgM і IgA і недостатнього синтезу IgG [142]. Деякі науковці вважають, що латентна ЕБВ-інфекція у імунокомпетентному організмі

супроводжується ознаками напруженості протівірусного імунітету [142]. Це проявляється у підвищенні рівнів Т-хелперів (CD4+) і/або цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), НК-клітин (CD16+), ІФН, ІgА, ІgМ та ІgЕ у сироватці крові. Під час латентної ЕБВ інфекції специфічні CD8+ Т-лімфоцити здійснюють імунний нагляд, та попереджують реактивацію вірусу [16, 142]. Вчені María López-Montañés та співавтори (2017р.) вивчаючи вплив ЕБВ на НК клітини дійшли висновку, що ЕБВ сприяє активній дегрануляції НК-клітин та продукції цитокінів ФНП- $\alpha$  та ІФН [9, 61].

Вивчення патогенетичних особливостей ВГЛ-6 типу триває й досі. Одні автори називають його імуносупресивним вірусом інші імуномодельючим [70, 107]. Як і інші герпесвіруси, ВГЛ-6 надбав власні механізми, які дозволяють персистувати в організмі господаря. Один з відомих механізмів пожиттєвої персистенції ВГЛ-6, реалізується за допомогою індукції супресивних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10), які виробляються імунними клітинами у відповідь на патогени, у тому числі й ВГЛ-6 типу [34, 107].

До основних зон персистенції ВГЛ-6 типу відносяться слинні залози та лімфоїдна тканини ротоглотки, що може сприяти зниженню мукозального імунітету, хронізації запальних процесів верхніх дихальних шляхів (ВДШ), а у разі активації клінічно буде проявлятися запаленням лімфоїдних структур ротоглотки (фарингіт, тонзиліт) [2, 37]. ВГЛ-6 реплікується в різних типах імунних клітин, переважно в CD4 + Т-клітинах і викликає пригнічення імунної системи, і може розмножуватись у моноцитах, макрофагах, CD3+, CD5 +, CD7+ и CD8+ Т-клітинах, натуральних кілерах, мегакаріоцитах та В-лімфоцитах, змінюючи їх функціональну активність та кількісний вміст [40, 107]. Незважаючи на це, здорова імунна система здатна контролювати реактивацію вірусу через вроджений і адаптивний імунітети [34, 70].

Для гострої інфекції обумовленої ВГЛ-6 типу характерна активація вродженого імунітету, що супроводжується підвищенням синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІФН- $\alpha$ , ФНП- $\alpha$ , $\beta$ ), кількістю натуральних кілерів та вмісту ІgМ та ІgG у подальшому [25, 28]. Після первинного інфікування в організмі господаря, згідно даних деяких авторів, відбувається синтез ВГЛ-6 специфічних CD4+ та CD8+ ефекторних Т-лімфоцитів, які секретують гамма-інтерферон (ІФН- $\gamma$ ) та інтерлейкін-



10 (ІЛ-10), але при цьому мало синтезують або взагалі не виробляють ІЛ-2, ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$  [28, 41]. Натомість інші дослідники вказують, що ВГЛ-6 специфічні Т-клітини достатньо секретують ІЛ-2 та ІНФ- $\gamma$ , та недостатньо – ІЛ-4, ІЛ-10 та TGF- $\beta$  [107]. Крім того, за висновками одних авторів, ВГЛ-6 типу здатен самостійно пригнічувати реакцію наївних та CD4<sup>+</sup> специфічних лімфоцитів, а інші науковці вважають, що не сам вірус герпесу 6 типу, а саме через CD4<sup>+</sup> специфічні клітини, які пригнічують наївні Т-лімфоцити [28, 107]. Більше того, показано, що ВГЛ-6 сприяє зміщенню профілю цитокінів від Th1 до Th2 за рахунок регулювання експресії ІЛ-4 та ІЛ-10 [108].

При латентній формі ВГЛ-6 типу в здорових дітей були встановлені деякі відмінності залежно від віку, які полягали у тому, що була виявлена пряма кореляція між термінами інфікування та рівнем специфічних CD8<sup>+</sup> клітин, що продукують ФНП- $\alpha$  [34, 70]. При цьому, деякі автори описують незрілу лімфоцитарну відповідь на антиген ВГЛ-6 у дітей до 2 років [34, 70]. Для латентної герпесвірусної інфекції за даними одних науковців типовим є підвищений вміст загального пулу Т-хелперів, Т-цитотоксичних клітин та В-лімфоцитів, натомість інші вказують на здатність ВГЛ-6 типу пригнічувати реакцію CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, а наростання CD8<sup>+</sup> цитотоксичних клітин за їх даними відбувається лише через певний проміжок часу [34, 70, 107]. Результати деяких досліджень свідчать про те, що пряме інфікування НК-клітин ВГЛ-6 типу може представляти потенційну стратегію придушення природного, противірусного імунітету господаря [14]. Інші автори вказують на підвищення активності натуральних кіллерів під час латентної герпетичної інфекції, що може призводити до змін вмісту інтерлейкінів які продукуються НК-клітинами (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$ , ІНФ- $\gamma$  та інші) [25, 75, 109]. Підвищення рівня НК при латентній герпетичній інфекції обумовленої ВГЛ-6 типу, та дані авторів про здатність ВГЛ-6 типу ухилятися від дії натуральних кіллерів, пригнічуючи їх, підкреслює важливість НК у регуляції реплікації вказаного віруса [23,25, 90].

Таким чином репродукція вказаних вірусів у клітинах моноцитарно-макрофагальної системи, Т-хелперах (Th), поліморфно-ядерних нейтрофілах, за висновками одних вчених, призводить до негативних змін клітинної та гуморальної

ланок імунної системи, які проявляються зниженням функції Т-хелперів (Th,) Т-цитотоксичних клітин, натуральних кілерів, дефіциту інтерферонів та дисімуноглобулінемії (зниження вмісту IgG, рідше IgA, підвищення вмісту IgM), а за даними інших, герпесвіруси не мають імуносупресивного впливу [129]. У 2015 році американськими та німецькими вченими були опубліковані результати дослідження Т-клітинної ланки імунної системи при латентній ГВІ, які свідчать, що герпесвірусна інфекція не погіршує імунний захист, а стимулює перехресний імунітет [68, 89, 106, 110]. Таким чином, персистенція ГВ підвищує активність вродженого імунітету [68, 106]. Ці ж вчені прийшли до висновку, що протягом більшої частини життя людини, у специфічних для вірусів герпесу лімфоцитах не розвивається ознак функціонального виснаження, яке спостерігається при інших хронічних, високопродуктивних вірусних інфекціях (вірусний гепатит С, ВІЛ – інфекція).

Сучасна діагностика герпесвірусних інфекцій має комплексний підхід. Встановлення діагнозу базується на даних епіданамнезу, наявності клінічних ознак та результатів лабораторних досліджень [129, 141]. Для отримання достовірних результатів, з метою визначення правильної тактики β, герпетичну інфекцію потрібно верифікувати не менш ніж двома методами. Найбільш надійними сучасними методами діагностики є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), яка дає змогу виділити нуклеїнову кислоту збудника, та імуноферментний аналіз (ІФА), який дозволяє встановити титр специфічних антитіл. Рідше застосовують вірусологічний (виділення вірусу на культурах чутливих клітин чи курячих ембріонах), імуноморфологічний методи (визначення антигену вірусу на поверхні інфікованої клітини) і електронну мікроскопію для визначення вірусних частинок [124, 180]. Найбільш широку розповсюдженість у практичній діяльності лікаря отримали серологічний метод ІФА та ПЛР.

Таким чином у доступній літературі достатньо освітлені питання етіологічної структури герпесвірусної інфекції, та її лабораторної діагностики. Разом з тим питання впливу ГВІ на імунну відповідь інфікованого залишаються дискусійними за багатьма складовими. Одні стверджують, що латентна герпесвірусна інфекція сприяє розвитку вторинного імунодефіциту, а інші навпаки описують

імуномодельючий ефект [26, 37, 68, 106, 110]. Відсутність єдності думок різних дослідників у даному напрямку диктує необхідність більш детального вивчення впливу герпетичної інфекції на імунну відповідь.

Вищезазначене спонукало нас провести дослідження в даному напрямку. Отримані результати, на нашу думку, допоможуть встановити особливості впливу зазначених ГВ на клініко-лабораторні параметри РВІ, дозволять розробити шляхи створення нових, більш доступних методів діагностики ГВІ в дітей, припускати етіологію герпесвірусів та цілеспрямовано оптимізувати терапію хворих.

### 1.3 Значення герпесвірусної інфекції у формуванні імунної відповіді й клінічного перебігу захворювань в дітей

У доступній літературі є немало робіт присвячених вивченню різних вірусів групи герпес на формування клінічного перебігу різних захворювань в дітей [11, 15, 26, 111, 120, 125]. Однак результати досліджень у даному напрямку достатньо суперечливі [144, 152, 155]. Останнє, на наш погляд, обумовлено, в першу чергу, отриманням вченими далеко не однозначних характеристик імунної реакції хворих.

Так Боярська Л.М. та Усачова О.В. (2014) встановили більшу частоту і тривалість гострих респіраторних захворювань в дітей інфікованих ЦМВ [120]. На їх думку, це обумовлено низьким рівнем інтерферону  $\gamma$  (ІНФ- $\gamma$ ) та підвищеним вмістом ФНП-альфа, на тлі зниження вмісту CD4+ Т-лімфоцитів у крові хворих.

Натомість інші автори при дослідженні функціонального стану імунної системи у часто та тривало хворіючих дітей виявили навпаки збільшення кількості CD4+ клітин, підвищення показника ІРІ (CD4/CD8) та дисбаланс співвідношення прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів, в бік збільшення рівнів прозапальних [132].

Бичкова С. А., Степаненко В. І. (2013), встановили, що у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), на тлі персистуючої ЦМВ інфекції, спостерігаються імунологічні зміни у вигляді імунодефіциту Т-клітинної ланки, зниження вмісту CD3+, CD4+ CD8+ та CD16+ клітин, на тлі підвищення відносної кількості CD22+. При цьому реактивація ЦМВ збігається з загостренням ХОЗЛ та

обтяжує його перебіг [117]. Хоча можливо саме загострення ХОЗЛ провокує реактивацію вірусів групи герес, а не навпаки. Деякі автори вказують, що ЦМВ інфекція, впливає на клінічний перебіг не лише захворювань респіраторного тракту, а й сприяє зтяжньому перебігу ГКІ в дітей, що збільшенням вмісту нейтрофілів та моноцитів у периферичній крові пацієнтів [88, 122, 175].

З боку імунних показників хворих на вірусні КІ, що перебігають на тлі інфікування ЦМВ, виявлено дещо нижчі рівні CD 3+, CD 4+, CD 16+ Т-клітин ніж у неінфікованих. Багато вчених, що вивчали вплив латентної ЦМВ інфекції на перебіг захворювань кишківника вказують на здатність ЦМВ погіршувати, пролонгувати перебіг основного захворювання [73, 121].

Разом з тим окремі вчені досліджуючи функціональну активність імунних клітин дітей інфікованих (ЦМВ+) та неінфікованих ЦМВ (ЦМВ-), на введення стафілококового ентеротоксину виявили, що CD8+ клітини осіб інфікованих ЦМВ більш поліфункціональні, також у них встановлено підвищені рівні ФНП-α та ІНФγ. Таким чином підвищення поліфункціональності за рахунок розширення CD 8+ Т-клітин, може, вірогідно забезпечувати імунологічні переваги у ЦМВ інфікованих осіб у реакції на інші патогени [29].

Багато вчених вивчає особливості імунної реакції організму, з латентною герпесвірусною інфекцією, на прикладі імунної відповіді ГВ позитивних осіб на введення той чи іншої вакцини. Так Carolyn M. (2015) та Bowyer G (2020) при вивченні імунної відповіді ЦМВ+ та ЦМВ- осіб на введення вакцини проти грипу, кашлюку та лихоманки Ебола виявили зменшення активності НК-клітин, нижчі рівні γ-інтерферону та титри захисних антитіл у ЦМВ+, ніж у ЦМВ- молодих осіб, що асоціюється з імуносупресивним впливом ЦМВ на імунну систему організму хазяїна [12, 26]. Натомість інші вчені не виявили негативного впливу ЦМВ на синтез специфічних антитіл у відповідь на вакцинацію, навіть навпаки інфікування ЦМВ може посилювати імунну реакцію. Так у ЦМВ+ молодих людей відмічалось підвищення синтезу антитіл у відповідь на введення протигрипозної вакцини, та вищий рівень γ-інтерферону у порівнянні з ЦМВ- особами [30, 42, 123]. Muntasell A. (2013) та співавтори дійшли висновку, що НК-клітини, активовані у відповідь на

наявність у пацієнтів ЦМВ, позитивно впливають на захист від інших патогенів, шляхом підсилення відповіді вродженої ланки імунної системи [8].

Отримані результати, в цілому, свідчать про їх неоднозначність. В той же час, якщо притримуватись загальноприйнятого постулату, про те, що реакція імунної відповіді обумовлює клінічний перебіг будь-якого захворювання, то отримані багатьма дослідниками результати можуть бути аргументом на користь опосередкованого, через імунну відповідь, впливу ЦМВ на клінічну картину захворювань в дітей.

Наступним герпесвірусом, чий вплив на клінічний перебіг інших захворювань є вірус Епштейна-Барр. Згідно даних ряду дослідників ЕБВ здатен пошкоджувати епітелій дихальних шляхів, знижуючи їх бар'єрну функцію, активувати продукцію цитокінів, призводити до зміни регуляції Т- і В-лімфоцитів, що сприяє накопиченню нейтрофілів, еозинофілів, підвищенню рівня IgE, вивільненню гістаміну, що в свою чергу пояснює більш тяжкий, рецидивуючий або затяжний перебіг гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) та бронхіальної астми (БА) в дітей [37, 181, 182]. За даними В. І. Ігнат'єва (2020) персистуюча ЕБВ інфекція може бути причиною гіпердіагностики БА [133]. У доступних літературних джерелах описують, причетність персистуючої ЕБВ-інфекції до гіпертрофії глоткового мигдалика, що сприяє формуванню рецидивуючих інфекційних захворювань ВДШ у дітей, а також ускладнюють їх перебіг [81, 155]. Ряд авторів, досліджуючи ураження шлунково-кишкового тракту, прийшли до висновків, що вірус ЕБ може викликати розвиток ЕБВ асоційованого ентероколіту, ускладнювати перебіг неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона та стимулювати лімфопроліферативні захворювання [19, 102, 111, 113, 125, 183]. Нерідко в цих пацієнтів реєструється активація вірусу ЕБ, яку вчені пов'язують з довготривалим застосуванням імуносупресорних препаратів, які входять до складу базисної терапії зазначених захворювань. У зв'язку з цим Wu, Shuang (2019) та співавтори радять проводити моніторинг ЕБВ інфекції у пацієнтів з запальними захворюваннями кишківника і за потреби призначати противірусні препарати [111].

Деякі вчені вважають, що активні герпесвіруси, в цілому негативно впливають на запальні захворювання кишківника, та припускають можливість злоякісної трансформації інфікованих клітин під час латентної ЕБВ інфекції з розвитком злоякісних пухлин [29, 39, 77, 86].

Останнім часом зустрічаються повідомлення про розвиток реактивованих форм герпесвірусних інфекцій у цілком імунокомпетентних осіб, які суперечать сталим поглядам на механізм паразитування цих інфекційних агентів [134]. Деякі автори вважають що причиною розвитку тяжких клінічних форм ГВІ можуть бути імунні дефекти, які раніше перебували поза полем діагностичного пошуку, наприклад селективні імунодефіцити при яких відмічається підвищена чутливість тільки до одного якогось інфекційного агента [146]. До таких селективних імунодефіцитів відносяться Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (ХЛПС, хвороба Дункана), розвиток якого асоціюють з вірусом Епштейна-Бар. Основні прояви ХЛПС — фатальний інфекційний мононуклеоз (ІМ), злоякісна лімфома, ЕБВ- асоційований гемофагоцитарний синдром, який характеризується порушенням цитотоксичної функції НК-клітин та CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів [77, 137, 142]. Відсутність адекватної активації Т-лімфоцитів і НК-клітин призводить до порушення контролю за проліферацією та елімінацією інфікованих вірусом В-клітин. Неспроможність елімінації інфікованих вірусом В-лімфоцитів призводить до надмірної презентації антигенів вірусу і гіперактивації цитотоксичних лімфоцитів та макрофагів. Фулмінантна форма ІМ розвивається не через недостатній контроль за вірусом (вірусне навантаження ЕБВ помірне), а внаслідок порушення імунного гомеостазу після активації вірусом імунної відповіді [137, 134]. У літературі також вказують на важливу роль дефектів місцевого імунітету у розвитку реактивованих герпесвірусних інфекцій [26, 153].

Натомість інші дослідники вказують на унікальну здатність специфічних до ЕБВ CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup> Т-клітин, активуватись у відповідь на інші патогени, забезпечувати перехресний імунітет [110]. Вчені Halli E. Miller та Kaitlin E. (2019) у ході свого дослідження встановили, що латентна ЕБВ інфекція, за рахунок секреції

специфічними клітинами ІНФ- $\gamma$ , стримує реплікацію та розповсюдження мікобактерії туберкульозу [72].

Іншим герпесвірусом є ВГЛ-6, який розглядається багатьма вченими як етіологічний чинник раптової екзантеми [83, 108, 150]. До основних зон персистенції ВГЛ-6 типу відносяться слинні залози та лімфоїдна тканина ротоглотки, що, на думку деяких науковців, може сприяти зниженню мукозального імунітету, хронізації запальних процесів ВДШ, а у разі активації клінічно проявляється запаленням лімфоїдних структур ротоглотки [2, 3, 113]. Остаточна роль ВГЛ-6 у розвитку патології людини не достатньо зрозуміла. Так науковці пов'язують ВГЛ-6 типу з розвитком паралічу Белла у дітей, доведено роль ВГЛ-6 у розвитку офтальмогерпесу та інших патологічних станів [20, 33]. Вчені з Німеччини, досліджуючи біполярні розлади (маніакально-депресивний синдром) у людей, прийшли до висновку, що ВГЛ-6 типу здатен уражати клітини Пуркін'є та викликати когнітивні порушення, дослідження у даному напрямку досі тривають [11]. Деякі науковці вбачають зв'язок між ВГЛ-6 та ЦМВ з FIRES-синдромом (fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-aged children), та розглядають синдром довготривалого субфібрилітету як варіант латентно-персистуючої герпесвірусної інфекції [103]. Вчені з Фінляндії, досліджуючи роль інфекцій у патогенезі інвагінації кишківника, виявили, що у 85% випадках інвагінації, мала місце вірусна інфекція. Серед всіх випадків інвагінації ВГЛ-6 був виявлений у 45% а цитомегаловірус у 13% пацієнтів. З 50 проб цільної крові, 44% були позитивними до ВГЛ-6, а з 16 резектованих мезентеріальних лімфатичних вузлів, 50% були позитивними до ВГЛ-6. Таким чином інфікування ВГЛ-6 несло високий ризик для розвитку інвагінації [58]. Дослідження, стосовно впливу ВГЛ-6 на організм людини активно тривають.

Довічна персистенція герпесвірусів з періодичною вірусемією на тлі постійної циркуляції противірусних антитіл сприяє формуванню великої кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які в свою чергу можуть призводити до розвитку аутоімунних захворювань, або погіршувати їх перебіг [117, 120]. Так наприклад українські вчені досліджуючи вплив ГВІ на перебіг різних форм хронічного гломерулонефриту (ГНФ) дійшли до висновків, що супутня ГВІ змінює

чутливість до традиційної терапії та моделює несприятливий перебіг гломерулонефриту. Діти з хронічним гломерулонефритом, що перебігає на тлі інфікування вірусами групи герпес (ВПГ, ЦМВ, ВСБ), у 50 – 77% випадків мали торпідний або рецидивуючий перебіг ГНФ, на відміну від неінфікованих дітей, де частота несприятливого перебігу ГНФ становила від 23,9% до 41,7 % випадків [139].

Враховуючи широку циркуляцію герпесвірусів, нерідко трапляється інфікування дітей більше ніж одним вірусом з групи герпес. Так в дітей на тлі мікст інфікування двома та більше герпесвірусами під час ранньої реконвалесценції гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) спостерігалось незначне зниження CD4+ та CD8+ в їх крові при підвищенні рівнів CD16+ клітин та імуноглобулінів класів Ig A, M, G, але ці зміни не мали достовірних відмінностей, а при повторному дослідженні через місяць усі показники нормалізувались, що свідчить про відсутність впливу латентної герпетичної інфекції на імунну систему [154]. Натомість Зубченко С. О., та Горбаль Н. М. (2015) пов'язують комбіновані герпетичні інфекції з алергопатологією, з гіпер-IgE-синдромом та імунодефіцитними порушеннями за лімфоцитарно-фагоцитарно-комплементарним типом [131]. Вчені з Ірану, які вивчали вплив герпесвірусів на перебіг розсіяного склерозу (РС), встановили негативний вплив ЕБВ на прогресування РС, натомість зв'язку несприятливого перебігу РС з ЦМВ та ВГЛ-6 типу визначено не було [4].

За доступними літературними даними перебіг КІ бактеріальної етіології на тлі як гострої так і латентної герпесвірусної інфекції характеризується пролонгацією клінічних симптомів КІ, полілімфаденопатією, збільшенням лімфовузлів воріт печінки, а також менш вираженою запальною реакцією з боку периферійної крові у порівнянні з не інфікованими [121, 152]. За дослідженнями окремих авторів поєднані вірусно-вірусні інфекції не обтяжують, а пролонгують перебіг КІ, а діти, що у перинатальному періоді мали контакт з ВПГ та\або ЦМВ входять до групи ризику по суперінфікуванню збудниками КІ вірусної етіології. Ці ж автори активацію герпетичної інфекції в дітей на тлі вірусної КІ, пов'язують з недостатньою продукцією цитокінів [122, 143].



Вищенаведені дані підтверджують, що багато вчених вивчають клінічні та імунні особливості патологічних станів, що перебігають у поєднанні з наявністю у хворих ГВІ [11, 20, 33]. Широка розповсюдженість ГВІ, її здатність до життєвої персистенції та суперечливість даних відносно характеру впливу ГВІ на імунну реакцію у відповідь на інші патогени, підкреслює актуальність досліджень у даному напрямку. У доступній літературі приділено недостатньо уваги встановленню клінічних змін, не встановлено взаємозв'язків між клінічними проявами та реакцією імунної системи при поєднаному перебігу РВІ та ГВІ. Тому ми вирішили дослідити клініко-параклінічні та імунні особливості РВІ яка перебігає в дітей на тлі інфікування різними типами герпесвірусів, і на підставі отриманих даних розробити доступний алгоритм діагностики ГВІ в дітей хворих на РВІ.

Аналіз сучасної літератури виявив, що на теперешній час достатньо добре вивчені питання етіології рота- та герпесвірусної інфекцій в дітей, встановлено шляхи передачі збудників, імунні механізми розвитку захворювання та, у випадку ГВІ життєвої персистенції вірусів. В той же час добре освітлена роль імунної системи у формуванні клінічної картини ураження ШКТ ротавірусної етіології, поліморфізмі симптоматики маніфестних форм ГВІ, розроблено та впроваджено до практичної ланки охорони здоров'я методи діагностики вказаних інфекцій, вдосконалюються шляхи терапії хворих, реабілітації реконвалесцентів та профілактики.

Однак вплив однієї інфекції, зокрема герпесвірусної, на клінічний перебіг іншої, а саме ротавірусної у доступній літературі розглянуто фрагментарно, а наведені результати достатньо суперечливі. Немає даних про порівняльний комплексний аналіз впливу певних типів герпесвірусів на формування клінічної картини та перебігу ротавірусних гастроентеритів в дітей, Недостатньо вивченими залишаються імунні аспекти клінічного перебігу ротавірусної інфекції в дітей, інфікованих різними герпесвірусами, хоча загальноприйнятим є факт домінуючої ролі в цьому саме імунної системи.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження проведено протягом 2018-2021 рр. на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (ХНМУ) (завідувач кафедри – д.мед.н., професор С.В. Кузнєцов) - КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» (ОДІКЛ) м. Харкова (директор – Д.І. Кухар). Лабораторні дослідження проведено у клінічній, бактеріологічній та вірусологічній лабораторіях КНП ХОР «ОДІКЛ», дослідження імунного статусу дітей проводилось у медичній лабораторії «Аналітика», м. Харків.

Для реалізації поставлених завдань обстежено 206 дітей віком 12 – 36 місяців, яких було госпіталізовано до КНП ХОР «ОДІКЛ» м. Харкова, з діагнозом гостра кишкова інфекція. 87 хворих з 206 обстежених дітей було виключено з дослідження, у зв'язку з наявністю діагнозу або стану, які було віднесено до критеріїв виключення.

Критерії включення:

- 1) Вік дітей від 12 до 36 місяців.
- 2) Лабораторно підтверджений діагноз: Ротавірусна інфекція (методом ІФА фекалій) або РВІ поєднана з латентною ГВІ : ЦМВ (IgM CMV(-), ПЛР(CMV)( - ), IgG CMV(+), ЕБВ (IgM VCA(-), ПЛР (EBV)(- ), IgG VCA(+), IgG EBNA(+), ВГЛ-6 (IgG HHV6(+), ПЛР HHV6 (-)).
- 3) Реактивація латентної герпесвірусної інфекції у період ранньої реконвалесценції РВІ (ЦМВ: (ПЛР(CMV)( +), IgG CMV(+), ЕБВ: (ПЛР (EBV)(+), IgG VCA(+), IgG EBNA(+), ВГЛ-6 (IgG HHV6(+), ПЛР HHV6 (+)).

- 4) Інформована згода батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- 1) Діти віком молодше 12 місяців або старші 36 місяців.
- 2) Наявність позитивного результату на бактеріальні та інші вірусні збудники кишкових інфекцій (шигела, сальмонела, ешерихія, золотистий стафілокок, клебсієла пневмонія, аденовірус).

3) Наявність активної форми ГВІ у гострий період ротавірусного гастроентериту. Активна форма ГВІ встановлювалась при наявності IgM та позитивного ПЛР тесту до специфічних антигенів ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6 типу.

4) Інфікування герпесвірусами 1,2,3,7,8 типів.

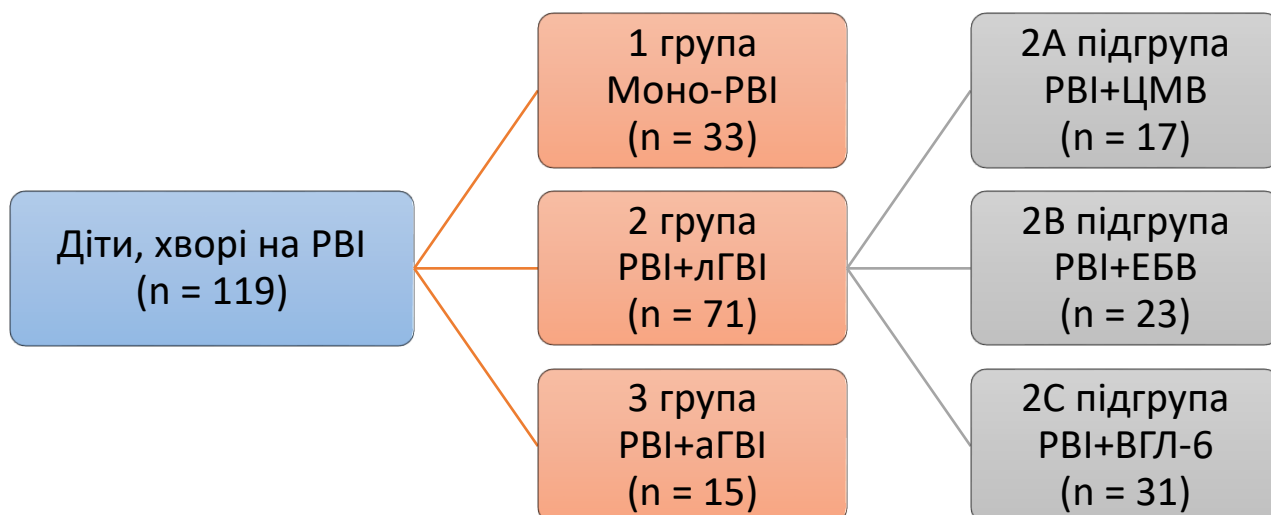
5) Тяжка фонові патологія, що супроводжується ураженням шлунково-кишкового тракту або може впливати на імунний статус пацієнтів.

У разі підтвердження діагнозу РВІ, батькам було запропоновано взяти участь у дослідженні та заповнити інформовану згоду. Після отримання письмової згоди батьків, дитині проводився забір венозної крові з кубітальної вени для з'ясування факту інфікування дитини вірусами з групи герпес. У сироватці крові дітей визначалися рівні імуноглобулінів класу М та G методом імуноферментного аналізу (ІФА) (набір реактивів «Вектор Бест» Україна) та наявність нуклеїнової кислоти за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (набір реактивів «Амплісенс») до вірусів герпесу 1,2,4,5,6,7,8 типів, з подальшим встановленням активності інфекції (активна або латентна). Всім пацієнтам з лГВІ, у період ранньої реконвалесценції, повторно проводилось дослідження сироватки крові методом ПЛР (якісно) на наявність ДНК вірусу групи герпес, інфікування яким встановлено було при первинному обстеженні у гострий період РВІ. При позитивному результаті пацієнтів було віднесено до 3 групи.

Всім дітям проводили клінічний аналіз крові, визначали рівень кетонів у сечі, шляхом бактеріологічного дослідження фекалій виключали наявність збудників шигельозу, сальмонельозу, ешерихіозу а також наявність золотистого стафілококу. Рівень кетонів у сечі визначали за допомогою тест системи СІТОЛАВ (ООО «Фармаско», Україна), отримані показники трактувались наступним чином: + (1,5 ммоль/л) - ацетонемія легкого ступеня; ++ (4 ммоль/л) - ацетонемія середньої тяжкості; +++ (10 ммоль/л)/ +++++ (15 ммоль/л) - важкий ступінь ацетонемії. Також усіх хворих обстежено на наявність антигену ротавірусу у калі за допомогою імунохроматографічного аналізу (СІТО ТЕСТ РОТА-АДЕНО, ООО «Фармаско», Україна) та імуноферментного аналізу (Serazym® Ротавірус, Німеччина). Поряд із загальноприйнятими лабораторними дослідженнями, виконувались спеціальні

імунологічні: вивчення стану клітинної ланки імунної відповіді (рівні CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ (ІРІ), CD16+, CD22+ у крові), цитокинової відповіді (інтерлейкінів 1 $\beta$ , 4, ФНП $\alpha$ ), та гуморальної ланки імунітету (вміст Іg М, Іg А, Іg G в сироватці крові) шляхом визначення їх кількісних характеристик в крові хворих. Дослідження стану клітинної ланки імунної відповіді проводили методом моноклональних антитіл («GRANUM», Ukrain), для чого використовувалася гепаринізована кров хворих. Рівні інтерлейкінів (ІЛ1 $\beta$ , 4, ФНП- $\alpha$ ) сироватки крові визначалися твердофазним імуноферментним методом із застосуванням стандартних наборів реагентів (набор реактивів «Вектор Бест» Україна), згідно з інструкцією. Стан гуморальної ланки імунної відповіді (вміст Іg М, Іg А, Іg G) визначали допомогою двосайтового імуноферментного аналізу (сендвіч метод) («GRANUM», Ukraine). Всі дослідження (клінічний аналіз крові та визначення імунних параметрів) проводили двічі в динаміці захворювання: у гострий період (1-3 доба) і в періоді ранньої реконвалесценції (7-10 доба).

Після попереднього обстеження і виключення 87 хворих з критеріями виключення у дослідження було включено 119 дітей у віці від 12 до 36 місяців хворих на РВІ. Обстежених дітей було розподілено на 3 групи: 1 група включала 33 дитини (15 дівчат та 18 хлопців) з моно-РВІ; 2 групу склали 71 пацієнт, які переносили РВІ на тлі інфікування вірусами групи герпес (41 дівчинка та 30 хлопців), з них 17 дітей було інфіковано ЦМВ (2А підгрупа) (11 дівчат, 6 хлопців), 23 дитини ЕБВ (2В підгрупа) (14 дівчат, 9 хлопців), та 31 пацієнт ВГЛ-6 типу (2С підгрупа) (16 дівчат, 15 хлопців). До 3 групи увійшло 15 дітей (7 дівчат та 8 хлопців) в яких до періоду ранньої реконвалесценції відбулась активація вірусів групи герпес, яку було зафіксовано шляхом реєстрації позитивного результату якісного визначення ДНК вірусів групи герпес (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6) методом ПЛР (аГВІ) (Рис.2.1).



**Рис. 2.1** Дизайн дослідження

Для обстеження пацієнтів було розроблено алгоритм, який включав збір анамнезу, об'єктивний огляд, визначення важкості перебігу РВІ, встановлення наявності ексикозу та його ступеня, проведення загального прийнятих лабораторних досліджень (клінічний аналіз крові, визначення рівня кетонових тіл у сечі, копрологічне та бактеріологічне дослідження фекалій). Ступінь ексикозу встановлювався згідно критеріям наведеним у наказі МОЗ України № 803 від 10.12.07 «Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей», та у рекомендаціях ESPGHAN [38, 147]. Для оцінки важкості перебігу ротавірусного гастроентериту використовували бальну шкалу Везікарі [56]. Ця шкала враховує частоту і тривалість діареї та блювоти, рівень температурної реакції, а також ступінь зневоднення пацієнта та рівень надання медичної допомоги (амбулаторний чи госпітальний). Кожен з цих показників оцінюється в балах, а потім сума балів використовується для оцінки тяжкості захворювання. Легкий перебіг захворювання діагностується при кількості балів <7, середньо-важкий від 7 до 10 балів, а важкій при кількості балів > 11.

**Розподіл обстежених пацієнтів за віком, статтю та важкістю захворювання  
Me [LQ; UQ]**

Показник		моноРВІ (n = 33)	РВІ+лГВІ (n = 71)	РВІ+аГВІ (n = 15)	Н	р
Вік, місяців		23,0 [19,0; 26,0]	24,0 [16,00; 31,0]	31,0 [23,0; 35,0]	3,791	0,150
Стать	Дівчатка	15 (45,5)	40 (57,1)	7 (46,7)	$\chi^2$	0,441
	Хлопчики	18 (54,5)	30 (42,9)	8 (53,3)	1,638	
Важкість	Середня	15 (45,50)	40 (56,3)	5 (33,3)	$\chi^2$	0,270
	Важка	18 (54,5)	31 (43,6)	10 (66,7)	2,621	

Оцінюючи квартильні значення віку дітей з різних груп, слід зауважити, що у пацієнтів 3 групи відмічено тенденцію до вищих вікових показників, але ці відмінності не досягали достовірного рівня ( $p = 0,150$ ).

З Таблиці 2.1.1 видно, що розподіл хворих за статтю не має достовірних відмінностей ( $\chi^2 = 1,638$ ,  $p = 0,441$ ). Розподіл пацієнтів у групах залежно від важкості РВІ, представлений в табл. 2.1.1, свідчить про репрезентативність порівнюваних груп ( $\chi^2 = 2,621$ ;  $p = 0,270$ ). До 1 групи було включено 33 дитини, з них 15 (45,5 %) мали середньо-тяжку форму захворювання, а 18 (54,5 %) тяжку. У 2 групу увійшов 71 хворий, з яких середньо-тяжку форму мали 39 (54,90 %), а тяжку 32 (45,10 %) хворих. До 3 групи увійшло 5 (33,3%) пацієнтів з середньо-важкою формою захворювання та 10 (66,7%) з важким перебігом РВІ.

Наступним кроком було проаналізовано частоту зустрічаємості різних ступенів ексикозу.

Згідно таблиці 2.1.2 не встановлено достовірних розбіжностей у ступенях ексикозу серед груп порівняння ( $\chi^2 = 2,267$ ;  $p = 0,687$ ).

Виходячи з вищевикладеного, обстежені пацієнти трьох груп були зіставні за віком, статтю, важкістю захворювання та ступенем ексикозу.

**Розподіл обстежених пацієнтів за частотою зустрічальності різних ступенів ексикозу, %**

Ступінь ексикозу	МоноРВІ (n = 33)	РВІ+лГВІ (n = 71)	РВІ+аГВІ (n = 15)	$\chi^2$	p
Немає	30,3	28,2	20,0	2,278	0,632
1 ст.	33,3	38,0	40		
2 ст.	21,2	22,5	26,7		
3 ст.	15,2	11,3	13,3		

**2.2 Характеристика клініко-параклінічних та імунних показників РВІ, в дітей першої групи, показники якої взяті за контрольні**

У 100% хворих 1 групи, спостерігалась фебрильна лихоманка у гострий період захворювання. У 18 (54,5 %) пацієнтів температура тіла фіксувалась в межах 38,0-38,9 °С, а у 15 (45,5 %) була вище ніж 39,0 °С. У 21 (63,6 %) дитини лихоманка з'явилась на першу добу хвороби а у 12 (36,4 %) випадках на другу. При цьому 26 (78,8 %) дітей лихоманили протягом перших 3-4 діб, а у 7 (21,2 %) хворих лихоманка зберігалась довше.

Катаральні прояви спостерігались майже у 100% дітей і виникали у першу добу захворювання. З них назофарингіт реєструвався у 19 (57,6 %) дітей, ізольований риніт у 9 (27,3 %) хворих, а фарингіт у 4 (12,1 %) пацієнтів, в 1(3,0 %) випадку зміни з боку верхніх дихальних шляхів були відсутні зовсім. У більшості дітей (60,6 %) катаральні прояви минали до 3 доби, а у 13 (39,4 %) пацієнтів зберігались дещо довше.

Синдром блювання спостерігався у 32 (97,0 %) хворих, який у 31 (93,9 %) випадку розпочинався на першу-другу добу захворювання, в 1(3,0 %) хворого на третю. При цьому у 21(63,6%) хворого кратність блювання коливалась у діапазоні 1-4 разів, а у 11 пацієнтів – 5 (33,3 %) і більше за добу. У 30 (90,9 %) пацієнтів хворих моно-РВІ синдром блювання зберігався не більше 2 діб і лише у 2 (6,1 %) випадках тривав довше (3-4 доби).

Наступним кроком, ми проаналізували діарейний синдром, який у всіх дітей з'явився на 1-2 добу, у 29 випадках (87,9%) тривав до 4 доби, а у 4 (12,1 %) хворих довше. При цьому максимальна кратність випорожнень сягала 4 разів у 8 (24,2 %) хворих, у 24 (72,7 %) – 5-8 разів, а ще у 1 випадку – 9 разів і більше.

Проаналізувавши топіку ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ)), нами встановлено, що переважна кількість пацієнтів 29 (87,9 %) мали ураження, шлунку та тонкого кишківника (гастроентерит), у 3 (9,1 %) випадках діагностовано ураження усіх відділів ШКТ (гастроентероколіт), а ураження лише тонкого кишківника (ентерит) мало місце лише в 1 (3,0 %) хворого.

Таким чином, клінічна картина РВІ у більшості пацієнтів характеризується симптомами інтоксикації (фебрильна лихоманка, млявість, зниження апетиту), розвитком назофарингіту та гастроентериту. При цьому катаральні прояви тривають 2-4 доби, кратність блювоти у середньому сягає 4 разів, і переважно минає до кінця 2 доби, при адекватній терапії, а кратність діареї коливається у межах від 5 до 8 разів і зберігається у більшості хворих до 4 діб [169].

Аналіз даних літератури та результатів власних спостережень дозволив нам говорити про збереження в цілому клінічної симптоматики РВІ в дітей.

Наступним кроком ми проаналізували показники клінічного аналізу крові дітей в динаміці захворювання (Табл 2.2.1).

Таблиця 2.2.1

**Характеристика показників клінічного аналізу крові в динаміці захворювання**  
**Me [LQ; UQ]**

Показник	ГП	ПР	p
Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	4,0 [3,9; 4,2]	4,5 [4,2; 4,8]	<0,001
Гемоглобін, г/л	112,0 [108,5; 120,0]	120,0 [116,0; 123,5]	<0,001
Лейкоцити, × 10 <sup>9</sup> /л	9,1 [7,5; 10,5]	5,6 [5,1; 6,4]	<0,001
П/я нейтрофіли, %	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,617
С/я нейтрофіли, %	32,0 [32,0; 41,0]	30,0 [28,0; 34,0]	0,122



Еозинофіли, %	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,5; 2,0]	<0,001
Лімфоцити, %	64,0 [53,0; 70,0]	60,0 [58,0; 65,0]	<0,001
Моноцити, %	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0]	0,059
Базофіли, %	0,0 [0,0; 0,25]	0,0 [0,0; 0,25]	0,808
ШОЕ, мм/год	9,0 [6,0; 13,0]	8,0 [6,0; 10,5]	0,014

Протягом захворювання зміни у клінічному аналізі крові пацієнтів, що переносили моно-РВІ, характеризувались достовірним збільшенням еритроцитів та гемоглобіну до періоду реконвалесценції відносно гострого періоду захворювання ( $p < 0,001$ ).

Рівні лейкоцитів гострого періоду (ГП) РВІ достовірно переважали вміст лейкоцитів у період реконвалесценції (ПР) ( $p < 0,001$ ). Серед показників  $p \setminus \alpha$ ,  $s \setminus \alpha$  нейтрофілів та базофілів достовірних відмінностей, впродовж захворювання, встановлено не було ( $p = 0,617$ ,  $p = 0,122$ ,  $p = 0,808$ ). Натомість вміст еозинофілів та моноцитів достовірно збільшувався до періоду реконвалесценції, а рівні лімфоцитів ( $p < 0,001$ ) та ШОЕ ( $p = 0,014$ ) навпаки зменшувалися, що свідчить про регресію запального процесу.

Враховуючи тісний зв'язок клінічних проявів захворювання зі здатністю імунної системи регулювати запальні процеси організму та елімінувати збудник, ми провели оцінку показників клітинної та гуморальної ланки імунної відповіді і реакцію цитокінів крові хворих у гострий період та у період ранньої реконвалесценції РВІ. Імунний статус дітей у різні періоди захворювання, оцінювали за кількісним та відносним (абс., %) вмістом в їх крові імунокомпетентних клітин, рівнів імуноглобулінів основних класів (А, М, G) та реакції інтерлейкінів крові (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ФНП- $\alpha$ ).

## Імунний статус дітей хворих РВІ у різні періоди захворювання Me [LQ; UQ]

Показник (%, абс*10 <sup>9</sup> /л)	ГП	ПР	р
Лімфоцити, абс.	5,2 [3,4; 6,5]	3,5 [2,9; 3,9]	<0,001
CD 3+, %	59,0 [55,5; 66,0]	63,0 [59,0; 66,0]	0,017
CD 3+, *10 <sup>9</sup> /л .	3,2 [2,2; 3,8]	2,1 [1,7; 2,5]	<0,001
CD 4+, %	28,0 [25,0; 32,5]	40,0 [37,0; 42,0]	<0,001
CD 4+, *10 <sup>9</sup> /л .	1,5 [1,0; 1,8]	1,2 [1,1; 1,5]	0,035
CD 8+, %	24,0 [22,0; 25,5]	29,0 [27,0; 32,0]	<0,001
CD 8+, *10 <sup>9</sup> /л	1,1 [0,7; 1,5]	0,9 [0,8; 1,1]	0,003
CD 4 / CD 8	1,2 [1,0; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	0,002
CD 16+, %	25,0 [22,0; 28,5]	19,0 [17,0; 21,0]	<0,001
CD 16+, *10 <sup>9</sup> /л	1,2 [1,0; 1,6]	0,6 [0,5; 0,7]	<0,001
CD 22+, %	21,0 [19,0; 23,0]	33,0 [30,5; 36,5]	<0,001
CD 22+, *10 <sup>9</sup> /л	1,1 [0,7; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	0,986
Ig A, г/л	0,4 [0,3; 0,4]	0,9 [0,7; 1,0]	<0,001
Ig M, г/л	0,7 [0,6; 0,9]	1,9 [1,5; 2,1]	<0,001
Ig G, г/л	8,0 [7,3; 8,3]	10,3 [9,8; 10,9]	<0,001

Згідно даних таблиці 2.2.2 зміни у клітинній та гуморальній ланці імунної відповіді характеризувались підвищенням відносного вмісту CD3+ (p = 0,017), CD4+ (p < 0,001), CD8+ (p < 0,001), клітин, IgA, IgM, IgG (p < 0,001), та імунорегуляторного індексу (p = 0,002), на тлі зниження абсолютного вмісту лімфоцитів (p < 0,001) та відносного рівня CD16+ Т-клітин (p < 0,001) у періоді реконвалесценції відносно гострого періоду. Відсутність аналогічної тенденції серед абсолютних показників, імовірно, обумовлено зниженням абсолютного вмісту лімфоцитів у період реконвалесценції. Загальна тенденція змін у клітинній та гуморальній ланці імунної

відповіді протягом захворювання співпадає з характером нормальної імунної відповіді, згідно літературним даним [8, 140, 159].

З метою встановлення змін вмісту інтерлейкінів крові, дітей хворих на РВІ протягом захворювання, нами було проведено визначення концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, та ФНП- $\alpha$  сироватки крові у гострий період захворювання та у період ранньої реконвалесценції. Результати дослідження представлено в таблиці 2.2.3.

Таблиця 2.2.3

**Порівняльна характеристика вмісту інтерлейкінів в крові хворих протягом захворювання Me [LQ; UQ]**

Показник	ГП	ПР	p
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	21,15 [18,52; 24,64]	8,07 [7,30; 9,51]	<0,001
ІЛ-4, пг/мл	4,96 [3,90; 6,25]	12,65 [11,40; 13,95]	<0,001
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	6,30 [5,71; 7,10]	4,90 [4,02; 5,35]	<0,001

Зміни вмісту інтерлейкінів крові протягом захворювання, в дітей хворих на РВІ, характеризуються підвищеним вмістом прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ) ( $p < 0,001$ ) у гострий період хвороби, з поступовим їх зниженням до періоду ранньої реконвалесценції на тлі підвищення концентрації протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-4) ( $p < 0,001$ ).

Отримана динаміка змін рівнів про- та протизапальних цитокінів відповідає загальноприйнятим уявленням про цитокінову відповідь при інфекційній патології [115, 140].

### 2.3 Статистична обробка отриманих даних





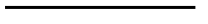

Характер розподілу кількісних ознак, оцінювався як візуальним графічним методом, так і з використанням критерію Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса та Шапіро-Уїлка [126]. Оскільки проведена оцінка показників визначила суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, для представлення даних використовувалися непараметричні статистичні методи.

Так, для характеристики центральної тенденції та варіабельності ознаки кількісних ознак (безперервних чи інтервальних) визначали медіанне значення ( $Me$ ) та значення нижнього (*Lower quartile, LQ*) та верхнього квателю (*Upper quartile, UQ*). Результат надавали у вигляді « $Me [LQ; UQ]$ » [126].

Вірогідність відмінностей кількісних показників в двох непов'язаних групах визначали за допомогою U-тесту Мана-Уїтні; в трьох та більше групах – Н-тесту Краскела-Уоліса. Для пов'язаних груп вірогідність відмінностей кількісних показників встановлювалась за допомогою використання критерія Вілкоксона [131].

Якісні (біноміальні, порядкові, номінальні) показники описували в абсолютних та відносних (процентних) величинах. Результат надавали у вигляді «абс. (%)». Порівняння зв'язку частотного розподілу якісних ознак проводилося за допомогою формування чотирипільних чи довільних таблиць та розрахунку критерію спряженості  $\chi^2$  Пірсона [91].

Для оцінки зв'язку була розрахований Rho ( $\rho$ ) коефіцієнт рангової кореляції Спірмена [91]. У випадку, якщо коефіцієнт приймав значення від 0 до -1,0, кореляція вважалася зворотною; якщо коефіцієнт приймав значення від 0 до 1,0, кореляція вважалася прямою. Коефіцієнти кореляції від 0 до 0,3 (0 до -0,3) трактувалися як показники слабого зв'язку; від 0,4 до 0,7 (відповідно від -0,4 до -0,7) — помірної сили; та від 0,7 до 1,0 (відповідно від -0,7 до -1,0) – високої сили зв'язку між ознаками. Результат надавали у вигляді значення коефіцієнту  $\rho$  та відповідного рівня достовірності  $p$ . Сили кореляційних зв'язків на малюнках було позначено наступним чином:

	Сильна пряма кореляція (0,7 до 1,0)		Сильна зворотна кореляція (-0,7 до -1,0)
	Середньої сили пряма кореляція (0,4 до 0,7)		Середньої сили зворотна кореляція (-0,4 до -0,7)
	Слабка пряма кореляція (0 до 0,3)		Слабка зворотна кореляція (0 до -0,3)

Визначення асоціацій показників із біноміальною залежною змінною було проведено із використанням логістичного регресійного аналізу з розрахунком коефіцієнтів  $\beta$ , стандартизованих коефіцієнтів  $\beta$  (відношення шансів *BII*) та їх 95 % довірчих інтервалів (*ДИ*) [99]. Перевірка якості моделі була проведена із розрахунком критерію Нагелькерке  $R^2$ [99]. Моделі формували групуванням клініко-анамнестичних та лабораторних показників. Для фінальної моделі було розроблено рівняння біноміальної регресії для розрахунку вірогідності виникнення шуканої події у відсотках.

Визначення асоціацій показників з мультиноміальною залежною змінною було проведено із використанням мультиноміального регресійного аналізу з розрахунком коефіцієнтів  $\beta$ , стандартизованих коефіцієнтів  $\beta$  та їх 95 % довірчих інтервалів. Групою порівняння в даному випадку була група пацієнтів з моноперехімом ротавірусної інфекції. Моделі формували групуванням клініко-анамнестичних та лабораторних показників. Для фінальної моделі було розроблено рівняння мультиноміальної регресії для розрахунку вірогідності виникнення шуканої події у відсотках.

В біноміальному та мультиноміальному регресійному аналізі використовувалися методи одночасного входу (*Enter*), покрокового (*Stepwise*) включення (*Forward*) та виключення (*Backward*) змінних в математичну модель для отримання найбільш вірогідних незалежних предикторів виникнення шуканої події. В першому випадку усі змінні, які тестували, були одночасно включені в модель для оцінки їх впливу на залежну змінну та вибору найбільш значимих показників. В другому випадку з закладеного переліку в кінцеву модель включалися лише змінні, які достовірно змінювали її значення. В третьому випадку із закладеного переліку із моделі покроково виключалися змінні, які не впливали на залежну змінну. Такий підхід дозволив отримати найбільш широкую комбінацію незалежних предикторів. У випадку біноміальної регресії використовувався метод найбільшої правдоподібності (*Likelihood*) та Вальда (*Wald*) для покрокового включення та виключення змінних.

Для отриманих моделей було додатково розраховано показники чутливості

(*Sensitivity*) та специфічності (*Specificity*) [47]. Під чутливістю розуміли частку коректно ідентифікованих позитивних результатів, які були вірно визначені моделлю. Під специфічністю розуміли частку коректно ідентифікованих негативних результатів, які були вірно визначені моделлю. Чутливість розраховували як відношення істинно позитивних відповідей до суми істинно позитивних та псевдонегативних відповідей. Специфічність визначали як відношення істинно негативних до суми істинно негативних та псевдопозитивних відповідей. Результат надавали у відсотках.

Для усіх розроблених та представлених в дисертаційній роботі прогностичних моделей також розроблено алгоритм автоматичного розрахунку в програмі Microsoft® Excel®.

Порогова величина рівня значимості в роботі була прийнята 0,05 ( $p = 0,05$ ) з вказанням точного значення рівня достовірності «р» із трьома знаками після коми. У випадку множинних порівнянь, для корекції рівня достовірності була застосована поправка Бенжаміні-Хохберга (*Benjamini-Hochberg Procedure; False Discovery Rate*) [10, 54]. Сутність цієї поправки полягає у порівнянні отриманого значення достовірності «р» з його відповідним корегованим значенням ( $P_{кор}$ ), розрахованим за формулою  $P_{кор} = (i/m) \times Q$ , де  $i$  — відповідний ранг відсортованих за зростанням значень достовірності «р», які аналізуються,  $m$  — загальна кількість значень достовірності «р» та  $Q$  — обраний рівень коефіцієнту помилкового виявлення, який було встановлено на рівні 0,05 (5,0 %). Як достовірні приймалися усі значення «р», які задовольняли умовам  $p < P_{кор}$ . В роботі наведено некореговані значення достовірності.

Для відображення співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознаки використано процедуру ROC-аналізу. Якість класифікації визначається площею фігури під кривою ROC, яка позначається як AUC (*area under curve*) Характеристика якості моделей: від 0,9 до 1,0 — відмінна якість класифікації, від 0,8 до 0,9 — дуже добра, від 0,7 до 0,8 — добра, від 0,6 до 0,7 — середня, від 0,5 до 0,6 - незадовільна). Граничне значення для показника обирали як таке, що має максимально можливі найвищі показники чутливості та специфічності.

Для ведення банку даних та проведення вищезазначених розрахунків було використано програмне забезпечення: ведення бази даних у пакеті програм Microsoft® Excel® 2013 та статистичні розрахунки у пакеті програм IBM® SPSS® 25.0 для Microsoft® Windows®.

Роботу було проведено відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 08.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), настанов ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та норм, типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. У відповідності до принципів відповідних нормативних документів і законів України дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Батьки пацієнтів були проінформовані про методи та об'єм досліджень і давали добровільну письмову інформовану згоду на проведення досліджень їх дітям.

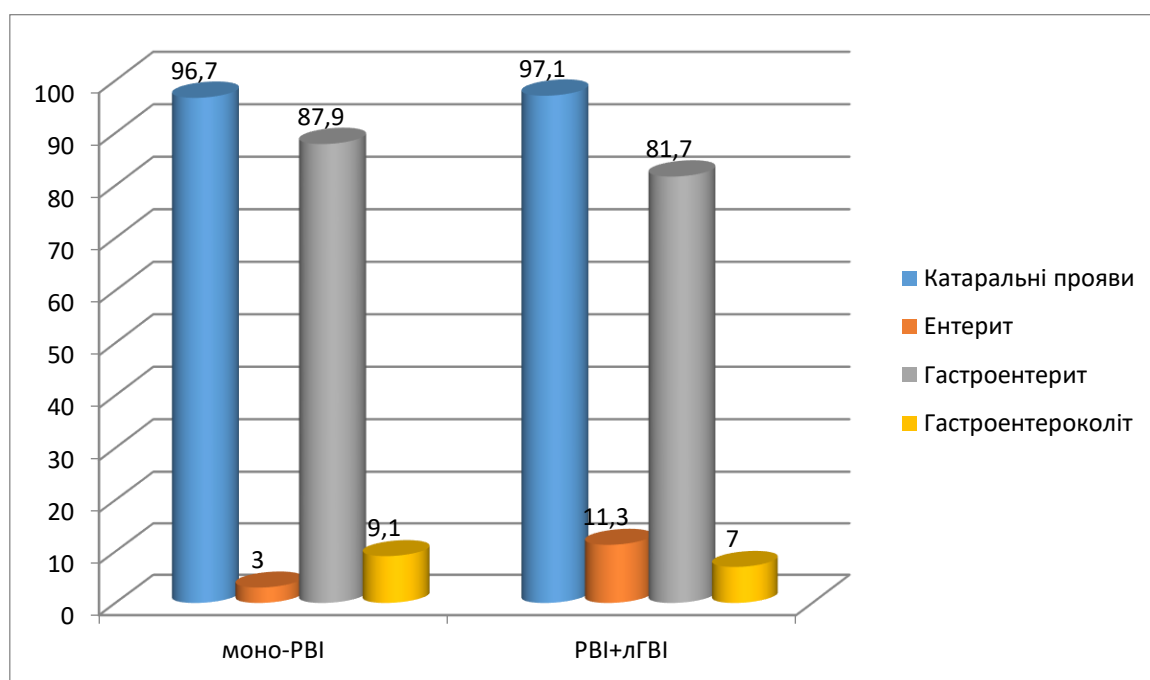
Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол №4 від 7 грудня 2022 р.), з'ясовано, що проведені дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, що проводяться на людях.

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РВІ В ДІТЕЙ З ЛАТЕНТНОЮ ФОРМОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ.

3.1 Клініко-параклінічні особливості ротавірусної інфекції в дітей на тлі латентної герпесвірусної інфекції

В даному підрозділі надано характеристику анамнестичних та клініко-параклінічних показників 104 обстежених дітей у віці 12 – 36 місяців, хворих на ротавірусний гастроентерит. Дітей було розподілено на 2 групи: 1 група включала 33 дитини з моно-РВІ; 2 група – 71 дитину хвору на РВІ, що перебігала на тлі латентної ГВІ (лГВІ). Діти вказаних груп співставні за віком, статтю, важкістю захворювання та ступенем ексикозу.



**Рис. 3.1.1 – Характеристика ураження ВДШ та ШКТ у хворих порівнюваних груп, %**

Згідно даних рис. 3.1.1 катаральні прояви спостерігались у 30 (96,7 %) пацієнтів першої групи, та у 69 (97,1 %) другої групи. У більшості дітей катаральний синдром був виражений помірно, відзначалась неяскрава гіперемія піднебінних дуг,



мигдаликів, гіперемія та зернистість задньої стінки ротоглотки, незначна ринорея та покашлювання.

Проаналізувавши топіку ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (Рис. 3.1.1), встановлено, що ентерит реєструвався в 1 (3,1 %) дитини 1-ої групи та у 8 (11,3 %) пацієнтів 2-ої групи. Гастроентерит мав місце у 29 хворих (87,8 %) 1-ої групи та 58 (88,7 %) 2-ої групи. У 8 (7,6 %) пацієнтів було діагностовано гастроентероколіт, з них 3 (9,1 %) випадки у хворих 1 групи та 5 (7,0 %) дітей з 2-ої групи. Ураження товстого кишківника у 100,0 % випадків зустрічалось в дітей у віці 12 – 24 місяців, при цьому середній вік дітей склав 17,5 [12,0; 23,3] місяців, що, вірогідно, обумовлено віковими особливостями будови ШКТ і є підґрунтям для залучення до запального процесу не лише тонкого а й товстого кишківника [45, 130].

Отже клінічна картина РВІ в обох групах хворих характеризувалась помірними катаральними проявами, повторною блювотою та рідкими випорожненнями без патологічних домішок. Однак вираженість клінічних проявів захворювання та їх тривалість мали деякі відмінності, що, можливо, визначається фоновим станом дитини, у тому числі, на наш погляд, наявністю їх інфікування вірусами групи герпес (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

**Характеристика терміну госпіталізації та клінічних проявів РВІ в дітей неінфікованих та інфікованих герпесвірусами Me [LQ; UQ]**

Показник	1 гр (n = 33)	2 гр (n = 71)	P
Термін виникнення лихоманки (доба захворювання)	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,467
Максимальна температура тіла хворого (° C)	38,9 [38,8; 39,2]	38,6 [38,4; 38,8]	< 0,001
Тривалість лихоманки протягом хвороби (дів)	4,0 [3,0; 4,5]	6,0 [5,0; 7,0]	< 0,001
Термін виникнення катаральних явищ (доба захворювання)	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,769

## Продовження таблиці 3.1.1

Тривалість катарального синдрому (діб)	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,003
Термін виникнення блювоти (доба захворювання)	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,552
Кратність блювоти за добу (разів/добу)	4,0 [3,0; 5,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,001
Тривалість блювоти (діб)	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,475
Термін виникнення діарейного синдрому (доба захворювання)	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,892
Кратність діареї (разів/добу)	5,0 [4,5; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,731
Тривалість діареї (діб)	3,0 [3,0; 4,0]	5,0 [4,0; 5,0]	< 0,001

Примітка:Р – достовірність відмінностей між показниками дітей 1 та 2 групи;

З табл. 3.1.1 видно, що лихоманка в дітей незалежно від наявності або відсутності інфікування ГВ виникала на першу або другу добу. Але при цьому медіанні показники максимальних цифр температурної реакції в дітей 2 групи були достовірно нижчими у порівнянні з пацієнтами з моно-РВІ ( $p < 0,001$ ). А тривалість лихоманки протягом хвороби була достовірно довшою у пацієнтів 2 групи ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.1.1).

При аналізі характеристик катарального синдрому не встановлено відмінностей у термінах його виникнення, але тривалість катарального синдрому протягом захворювання достовірно переважала в дітей 2 групи у порівнянні з хворими з моно-РВІ ( $p = 0,003$ ).

При вивченні параметрів часу виникнення блювоти ( $p = 0,552$ ) та тривалості даного симптому ( $p = 0,475$ ) протягом захворювання достовірних відмінностей між групами порівняння встановлено не було. При цьому максимальна кратність даного симптому у пацієнтів, інфікованих вірусами групи герпес, була достовірно нижчою, ніж серед хворих з моно-РВІ ( $p = 0,001$ ).

Як видно з табл. 3.1.1 термін виникнення діарейного синдрому від початку хвороби не мав відмінностей у різних групах обстежених пацієнтів ( $p = 0,892$ ). Також медіанне значення максимальної кратності випорожнень в дітей обох груп була

практично однаковою ( $p = 0,731$ ). Але у хворих, інфікованих герпесвірусами, тривалість діареї була достовірно довшою ніж в дітей із моно-РВІ ( $p < 0,001$ ).

Таким чином встановлено, що перебіг РВІ на тлі інфікування герпесвірусами, характеризується нижчими цифрами температурної реакції хворих та меншою кратністю блювання у дебюті захворювання. Також в дітей, інфікованих вірусами групи герпес, зафіксована довша тривалість збереження лихоманки, катарального та діарейного синдромів [171].

Враховуючи наявність клінічних відмінностей РВІ у групах порівняння, було вирішено провести аналіз показників клінічного аналізу крові хворих у динаміці захворювання.

Таблиця 3.1.2

**Показники клінічного аналізу крові у гострий період РВІ в дітей порівнюваних груп, Me [LQ; UQ]**

Показник	1 гр (n = 33)	2 гр (n = 71)	p
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/л$	4,0 [3,9; 4,2]	4,0 [3,8; 4,3]	0,663
Гемоглобін, г/л	112,0 [108,5; 120,0]	118,0 [113,0; 121,0]	0,042
Лейкоцити, $\cdot 10^9/л$	9,1 [7,5; 10,5]	8,6 [6,7; 10,0]	0,152
П/я нейтрофіли, %	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,019
С/я нейтрофіли, %	32,0 [32,0; 41,0]	36,0 [27,0; 40,0]	0,665
Еозинофіли, %	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,003
Лімфоцити, %	64,0 [53,0; 70,0]	57,0 [52,0; 66,0]	0,139
Моноцити, %	2,0 [2,0; 3,0]	4,0 [3,0; 5,0]	<0,001
Базофіли, %	0,0 [0,0; 0,25]	0,0 [0,0; 0,25]	0,950
ШЗЕ, мм/год	9,0 [6,0; 13,0]	9,0 [7,0; 13,0]	0,619

Примітка: p – достовірність відмінностей між показниками 1 та 2 групи;

Як видно з таблиці табл. 3.1.2 показники вмісту еритроцитів, лейкоцитів, с\я нейтрофілів, лімфоцитів, базофілів та ШЗЕ не мали достовірних відмінностей серед

груп порівняння. Натомість серединний вміст гемоглобіну був достовірно вищим в дітей з 2 групи ( $p = 0,042$ ). Також у хворих з латентною герпесвірусною інфекцією, у гострий період захворювання, достовірно переважав відносний вміст п/я нейтрофілів ( $p = 0,019$ ), еозинофілів ( $p = 0,003$ ) та моноцитів ( $p < 0,001$ ) порівняно з відповідними показниками хворих 1 групи.

У гострий період захворювання нами також було проаналізовано вміст кетонових тіл у сечі пацієнтів, який в дітей неінфікованих ГП 3,0 [1,0; 4,0] (10 [2; 13] ммоль/л), та інфікованих ГП 3,0 [1,0; 4,0] (10 [1,5; 15] ммоль/л) мав однакові медіанні значення і достовірних відмінностей між ними встановлено не було ( $p = 0,770$ ).

Таблиця 3.1.3

**Показники клінічного аналізу крові у період ранньої реконвалесценції РВІ в дітей порівнюваних груп, Me [LQ; UQ]**

Показник	1 гр (n = 33)	2 гр (n = 71)	p
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,5 [4,2; 4,8]	4,3 [4,1; 4,5]	0,087
Гемоглобін, г/л	120,0[116,0; 123,5]	123,0[120,0; 125,0]	0,025
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	5,6 [5,1; 6,4]	5,7 [5,1; 6,4]	0,872
П/я нейтрофіли, %	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,396
С/я нейтрофіли, %	30,0 [28,0; 34,0]	30,0 [27,0; 33,0]	0,713
Еозинофіли, %	2,0 [1,5; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,128
Лімфоцити, %	60,0 [58,0; 65,0]	60,0 [57,0; 64,0]	0,176
Моноцити, %	3,0 [3,0; 4,0]	6,0 [5,0; 6,0]	< 0,001
Базофіли, %	0,0 [0,0; 0,25]	0,0 [0,0; 0,25]	0,876
ШЗЕ, мм/год	8,0[6,0; 10,5]	8,0[7,0; 10,0]	0,955

Примітка: p – достовірність відмінностей між показниками 1 та 2 групи;

Як видно з таблиці 3.1.3, показники вмісту еритроцитів, лейкоцитів, п/я та с/я нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів, базофілів та ШЗЕ не мали достовірних відмінностей серед хворих груп порівняння. У період ранньої реконвалесценції в обох групах спостерігались схожі зміни. При цьому в дітей 2 групи вміст гемоглобіну був достовірно вищим, порівняно з його вмістом у хворих 1 групи ( $p = 0,025$ ). Одночасно було зафіксовано, що у пацієнтів 2 групи відносний вміст моноцитів переважав аналогічні показники дітей 1 групи ( $p < 0,001$ ).

В цілому, слід відмітити, що в дітей що переносили РВІ на тлі інфікування ГВ протягом всього захворювання у клінічному аналізі крові визначається вищий вміст гемоглобіну та моноцитів.

А у гострий період РВІ, в дітей 2 групи, зафіксовано ще й вищі показники п/я нейтрофілів та еозинофілів.

### 3.2 Імунологічні особливості ротавірусної інфекції в дітей на тлі латентної герпесвірусної інфекції

Враховуючи наявність клінічних відмінностей РВІ в дітей неінфікованих та інфікованих герпесвірусами, і те, що вираженість і тривалість клінічних проявів захворювання мають тісний зв'язок з імунною відповіддю організму, було проведено порівняльний аналіз відносного та абсолютного вмісту субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів та імуноглобулінів класів А, М, G в крові хворих обох груп протягом захворювання. Результати наведено у таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1

#### Показники імунної відповіді дітей груп порівняння у гострий період захворювання Me [LQ; UQ]

Показник (%, абс *10 <sup>9</sup> /л)	1гр (n = 33)	2гр (n = 71)	p
Лімфоцити, абс.	5,2 [3,4; 6,5]	5,2 [4,1; 6,3]	0,860
CD 3+, %	59,0 [55,5; 66,0]	60,0 [57,0; 65,0]	0,552
CD 3+, *10 <sup>9</sup> /л	3,2 [2,2; 3,8]	3,2 [2,3; 3,9]	0,829
CD 4+, %	28,0 [25,0; 32,5]	30,0 [28,0; 32,0]	0,041
CD 4+, *10 <sup>9</sup> /л	1,5 [1,0; 1,8]	1,6 [1,2; 1,9]	0,342
CD 8+, %	24,0 [22,0; 25,5]	29,0 [25,0; 30,0]	<0,001
CD 8+, *10 <sup>9</sup> /л	1,1 [0,7; 1,5]	1,5 [1,0; 1,7]	0,044
CD 4 / CD 8	1,2 [1,0; 1,3]	1,0 [0,9; 1,1]	<0,001
CD 16+, %	25,0 [22,0; 28,5]	24,0 [20,5; 26,0]	0,048
CD 16+, *10 <sup>9</sup> /л	1,2 [1,0; 1,6]	1,1 [0,9; 1,4]	0,211
CD 22+, %	21,0 [19,0; 23,0]	21,0 [19,0; 23,0]	0,711

## Продовження таблиці 3.2.1

CD 22+, *10 <sup>9</sup> /л	1,1 [0,7; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	0,505
Ig A, г/л	0,4 [0,3; 0,4]	0,4 [0,3; 0,5]	0,070
Ig M, г/л	0,7 [0,6; 0,9]	0,7 [0,6; 0,8]	0,158
Ig G, г/л	8,0 [7,3; 8,3]	8,1 [7,3; 8,6]	0,232

Примітка: р – достовірність відмінностей між показниками 1 та 2 групи;

При аналізі показників таблиці 3.2.1 встановлено, що абсолютний вміст лімфоцитів, абсолютний та відносний вміст CD 3+ та CD 22+ клітин, а також показники абсолютного вмісту CD 4+ та CD 16+ лімфоцитів і медіанні показники рівнів імуноглобулінів класів А, М, G не мали достовірних розбіжностей в дітей груп порівняння. Натомість середні показники відносного вмісту CD4+ клітин в дітей 2 групи були достовірно вищими за відповідний показник дітей 1 групи (р = 0,041). Також у хворих 2 групи було зафіксовано достовірно вищі, ніж в хворих 1 групи медіанні показники відносного та абсолютного вмісту CD8+ Т-лімфоцитів у дебюті захворювання (р < 0,001, р = 0,044). Показник ІРІ дітей інфікованих герпесвірусами, був достовірно нижче, ніж у неінфікованих (р < 0,001).

З боку відносного вмісту CD 16+ Т-лімфоцитів відмічався достовірно нижчий їх рівень в дітей 2 групи відносно 1 групи (р = 0,048).

## Таблиця 3.2.2

**Показники імунної відповіді дітей груп порівняння у період ранньої реконвалесценції, Me [LQ; UQ]**

Показник (%, абс *10 <sup>9</sup> /л)	1гр (n = 33)	2 гр (n = 71)	р
Лімфоцити, абс.	3,5 [2,9; 3,9]	3,6 [3,0; 4,2]	0,318
CD 3+, %	63,0 [59,0; 66,0]	64,0 [60,0; 66,0]	0,447
CD 3+, *10 <sup>9</sup> /л	2,1 [1,7; 2,5]	2,2 [1,9; 2,8]	0,124
CD 4+, %	40,0 [37,0; 42,0]	38,0 [36,0; 40,0]	0,038
CD 4+, *10 <sup>9</sup> /л	1,2 [1,1; 1,5]	1,3 [1,1; 1,5]	0,518
CD 8+, %	29,0 [27,0; 32,0]	33,0 [31,0; 35,0]	<0,001
CD 8+, *10 <sup>9</sup> /л	0,9 [0,8; 1,1]	1,1 [0,9; 1,4]	0,002
CD 4 / CD 8	1,3 [1,2; 1,4]	1,1 [1,0; 1,2]	<0,001

CD 16+, %	19,0 [17,0; 21,0]	17,0 [16,0; 19,0]	0,001
CD 16+, *10 <sup>9</sup> /л	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 0,7]	0,698
CD 22+, %	33,0 [30,5; 36,5]	28,0 [27,0; 31,0]	<0,001
CD 22+, *10 <sup>9</sup> /л	1,1 [0,9; 1,2]	1,0 [0,8; 1,1]	0,228
Ig A, г/л	0,9 [0,7; 1,0]	0,8 [0,7; 0,9]	0,257
Ig M, г/л	1,9 [1,5; 2,1]	1,2 [1,0; 1,4]	< 0,001
Ig G, г/л	10,3 [9,8; 10,9]	10,4 [9,5; 11,0]	0,811

Примітка: p – достовірність відмінностей між показниками 1 та 2 групи;

Загальна тенденція змін у клітинній та гуморальній ланці імунної відповіді протягом захворювання в обох групах дітей була аналогічною і характеризувалась підвищенням відносного вмісту CD3+, CD4+, CD22+ клітин, рівнів IgA, IgM, IgG та імунорегуляторного індексу на тлі зниження абсолютного вмісту лімфоцитів та відносного рівня CD16+ Т-клітин до періоду ранньої реконвалесценції. Відсутність аналогічної тенденції серед абсолютних показників, імовірно, обумовлено зниженням абсолютного вмісту лімфоцитів до періоду реконвалесценції. Згідно даних таблиці 3.2.2. абсолютний вміст лімфоцитів, абсолютний та відносний вміст CD 3+, а також показники абсолютного вмісту CD 4+, CD 16+ та CD 22+ лімфоцитів і медіанні показники імуноглобулінів класів А та G не мали достовірних розбіжностей у дітей груп порівняння.

Для хворих 2 групи період ранньої реконвалесценції РВІ характеризується нижчим відносним вмістом CD 4+ (p = 0,038), CD 16+ (p < 0,001) та CD22+ (p < 0,001) клітин відносно пацієнтів 1 групи. Також в дітей інфікованих герпесвірусами був достовірно нижчим медіанний показник ІРІ (p < 0,001) на тлі підвищеного абсолютного (p < 0,001) та відносного (p = 0,002) вмісту CD 8+ лімфоцитів.

При аналізі показників гуморальної ланки імунної відповіді у хворих 2 групи зареєстровано достовірно нижчі рівні вмісту IgM (p < 0,001, p < 0,001), що, на нашу думку, може свідчити про затримку активації гуморальної ланки імунної відповіді в цих дітей та бути фактором пролонгації в них клінічної симптоматики РВІ.

З метою встановлення впливу вірусів групи герпес на вміст інтерлейкінів крові, дітей хворих на РВІ, у гострий період захворювання та у період ранньої реконвалесценції, нами було проведено визначення концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, та ФНП- $\alpha$  сироватки крові хворих.

Таблиця 3.2.3

**Показники вмісту інтерлейкінів крові дітей груп порівняння у гострий період захворювання, Ме [LQ; UQ]**

Показник	1 гр (n = 33)	2 гр (n = 71)	p
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	21,1 [18,5; 24,6]	18,1 [15,7; 19,9]	<0,001
ІЛ-4, пг/мл	4,9 [3,9; 6,2]	8,1 [7,0; 9,0]	<0,001
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	6,3 [5,7; 7,1]	10,1 [9,0; 11,5]	<0,001

Примітка: p – достовірність відмінностей між показниками 1 та 2 групи;

Гострий період РВІ в дітей 2 групи характеризувався достовірно нижчим вмістом ІЛ-1 $\beta$  (p < 0,001), на тлі достовірно вищих рівнів ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$  відносно хворих 1 групи (p < 0,001).

Таблиця 3.2.4

**Показники вмісту інтерлейкінів крові дітей груп порівняння у період ранньої реконвалесценції Ме [LQ; UQ]**

Показник	1 гр (n = 33)	2 гр (n = 71)	p
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	8,0 [7,3; 9,5]	8,5 [6,9; 10,1]	1,000
ІЛ-4, пг/мл	12,6 [11,4; 13,9]	15,7 [14,4; 17,2]	<0,001
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	4,9 [4,0; 5,3]	7,2 [6,3; 8,4]	<0,001

Примітка: p – достовірність відмінностей між показниками 1 та 2 групи;

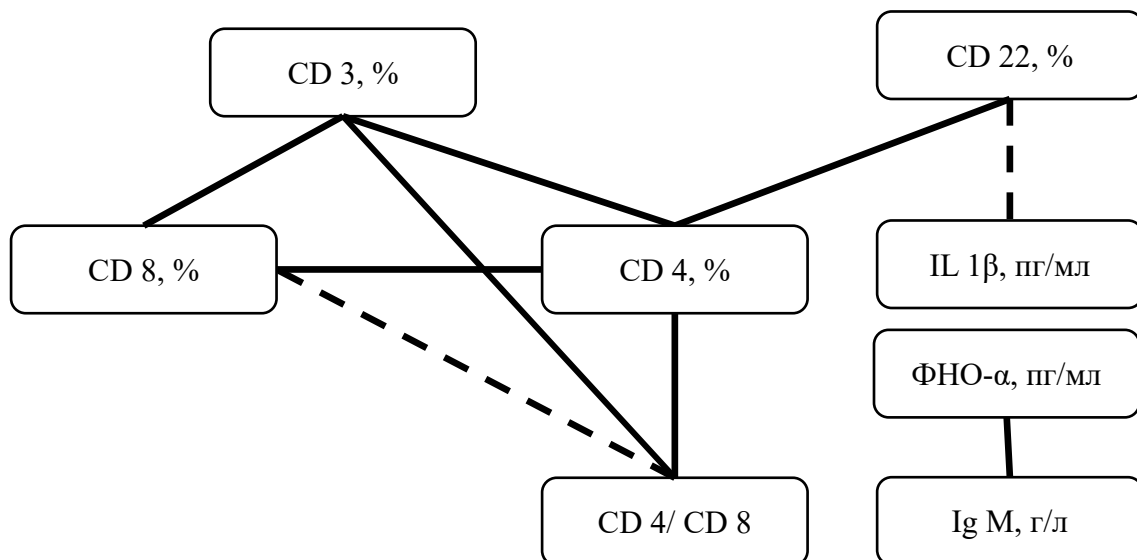
Період реконвалесценції в дітей 2 групи характеризувався зберіганням достовірно підвищеного вмісту ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$  відносно хворих 1 групи (p < 0,001). Між показниками середнього вмісту ІЛ-1 $\beta$  достовірних відмінностей не було (p = 1,000) [162, 167].



Таким чином, особливості імунної відповіді хворих інфікованих герпесвірусами, мабуть, обумовлюють більш тривале збереження симптомів РВІ в цілому [69, 96, 98].

### 3.3 Кореляційні матриці показників імунної відповіді дітей з моно-РВІ та РВІ+ЛГВІ

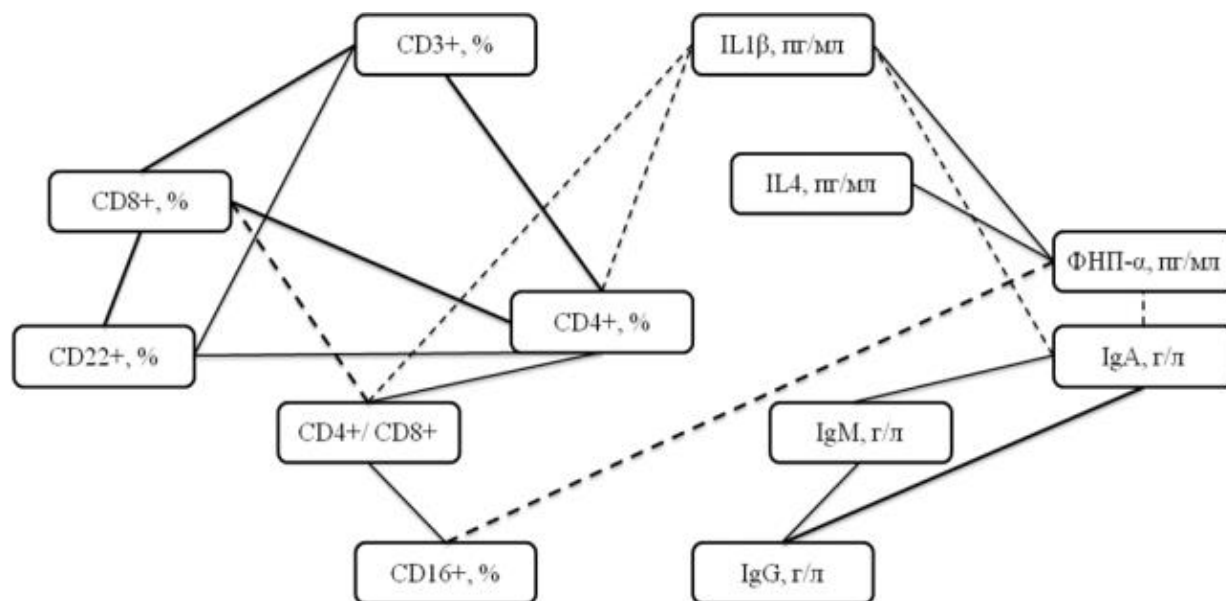
Відмінності, встановлені вище свідчать про наявність розбіжностей в імунній реакції хворих порівнюваних груп, що стало підґрунтям для проведення кореляційного аналізу між імунними показниками. Були визначені кореляційні зв'язки імунних показників, їх характер і сила, що відображає адекватність імунної відповіді хворих на різних етапах захворювання [27, 30]. До кореляційних структур включено лише достовірні зв'язки.



**Рис. 3.3.1 – Матриця кореляційних зв'язків показників імунної відповіді дітей не інфікованих ГВ у гострий період РВІ (n = 33)**

Як видно з рис. 3.3.1 у кореляційній структурі хворих з моно-РВІ показники відносного вмісту CD4+ клітин, прямо сильно корелювали із відносним рівнем CD3+ Т-лімфоцитів ( $Rho = 0,772$ ,  $p < 0,001$ ), також були виявлені прямі зв'язки середньої сили із показниками вмісту CD8+, CD22+ клітинами та показниками ІРІ (CD4+/CD8+) ( $Rho = 0,575$ , ( $p < 0,001$ ),  $Rho = 0,380$ , ( $p = 0,029$ ) та  $Rho = 0,560$  ( $p = 0,001$ )). Окрім цього, було виявлено пряму середньої сили кореляцію між показниками відносної кількості CD3+ Т-лімфоцитів із відносним вмістом CD8+ ( $Rho = 0,371$ ,  $p = 0,033$ ) та

IPI ( $Rho = 0,512$ ,  $p = 0,002$ ). Середньої сили пряма кореляція була отримана із відносною кількістю CD8+ ( $Rho = 0,371$ ,  $p = 0,033$ ) та імунним індексом ( $Rho = 0,512$ ,  $p = 0,002$ ). Середньої сили зворотно корелювали відносна кількість CD22+ Т-лімфоцитів та концентрація ІЛ-1 $\beta$  ( $Rho = -0,466$ , ( $p = 0,007$ )). Показники ФНП- $\alpha$  достовірно прямо середньої сили корелювали із вмістом Іg М:  $Rho = 0,386$ , ( $p = 0,029$ ).

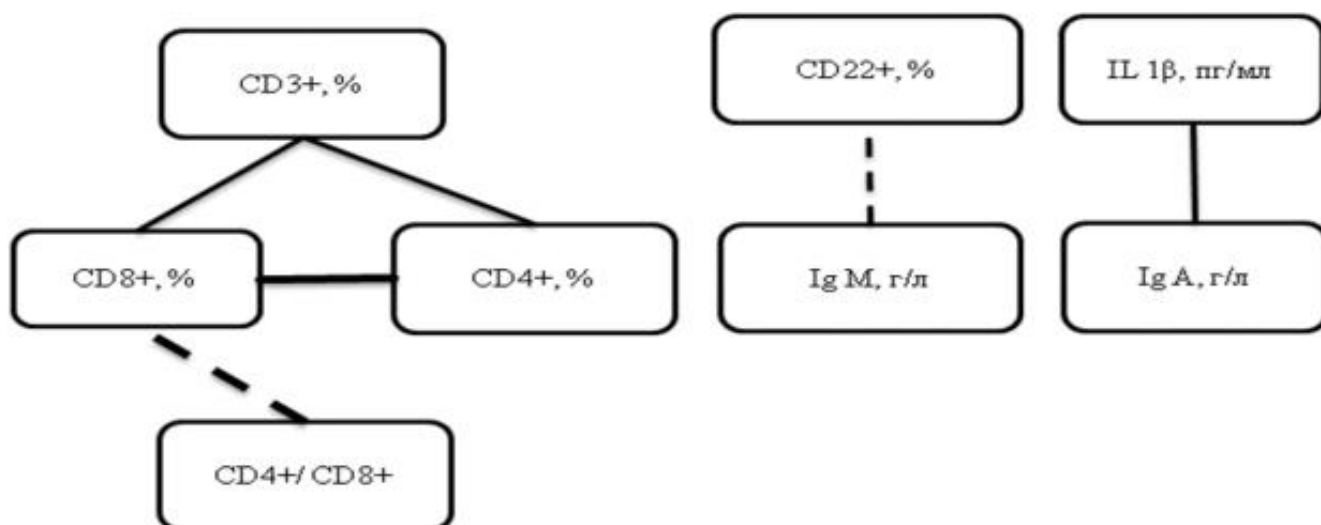


**Рис. 3.3.2 – Матриця кореляційних зв'язків показників імунної відповіді дітей інфікованих ГВ у гострий період РВІ (n = 71)**

У хворих в яких РВІ перебігала на тлі інфікування вірусами групи герпес (рис. 3.3.2), відносний вміст CD4+ Т-лімфоцитів, позитивно середньої сили корелював із кількістю CD3+ та CD8+ Т-лімфоцитів, відповідно:  $Rho = 0,409$  ( $p < 0,001$ ),  $Rho = 0,413$ , ( $p < 0,001$ ); слабкої сили пряма кореляція визначалася між показником імунного індексу та рівнем CD22+ клітин відповідно  $Rho = 0,280$  ( $p = 0,020$ ) та  $Rho = 0,245$  ( $p = 0,042$ ); зворотний слабкий зв'язок був отриманий щодо вмісту ІЛ-1 $\beta$  ( $Rho = -0,252$ ,  $p = 0,038$ ). Окрім цього прямий слабкої сили кореляційний зв'язок було виділено між показником відносної кількості CD3+ лімфоцитів та відносним вмістом CD22+ клітин ( $Rho = 0,283$ ,  $p = 0,018$ ). Сильну зворотну кореляцію було виявлено між відносною кількістю CD8+ клітин та імунним індексом ( $Rho = -0,634$ ,  $p < 0,001$ ) при цьому CD8+ лімфоцити знаходились у прямому

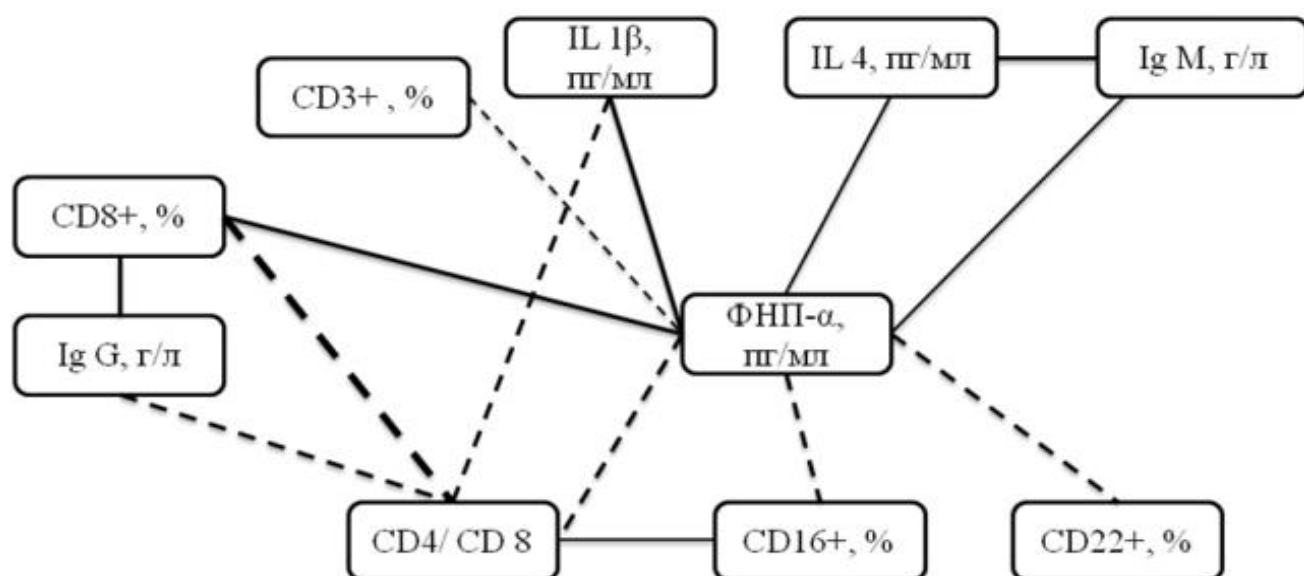
середньої сили зв'язку із відносною кількістю CD22+ клітин ( $Rho = 0,334$ ,  $p = 0,005$ ). Відносна кількість CD16+ клітин достовірно зворотно середньої сили корелювала із концентрацією ФНП- $\alpha$  ( $Rho = -0,412$ ,  $p < 0,001$ ). Інші прямі та зворотні кореляційні зв'язки які вказані на малюнку були слабкими та їх  $Rho$  знаходились у межах від 0 до 0,3 (0 до -0,3). Таким чином при проведенні аналізу кореляційних структур, було виділено системоутворюючий показник, тобто той, що утворює найбільшу кількість зв'язків з іншими ознаками. В обох групах, у гострий період захворювання, таким показником став відносний вміст CD4+ Т-лімфоцитів, але характер та сила зв'язків між показниками, з якими утворено кореляції, у неінфікованих і інфікованих дітей різняться.

У період ранньої реконвалесценції в дітей із моно-РВІ (Рис. 3.3.3) системоутворюючим показником було визначено відносний вміст CD8+ Т-лімфоцитів, який утворює прямі середньої сили кореляційні зв'язки між відносною кількістю CD 3+ клітинами та тісний прямий зв'язок з показником CD4+ Т-лімфоцитів (відповідно:  $Rho = 0,377$  ( $p = 0,044$ ),  $Rho = 0,707$ , ( $p < 0,001$ )). Зворотна середньої сили кореляція була отримана між відносною кількістю CD8+ Т-лімфоцитів та імунним індексом (CD4+/CD8+):  $Rho = -0,687$  ( $p < 0,001$ ). Окрім цього прямі середньої сили кореляції було виявлено між показником CD3+ та CD4+ Т-клітинами:  $Rho = 0,613$  ( $p < 0,001$ ) та концентрацією ІЛ-1 $\beta$  і вмістом ІгА:  $Rho = 0,443$  ( $p = 0,014$ ).



**Рис. 3.3.3 – Матриця кореляцій показників імунної відповіді дітей не інфікованих ГВ в період реконвалесценції РВІ (n = 33)**

У кореляційній структурі пацієнтів другої групи у період ранньої реконвалесценції системоутворюючим показником виділено концентрацію ФНП- $\alpha$  (Рис. 3.3.4). При аналізі зв'язків показника концентрації ФНП- $\alpha$  було отримано прямий середньої сили зв'язок із відносною кількістю CD8+ Т-лімфоцитів та вмістом ІЛ-1 $\beta$ , відповідно:  $Rho = 0,328$ , ( $p = 0,007$ ),  $Rho = 0,392$ , ( $p = 0,001$ ). Також ФНП- $\alpha$  знаходився у прямому слабкому зв'язку із Іг М та ІЛ-4 відповідно:  $Rho = 0,250$  ( $p = 0,039$ ), та  $Rho = 0,279$ , ( $p = 0,021$ ). Зворотні зв'язки середньої та слабкої сили концентрації ФНП- $\alpha$  було визначено з відносним вмістом CD3+, CD16+, CD22+ Т-лімфоцитів та показником імунорегуляторного індексу відповідно:  $Rho = -0,247$  ( $p = 0,044$ ),  $Rho = -0,354$  ( $p = 0,003$ ),  $Rho = -0,291$  ( $p = 0,017$ ),  $Rho = -0,445$  ( $p < 0,001$ ). Окремої уваги заслуговують кореляційні зв'язки показника CD8+, не дивлячись на невелику їх кількість вони характеризуються достатньо тісними зв'язками за силою. Так показник відносної кількості CD8+ клітин, сильно зворотно корелював із імунним індексом  $Rho = -0,763$ , ( $p < 0,001$ ); прямий зв'язок середньої сили було отримано із вмістом Іг G  $Rho = 0,420$  ( $p < 0,001$ ). В той же час імунний індекс достовірно прямо корелював із відносною кількістю CD16+ клітин  $Rho = 0,286$ , ( $p = 0,019$ ); зворотний середньої сили зв'язок було визначено із ІЛ-1 $\beta$  та Іг G, відповідно:  $Rho = -0,320$  ( $p = 0,008$ ), та  $Rho = -0,458$  ( $p < 0,001$ ). Концентрація ІЛ-4 достовірно прямо середньої сили корелювала із Іг М:  $Rho = 0,389$  ( $p = 0,001$ ).



**Рис. 3.3.4 – Матриця кореляцій показників імунної відповіді дітей інфікованих ГВ у період ранньої реконвалесценції РВІ (n = 71)**

Згідно матриць кореляцій в дітей неінфікованих та інфікованих герпесвірусами у гострий період РВІ системоутворюючим показником в обох випадках став вміст CD4+ Т-лімфоцитів, що вірогідно, обумовлено активацією клітинної ланки імунної відповіді у гострий період захворювання. А у період ранньої реконвалесценції у порівнюваних групах було виділено різні системоутворюючі фактори. В дітей з моно-РВІ ним став відносний вміст CD8+ Т-лімфоцитів, а в дітей інфікованих ГВ як системоутворюючий показник було виділено показник концентрації ФНП- $\alpha$ . Отримані дані вказують, що латентна герпесвірусна інфекція змінює характер імунної відповіді дітей хворих на ротавірусну інфекцію, що, вірогідно впливатиме і на клінічну картину та тривалість хвороби, що є підставою для подальшого вивчення цього питання, з метою пошуку шляхів корекції імунної відповіді цих хворих [160].

### **Висновки за розділом 3:**

1. До клінічних особливостей перебігу РВІ в дітей інфікованих вірусами групи герпес, на відміну від дітей, що не мають фонового інфікування, відносяться: нижчі цифри температурної реакції ( $p < 0,001$ ), менша кратність блювання ( $p < 0,001$ ) у дебюті захворювання та більша тривалість збереження лихоманки ( $p < 0,001$ ), діареї ( $p < 0,001$ ) та катарального синдрому ( $p = 0,003$ ).

2. В дітей з фоновим інфікуванням герпесвірусами у периферичній крові протягом всього захворювання визначається достовірно вищий вміст гемоглобіну (ГП  $p = 0,042$ , ПР  $p = 0,025$ ) та моноцитів (ГП  $p < 0,001$ , ПР  $p < 0,001$ ), при цьому у гострий період фіксуються достовірно вищі показники п/я нейтрофілів ( $p = 0,019$ ) та еозинофілів ( $p = 0,003$ ). Підвищені рівні моноцитів, еозинофілів та п/я нейтрофілів у гострий період в дітей 2 групи є проявом більш вираженої активації вродженої ланки імунної відповіді.

3. При аналізі клітинної ланки імунної відповіді встановлено, що в дітей з фоновим інфікуванням герпесвірусами, на відміну від хворих з моно-РВІ, гострий період захворювання характеризувався вищим вмістом CD 4+(%) Т-клітин ( $p = 0,041$ ), але який значно повільніше зростав протягом хвороби і був достовірно нижчим за вміст CD 4+(%) клітин хворих неінфікованих герпесвірусами у період

ранньої реконвалесценції ( $p = 0,038$ ). Також в хворих з РВІ+лГВІ протягом всього захворювання зберігається підвищений вміст CD 8+(%, абс) ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,044$ ) на тлі зниженого відносного вмісту CD 16+ Т-клітин ( $p = 0,048$ ) та показників ІРІ ( $p < 0,001$ ).

4. Аналіз вмісту цитокинів у крові пацієнтів протягом хвороби свідчать про те, що, в дітей інфікованих ГВ, РВІ перебігає на тлі дисбалансу прозапальних і протизапальних цитокинів, що може свідчити про порушення перемикання активованих Т-лімфоцитів з Th1-клітин, які контролюють розвиток клітинно-опосередкованих механізмів імунного захисту, на Th2-хелпери, що активують гуморальну ланку імунної відповіді. Про затримку активації гуморальної ланки, з нашої точки зору, свідчать й нижчі рівні CD 22+(%) клітин і Ig M в дітей інфікованих ГВ у період ранньої реконвалесценції.

5. У гострий період захворювання в дітей з моно-РВІ та РВІ+лГВІ системоутворюючим показником імунної відповіді є вміст CD4+ Т-лімфоцитів, що, вірогідно, обумовлено активацією клітинної ланки імунної відповіді у дебюті захворювання.

6. У період реконвалесценції в дітей з моно-РВІ та в дітей з РВІ+лГВІ виділено різні системоутворюючі показники. Для пацієнтів з моно-РВІ – CD8+ лімфоцити, а для хворих з РВІ+лГВІ- ФНП- $\alpha$ , що свідчить про відмінність патогенетичних механізмів розвитку захворювання у групах порівняння.

7. Різна архітектоніка кореляційних зв'язків у групах порівняння свідчить, що герпесвіруси змінюють характер імунної відповіді дітей хворих на ротавірусну інфекцію, що є, на наш погляд, основою для розробки математичної моделі прогнозування наявності в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит латентної герпесвірусної інфекції.

#### **Дані розділу 3 висвітлено у наступних публікаціях:**

1. Slierpchenko MY, Kuznetsov SV. Clinical and immunological features of Rotavirus gastroenteritis in children Infected with herpes viruses. World Science. 2019; 12(52):20-24. doi:10.31435/rsglobal\_ws/30122019/6826

2. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Вплив герпесвірусної інфекції на показники імунної відповіді дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит. Інфекційні хвороби. 2021;(2):58-64. doi: 10.11603/1681-2727.2021.2.12166.

3. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Клінічні особливості поєднаної ротавірусної та герпесвірусної інфекції у дітей. В: Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ; 2018 Трав 27; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2018. с. 65.

4. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Кореляційні зв'язки інтерлейкінів крові в дітей з ротавірусною інфекцією на тлі інфікування вірусами групи герпес. В: Наука, освіта та виробництво. Збірник матеріалів II Всеукраїнської мультидисциплінарної науково-практичної інтернет-конференції; 2021 Трав 12; Полтава, Україна. Київ; 2021. с. 122 – 4.

5. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Клініко-епідеміологічні особливості ротавірусної інфекції у дітей Харківського регіону. В: Актуальні проблеми парентеральних інфекцій. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету; 2018 Трав 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2018. с. 104-5.

6. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Клінічна характеристика та динаміка змін імунних параметрів в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит протягом захворювання. В: Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень: матеріали IV Міжнародної наукової конференції; 2022 Жовт 7; Суми, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2022. Т. 38. с. 124-5.

## РОЗДІЛ 4

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ РІЗНИХ ВІРУСІВ ГРУПИ  
ГЕРПЕС НА КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ТА ІМУННІ ПАРАМЕТРИ  
РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

4.1 Порівняльна характеристика впливу різних вірусів групи герпес (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6 типу) на клініко-параклінічні параметри ротавірусної інфекції

З метою визначення відмінностей впливу різних герпесвірусів на клініко-параклінічні показники РВІ в дітей, другу групу хворих було розподілено на 3 підгрупи залежно від типу вірусів групи герпес, яким була інфікована дитини. До 2А підгрупи включено 17 дітей в яких РВІ перебігала на тлі інфікування ЦМВ, до 2В підгрупи увійшло 23 пацієнти інфіковані ЕБВ, у 2С – 31 дитину з супутнім інфікуванням ВГЛ-6 типу. В якості контролю використовувались клініко-параклінічні показники дітей не інфікованих герпесвірусами ( 1група). Враховуючи кількість порівнянь нами було застосовано поправку Банфероні. Встановлений рівень достовірності «р» було поділено на кількість порівнянь (1 та 2, 1 та 3, 1 та 4, 2 та 3, 2 та 4, 3 та 4 групи — 6 порівнянь =  $0,05/6 = 0,008$ ). Тому в даному розділі значення р вище 0,008, значення вважаються недостовірними.

*Таблиця 4.1.1*

**Розподіл обстежених пацієнтів за віком Me [LQ; UQ]**

Показник	1гр (моно- РВІ) (n=33)	2А (ЦМВ) (n=17)	2В (ЕБВ) (n=23)	2С (ВГЛ6) (n=31)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>1-4</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>2-4</sub>	p <sub>3-4</sub>
Вік, міс.	23,0 [19,0; 26,0]	24,0 [20,5; 32,5]	28,0 [23,0; 31,0]	24,0 [15,0; 31,0]	0,257	0,060	0,866	0,685	0,341	0,240

**Примітка:**

p<sub>1-2</sub> – між показниками хворих 1 гр. та 2А підгрупи

p<sub>1-3</sub> – між показниками хворих 1 гр. та 2В підгрупи;

p<sub>1-4</sub> – між показниками хворих 1 гр. та 2С підгрупи;



$p_{2-3}$  – між показниками хворих 2А та 2В підгруп;

$p_{2-4}$  – між показниками хворих 2А та 2С підгруп;

$p_{3-4}$  – між показниками хворих 2В та 2С підгруп;

При аналізі показників таблиці 4.1.1 встановлено, що вік пацієнтів достовірно не відрізнявся між групами порівняння. Так вік пацієнтів підгруп 2А, 2В, 2С достовірно не різнився із 1 групою, відповідно ( $p_{1-2} = 0,257$ ,  $p_{1-3} = 0,060$ ,  $p_{1-4} = 0,866$ ). Також при порівнянні віку пацієнтів, що входили до різних підгруп 2 групи не було виявлено достовірних розбіжностей ( $p_{2-3} = 0,685$ ,  $p_{2-4} = 0,341$ ,  $p_{3-4} = 0,240$ ).

Таблиця 4.1.2

#### Розподіл обстежених пацієнтів за статтю та важкістю захворювання абс. (%)

Показник		1гр (моно- РВІ) (n=33)	2А (ЦМВ) (n=17)	2В (ЕБВ) (n=23)	2С (ВГЛ6) (n=31)	$\chi^2$	p
Стать	Дівчатка	15 (45,5)	11 (64,7)	14 (60,9)	16 (51,6)	2,261	0,520
	Хлопчики	18 (54,5)	6 (35,3)	9 (39,1)	15 (48,4)		
Важкість	Середня	15 (45,5)	11 (64,7)	12 (52,2)	16 (51,6)	1,668	0,644
	Важка	18 (54,5)	6 (35,3)	11 (47,8)	15 (48,4)		

Розподіл обстежених пацієнтів за статтю та важкістю визначив, що усі групи співставні між собою (Табл. 4.1.2).

Наступним кроком нами було проаналізовано клінічні прояви РВІ в дітей, залежно від інфікування різними вірусами групи герпес.

Таблиця 4.1.3

#### Показники клінічних проявів РВІ в дітей груп порівняння, Ме [LQ; UQ]

Показник	1гр (моно- РВІ) (n=33)	2А (ЦМВ) (n=17)	2В (ЕБВ) (n=23)	2С (ВГЛ6) (n=31)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{1-4}$	$p_{2-3}$	$p_{2-4}$	$p_{3-4}$
Термін виникнення лихоманки, діб	1,0 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;2,0]	0,134	0,595	0,959	0,343	0,148	0,587

Продовження таблиці 4.1.3

Максимальна температура, °С	38,9 [38,8; 39,2]	38,6 [38,3; 39,0]	38,5 [38,4; 38,7]	38,7 [38,5; 38,8]	0,004	<0,001	<0,001	0,794	0,703	0,213
Тривалість лихоманки, діб	4,0 [3,0; 4,5]	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [6,0; 7,0]	6,0 [4,5; 6,5]	<0,001	<0,001	<0,001	0,021	0,479	0,057
Термін виникнення катаральних явищ, доба <sup>o</sup>	1,0 [1,0;1,0]	1,0 [1,0;1,0]	1,0 [1,0;1,0]	1,0 [1,0;1,0]	0,074	0,404	0,332	0,089	0,067	1,000
Тривалість катарального синдрому, діб <sup>o</sup>	3,0 [3,0;4,0]	4,0 [3,0;4,0]	4,0 [3,0;4,0]	4,0 [3,0;4,0]	0,234	0,012	0,004	0,479	0,377	0,863
Термін виникнення блювоти, діб	2,0 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;2,0]	0,874	0,820	0,267	0,828	0,363	0,519
Мах кратності блювоти разів/добу	4,0 [3,0;5,0]	2,0 [2,0;3,5]	3,0 [2,0;3,0]	3,0 [2,0;4,0]	0,009	0,002	0,019	1,000	0,359	0,297
Тривалість блювоти, діб	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;1,0]	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;2,0]	0,099	0,585	0,932	0,327	0,148	0,593
Термін виникнення діарейного синдрому, діб	2,0 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;2,0]	0,209	0,834	0,450	0,342	0,103	0,402
Кратність діареї разів/доба	5,0 [4,5;6,0]	5,0 [4,5;6,0]	5,0 [5,0;6,0]	6,0 [4,0;7,0]	0,717	0,699	0,560	0,469	0,415	0,809
Тривалість діареї, діб	3,0 [3,0;4,0]	5,0 [4,0;6,0]	5,0 [4,0;5,0]	5,0 [4,0;5,0]	<0,001	<0,001	<0,001	0,214	0,544	0,512

Примітка:

р<sub>1-2</sub> – між показниками хворих 1 гр. та 2А підгрупи

р<sub>1-3</sub> – між показниками хворих 1 гр. та 2В підгрупи;

р<sub>1-4</sub> – між показниками хворих 1 гр. та 2С підгрупи;

р<sub>2-3</sub> – між показниками хворих 2А та 2В підгруп;

р<sub>2-4</sub> – між показниками хворих 2А та 2С підгруп;

р<sub>3-4</sub> – між показниками хворих 2В та 2С підгруп;

Згідно даних таблиці 4.1.3 між показниками терміну виникнення лихоманки, катаральних явищ, блювоти та діареї, а також тривалості блювоти і кратності діареї достовірних відмінностей серед груп порівняння не встановлено.

При аналізі температурної реакції пацієнтів, у хворих 2А, 2В та 2С підгруп максимальні цифри температурної реакції ( $p_{1-2} = 0,004$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{1-4} < 0,001$ ) були достовірно нижчими відносно аналогічних показників пацієнтів 1 групи. При цьому тривалість збереження лихоманки в них була достовірно довшою ( $p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,001$ ) у порівнянні з хворими 1 групи.

При оцінці показників катарального синдрому, виявлено, що його тривалість протягом захворювання була довшою в дітей з 2С підгрупи відносно показників дітей неінфікованих герпесвірусами ( $p_{1-4} = 0,004$ ) [161].

Дані, отримані при аналізі показників симптому блювання, показали, що лише у пацієнтів 2В підгрупи достовірно нижчою була кратність блювання відносно аналогічного показника пацієнтів 1 групи ( $p_{1-3} = 0,002$ ). При цьому показники терміну виникнення та тривалості блювання не мали достовірних розбіжностей між групами порівняння.

Діарейний синдром маніфестував у всіх пацієнтів на 1-2 добу захворювання, показники кратності дефікації у неінфікованих та інфікованих різними герпесвірусами не мали відмінностей. В той же час тривалість діареї у хворих 2А, 2В та 2С підгруп була достовірно довшою порівняно з показниками дітей неінфікованих герпесвірусами ( $p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,001$ ).

Отже дані отримані при оцінці клінічних проявів хворих свідчать, що в дітей з 2С підгрупи довше зберігались катаральні прояви відносно показників дітей 1 групи ( $p_{1-4} = 0,004$ ). А в дітей інфікованих ЕБВ (2В підгрупа) кратність блювання була достовірно меншою порівняно з показниками дітей 1 групи ( $p_{1-3} = 0,002$ ) [170].

**Показники клінічного аналізу крові хворих груп порівняння у гострій період РВІ,Ме [LQ; UQ]**

Показник	1гр (моно- РВІ) (n=33)	2А (ЦМВ) (n=17)	2В (ЕБВ) (n=23)	2С (ВГЛ6) (n=31)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>1-4</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>2-4</sub>	p <sub>3-4</sub>
Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	4,0 [3,9; 4,2]	4,1 [4,0; 4,3]	4,0 [3,9; 4,3]	3,9 [3,7; 4,2]	0,240	0,725	0,189	0,186	0,032	0,235
Гемоглобін, г/л	112,0 [108,5; 120,0]	118,0 [114,0; 120,5]	119,0 [116,0; 122,0]	116,0 [112,0; 120,0]	0,098	0,013	0,721	0,404	0,376	0,123
Лейкоцити, *10 <sup>9</sup> /л	9,1 [7,5; 10,5]	7,3 [4,6; 8,7]	8,9 [6,2; 10,2]	9,2 [7,6; 10,2]	0,008	0,368	0,471	0,762	0,011	0,618
П/я нейтрофіли, %	2,0 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	2,0 [2,0;3,0]	2,0 [2,0;2,0]	0,935	0,002	0,003	0,065	0,100	0,123
С/я нейтрофіли, %	32,0 [32,0; 41,0]	36,0 [24,0; 48,5]	34,0 [25,0; 40,0]	36,0 [28,0; 40,0]	0,806	0,953	0,641	0,472	0,771	0,457
Еозинофіли, %	1,0 [1,0;1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,078	0,033	0,793	0,002	0,476	0,741
Лімфоцити, %	63,0 [53,0; 70,0]	59,0 [43,5; 68,0]	58,0 [54,0; 67,0]	57,0 [52,0; 64,0]	0,460	0,443	0,880	0,082	0,497	0,327
Моноцити, %	2,0 [2,0;3,0]	4,0 [2,5;4,5]	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,002	<0,001	<0,001	0,865	0,364	0,184
Базофіли, %	0,0 [0,0; 0,25]	0,0 [0,0; 0,13]	0,0 [0,0; 0,5]	0,0 [0,0; 0,0]	0,795	0,600	0,880	0,551	0,898	0,447
ШЗЕ, мм/год	9,0 [6,0;13,0]	8,0 [5,5; 14,5]	9,0 [7,0; 12,0]	10,0 [8,0; 13,0]	0,894	0,821	1,000	0,220	0,284	0,157

Примітка:

p<sub>1-2</sub> – між показниками 1 гр. та 2А підгрупи

p<sub>1-3</sub> – між показниками хворих 1 гр. та 2В підгрупи;

p<sub>1-4</sub> – між показниками хворих 1 гр. та 2С підгрупи;

$p_{2-3}$  – між показниками хворих 2А та 2В підгруп;

$p_{2-4}$  – між показниками хворих 2А та 2С підгруп;

$p_{3-4}$  – між показниками хворих 2В та 2С підгруп;

При аналізі показників клінічного аналізу крові у гострий період захворювання між медіанними значеннями еритроцитів, гемоглобіну, с\я нейтрофілів, лімфоцитів, базофілів та ШЗЕ не встановлено достовірних відмінностей.

Згідно таблиці 4.1.4 достовірно нижчий вміст лейкоцитів у гострий період захворювання встановлено в дітей 2А підгрупи відносно рівня лейкоцитів дітей неінфікованих герпесвірусами (1 групи) ( $p_{1-2} = 0,008$ ). В дітей 2В та 2С підгруп достовірно вищі були показники п\я нейтрофілів порівняно з 1 групою ( $p_{1-3} = 0,002$ ,  $p_{1-4} = 0,003$ ). В той час як у пацієнтів, 2А підгрупи рівні п\я нейтрофілів вірогідно не відрізнялися від показників хворих 1 групи. У пацієнтів 2В підгрупи, виявлено достовірно вищий вміст еозинофілів порівняно з дітьми 2А підгрупи ( $p_{2-3} = 0,002$ ).

У гострий період захворювання у пацієнтів з фоновим інфікуванням різними вірусами групи герпес зберігалися підвищені показники відносного вмісту моноцитів порівняно з дітьми неінфікованими ГВ ( $p_{1-2} = 0,002$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{1-4} < 0,001$ ).

Таким чином у гострому періоді захворювання найбільший вплив на рівень лейкоцитів чинить ЦМВ. На вміст п\я нейтрофілів однаково впливали ЕБВ та ВГЛ. Також у дітей інфікованих ЕБВ був достовірно вищий вміст еозинофілів порівняно з дітьми інфікованими ЦМВ. При цьому відносний вміст моноцитів, був однаково підвищеним в усіх дітей інфікованих вірусами групи герпес. Отримані дані свідчать, що найбільші відмінності мають місце у хворих з латентною ЕБВ інфекцією [95, 97].

У гострий період захворювання ми також оцінили вміст кетонових тіл сечі в дітей груп порівняння. Для хворих інфікованих ЦМВ медіанний вміст склав 4,0 [2,0; 4,0] (15,0 [4,0;10,0] ммоль/л), для ЕБВ – 2,0 [1,0; 4,0] (10,0 [4,0;15,0] ммоль/л), а для ВГЛ-6 типу – 3,0[1,0; 4,0] (10,0 [2,0;15,0] ммоль/л), достовірних відмінностей між підгрупами 2 групи та з показниками моно-РВІ зафіксовано не було ( $p_{1-2} = 0,368$ ,  $p_{1-3} = 0,466$ ,  $p_{1-4} = 0,536$ ,  $p_{2-3} = 0,105$ ,  $p_{2-4} = 0,135$ ,  $p_{3-4} = 0,117$ ).

**Показники клінічного аналізу крові хворих груп порівняння у період  
реконвалесценції РВІ, Ме [LQ; UQ]**

Показник	1гр (моно- РВІ) (n=33)	2А (ЦМВ) (n=17)	2В (ЕБВ) (n=23)	2С (ВГЛ6) (n=31)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>1-4</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>2-4</sub>	p <sub>3-4</sub>
Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	4,5 [4,2;4,8]	4,4 [4,2;4,7]	4,3 [4,1;4,5]	4,3 [4,1;4,5]	0,466	0,088	0,151	0,432	0,566	0,235
Гемоглобін, г/л	120,0 [116,0; 123, 5]	123,0 [119,0; 126,0]	122,0 [120,0;1 25,0]	125,0 [121,0;12 6,0]	0,207	0,198	0,015	0,650	0,455	0,123
Лейкоцити,* 10 <sup>9</sup> /л	5,6 [5,1;6,4]	5,8 [5,3;7,0]	5,7 [5,2;6,4]	5,4 [4,7;6,0]	0,238	0,861	0,221	0,262	0,058	0,618
П/я нейтрофіли, %	2,0 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	0,490	0,762	0,151	0,370	0,567	0,123
С/я нейтрофіли, %	30,0 [28,0; 34,0]	29,0 [26,5; 31,5]	32,0 [28,0; 35,0]	29,0 [25,0; 34,0]	0,275	0,293	0,400	0,068	0,705	0,457
Еозинофіли, %	2,0 [1,5;2,0]	2,0 [1,0;2,5]	3,0 [2,0;3,0]	2,0 [2,0;2,0]	0,665	0,001	0,501	0,017	0,368	0,741
Лімфоцити, %	63,0 [60,0; 65,0]	62,0 [59,5; 64,0]	58,0 [54,0; 61,0]	61,0 [56,0; 65,0]	0,504	<0,001	0,294	0,007	0,721	0,327
Моноцити, %	3,0 [3,0;4,0]	6,0 [4,5;6,5]	6,0 [5,0;7,0]	5,0 [4,0;6,0]	<0,001	<0,001	<0,001	0,337	0,485	0,038
Базофіли, %	0,0 [0,0; 0,25]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,5]	0,0 [0,0; 0,0]	0,453	0,383	0,539	0,221	0,837	0,117
ШЗЕ, мм/год	8,0 [6,0; 10,5]	8,0 [5,0; 10,0]	8,0 [7,0; 9,0]	8,0 [7,0; 10,0]	0,797	0,854	0,671	0,740	0,481	0,554

Примітка:

p<sub>1-2</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2А підгрупи

p<sub>1-3</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2В підгрупи;

p<sub>1-4</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2С підгрупи;

p<sub>2-3</sub> – між показниками хворих 2А та 2В підгруп;

$p_{2-4}$  – між показниками хворих 2А та 2С підгруп;

$p_{3-4}$  – між показниками хворих 2В та 2С підгруп;

Згідно таблиці 4.1.5. між показниками вмісту еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, п\я нейтрофілів, с\я нейтрофілів, базофілів та ШЗЕ в дітей різних груп, у період ранньої реконвалесценції, достовірних відмінностей встановлено не було.

З боку інших параметрів встановлено, що у хворих 2В підгрупи був найвищий вміст еозинофілів ( $p_{1-3} = 0,001$ ) на тлі найнижчого вмісту лімфоцитів ( $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,007$ ) відносно показників пацієнтів 1 групи та 2А підгрупи. Медіанні показники вмісту моноцитів в період ранньої реконвалесценції були достовірно вищими у хворих з супутнім інфікуванням різними вірусами герпесу, відносно відповідних показників дітей з моно-РВІ ( $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4} < 0,001$  ).

Отже в період ранньої реконвалесценції, з боку показників клінічного аналізу крові, найбільшу кількість змін зафіксовано у хворих інфікованих ЕБВ.

4.2 Імунологічні особливості РВІ в дітей інфікованих різними типами вірусів герпесу (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ6)

Таблиця 4.2.1

**Показники імунної відповіді хворих груп порівняння у гострий період РВІ, Me [LQ; UQ]**

Показник (% абс*10 <sup>9</sup> /л)	1гр (моно-РВІ) (n=33)	2А (ЦМВ) (n=17)	2В (ЕБВ) (n=23)	2С (ВГЛ6) (n=31)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{1-4}$	$p_{2-3}$	$p_{2-4}$	$p_{3-4}$
Лімфоцити, абс.	5,2 [3,4;6,5]	5,4 [4,2;6,3]	5,3 [4,3;6,2]	4,9 [3,9;6,5]	0,774	0,696	0,863	0,978	0,690	0,603
CD 3+, %	59,0 [55,5;66,0]	60,0 [56,0;65,5]	58,0 [56,0;61,0]	62,0 [57,5;67,0]	0,951	0,688	0,142	0,518	0,305	0,039
CD 3+, *10 <sup>9</sup> /л	3,2 [2,2;3,8]	3,3 [2,3;3,8]	3,4 [2,3;4,1]	3,2 [2,4;3,9]	0,759	0,874	0,930	0,989	0,897	0,786
CD 4+, %	28,0 [25,0;32,5]	30,0 [28,0;31,5]	30,0 [28,0;32,0]	30,0 [28,5;34,0]	0,289	0,130	0,043	0,804	0,463	0,697
CD 4+, *10 <sup>9</sup> /л	1,5 [1,0;1,8]	1,4 [1,3;1,8]	1,6 [1,3;1,9]	1,6 [1,1;1,9]	0,660	0,310	0,472	0,795	0,983	0,681

Продовження таблиці 4.2.1

CD 8+, %	24,0 [22,0;25,5]	30,0 [27,5;30,0]	30,0 [25,0;31,0]	26,0 [24,5;30,0]	<0,001	<0,001	0,002	0,740	0,015	0,112
CD 8+, *10 <sup>9</sup> /л	1,1 [0,7;1,5]	1,5 [1,2;1,8]	1,5 [1,1;1,8]	1,4 [0,9;1,7]	0,024	0,058	0,390	0,902	0,276	0,314
CD 4 / C D 8 (IPI)	1,2 [1,0;1,3]	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [0,9;1,1]	1,1 [1,0;1,2]	<0,001	0,001	0,142	0,290	0,005	0,032
CD 16+, %	25,0 [22,0;28,5]	23,0 [21,0;24,5]	21,0 [19,0;24,0]	25,0 [22,5;29,0]	0,054	0,002	0,943	0,148	0,047	0,003
CD 16+, abs.	1,2 [1,0;1,6]	1,1 [0,9;1,4]	1,1 [0,8;1,4]	1,2 [0,9;1,6]	0,373	0,140	0,528	0,702	0,698	0,421
CD 22+, %	21,0 [19,0;23,0]	22,0 [19,5;26,5]	21,0 [19,0;22,0]	21,0 [19,0;27,0]	0,289	0,356	0,435	0,104	0,766	0,187
CD 22+, *10 <sup>9</sup> /л	1,1 [0,7;1,3]	1,1 [1,0;1,3]	1,1 [0,9;1,4]	1,1 [0,8;1,3]	0,264	0,796	0,732	0,404	0,525	0,937
Ig A, г/л	0,4 [0,3;0,4]	0,3 [0,2;0,4]	0,4 [0,3;0,5]	0,5 [0,4;0,6]	0,290	0,500	<0,001	0,136	0,001	0,002
Ig M, г/л	0,7 [0,6;0,9]	0,7 [0,6;0,8]	0,7 [0,6;0,8]	0,6 [0,6;0,7]	0,966	0,260	0,068	0,279	0,061	0,501
Ig G, г/л	8,0 [7,3;8,3]	8,0 [7,1;8,8]	8,2 [7,8;8,6]	8,1 [7,2;8,5]	0,738	0,086	0,494	0,396	0,752	0,471

Примітка:

r<sub>1-2</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2А підгрупи

r<sub>1-3</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2В підгрупи;

r<sub>1-4</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2С підгрупи;

r<sub>2-3</sub> – між показниками хворих 2А та 2В підгруп;

r<sub>2-4</sub> між показниками хворих 2А та 2С підгруп;

r<sub>3-4</sub> між показниками хворих 2В та 2С підгруп;

Згідно даних таблиці 4.2.1 у гострий період захворювання між показниками абсолютного вмісту лімфоцитів, CD 3+ (%), абс), CD 4+ (%), абс), CD 8+ (абс), CD 16+ (абс), CD 22+ (%), абс) Т-клітин, та рівнів IgM та IgG порівнюваних груп достовірних відмінностей не зафіксовано.

Згідно даних табл. 4.2.1 у гострому періоді РВІ у всіх пацієнтів з фоновим інфікуванням герпесвірусами мають місце достовірно вищі показники відносного вмісту CD 8+ Т-лімфоцитів. При цьому в хворих 2С (ВГЛ-6) підгрупи було



встановлено найнижчі показники вмісту CD 8+ (%) клітин, серед пацієнтів підгруп 2 групи. Достовірне зниження показників ІРІ, відносно 1 групи, зафіксовано в дітей 2А (ЦМВ) та 2В (ЕБВ) підгруп ( $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} = 0,001$ ). У хворих 2С (ВГЛ-6) підгрупи серединний рівень ІРІ не лише, значно не відрізнявся від показників пацієнтів 1 групи, а й достовірно превалював над показниками ІРІ дітей з 2А (ЦМВ) підгрупи ( $p_{2-4} = 0,005$ ) [163, 168]. При аналізі показників медіанного значення відносного вмісту CD 16+ лімфоцитів, найнижчі їх рівні зафіксовано у хворих з 2В (ЕБВ) підгрупи, як відносно показників 1 групи ( $p_{1-3} = 0,002$ ) так і 2С (ВГЛ-6) підгрупи ( $p_{3-4} = 0,003$ ).

З боку реагування гуморальної ланки імунної відповіді у хворих інфікованих ВГЛ-6 визначалися найвищі серединні показники вмісту ІgА, що достовірно превалюють над аналогічними показниками дітей з моно-РВІ та хворих з латентною ЦМВ та ЕБВ інфекцією ( $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-4} = 0,001$ ,  $p_{3-4} = 0,002$ ).

Таблиця 4.2.2

**Показники імунної відповіді хворих груп порівняння у період ранньої реконвалесценції РВІ, Ме [LQ; UQ]**

Показник (%, абс*10 <sup>9</sup> /л)	1гр (моно-РВІ) (n=33)	2А (ЦМВ) (n=17)	2В (ЕБВ) (n=23)	2С (ВГЛ6) (n=31)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>1-4</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>2-4</sub>	p <sub>3-4</sub>
Лімф., абс.	3,5 [2,9; 3,9]	4,1 [3,4; 5,3]	3,5 [3,1; 4,0]	3,4 [2,9; 4,2]	0,025	0,652	0,876	0,071	0,077	0,825
CD 3+, %	63,0 [59,0;66,0]	64,0 [61,0;66,0]	63,0 [60,0;66,0]	65,0 [60,0;67,0]	0,593	0,782	0,362	0,631	0,728	0,506
CD 3+, *10 <sup>9</sup> /л	2,1 [1,7;2,5]	2,3 [1,95;3,2]	2,3 [1,9;2,4]	2,1 [1,8;2,5]	0,081	0,194	0,444	0,367	0,262	0,582
CD 4+, %	40,0 [37,0; 42,0]	37,0 [35,0; 38,0]	38,0 [36,0; 40,0]	38,0 [36,0; 40,0]	0,036	0,081	0,208	0,328	0,213	0,649
CD 4+, *10 <sup>9</sup> /л	1,2 [1,1;1,5]	1,4 [1,1;1,8]	1,3 [1,1;1,5]	1,3 [1,0;1,4]	0,301	0,653	0,840	0,547	0,300	0,624

## Продовження таблиці 4.2.2

CD 8+, %	29,0 [27,0; 32,0]	35,0 [32,0; 35,0]	35,0 [33,0; 36,0]	31,0 [29,0; 32,5]	<0,001	<0,001	0,142	0,327	0,001	<0,001
CD 8+, *109/л	0,9 [0,8;1,1]	1,3 [1,0;1,6]	1,2 [1,0;1,4]	0,9 [0,8;1,2]	0,001	<0,001	0,432	0,412	0,027	0,017
CD 4 / CD 8	1,3 [1,2;1,4]	1,0 [1,0;1,0]	1,0 [1,0;1,1]	1,2 [1,1;1,3]	<0,001	<0,001	0,008	0,211	<0,001	<0,001
CD 16 +, %	19,0 [17,0; 21,0]	17,0 [16,0; 18,0]	16,0 [15,0; 17,0]	18,0 [16,0; 21,0]	0,003	<0,001	0,216	0,412	0,110	0,019
CD 16 +, *10 9/л	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 0,7]	0,5 [0,5; 0,6]	0,6 [0,5; 0,7]	0,601	0,211	0,936	0,129	0,531	0,255
CD 22 +, %	33,0 [30,5; 36,5]	30,0 [28,0; 32,0]	27,0 [26,0; 29,0]	28,0 [26,0; 32,0]	0,009	<0,001	<0,001	0,035	0,338	0,458
CD 22 +, *109 /л	1,1 [0,9; 1,2]	1,1 [0,8; 1,4]	1,0 [0,8; 1,1]	0,9 [0,8; 1,1]	0,545	0,104	0,160	0,180	0,178	0,800
Ig A, г/ л	0,9 [0,7; 1,0]	0,8 [0,7; 1,0]	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,7; 0,9]	0,603	0,254	0,355	0,557	0,678	0,861
Ig M, г/ л	1,9 [1,5; 2,1]	1,4 [1,2; 1,5]	1,1 [0,9; 1,4]	1,5 [1,3; 1,7]	<0,001	<0,001	<0,001	0,008	0,738	0,007
Ig G, г/ л	10,3 [9,8; 10,9]	10,4 [9,8; 11,0]	10,5 [10,0; 10,9]	10,3 [9,7; 11,0]	0,890	0,093	0,088	0,103	0,096	0,077

Примітка:

r<sub>1-2</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2А підгрупи;

r<sub>1-3</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2В підгрупи;

r<sub>1-4</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2С підгрупи;

r<sub>2-3</sub> – між показниками хворих 2А та 2В підгруп;

r<sub>2-4</sub> – між показниками хворих 2А та 2С підгруп;

r<sub>3-4</sub> – між показниками хворих 2В та 2С підгруп;

Згідно даних таблиці 4.2.2 показники вмісту CD 3+(%, абс), CD 4+(%, абс), CD 16+(абс), CD 22+(абс) та рівнів Ig A і Ig G не мали достовірних відмінностей серед дітей груп порівняння у період ранньої реконвалесценції.

Зміни між показниками імунного статусу 1 групи та підгрупами 2 групи загалом мають однакову направленість але слід зауважити деякі відмінності серед хворих інфікованих різними типами герпесвірусів.

У період ранньої реконвалесценції у хворих 2А (ЦМВ) та 2В (ЕБВ) підгруп зафіксовано достовірно вищі показники відносного вмісту CD8+ клітин, не лише відносно показників дітей 1 групи ( $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ), а й порівняно з показниками пацієнтів 2С (ВГЛ-6) підгрупи ( $p_{2-4} = 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ). Абсолютний вміст CD8+ лімфоцитів дітей 2А (ЦМВ) та 2В (ЕБВ) підгруп, був достовірно вищий за вміст відповідних показників пацієнтів 1 групи (моно-РВІ) ( $p_{1-2} = 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ). Показники ІРІ (CD 4 %/ CD 8%) в дітей 2А, 2В та 2С підгруп було достовірно нижчі ніж у хворих 1 групи ( $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{1-4} = 0,008$ ). При цьому рівні ІРІ пацієнтів з 2А (ЦМВ) та 2В (ЕБВ) підгруп були також достовірно нижчими відносно показників ІРІ дітей з 2С (ВГЛ-6) підгрупи ( $p_{2-4} = 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ). Також в дітей 2А (ЦМВ) та 2В (ЕБВ) підгруп має місце зниження відносного вмісту CD16+ Т-лімфоцитів відносно хворих 1 групи ( $p_{1-2} = 0,003$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ) [165, 166].

З боку реакції гуморальної ланки імунної відповіді у хворих з фоновим інфікуванням ЕБВ та ВГЛ-6 типу встановлено достовірно нижчі показники медіанного вмісту CD 22+ клітин відносно показників пацієнтів 1 групи (моно-РВІ) ( $p_{1-3} < 0,001$  та  $p_{1-4} < 0,001$ ). Отримані дані можуть свідчити про затримку активації гуморальної ланки імунної відповіді в дітей інфікованих різними герпесвірусами, що також підтверджується достовірно зниженим вмістом Ig М в цих пацієнтів ( $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4} < 0,001$ ). При цьому найнижчі показники середнього вмісту Ig М зафіксовано в дітей 2В (ЕБВ) підгрупи у порівнянні з відповідним показником хворих 2А (ЦМВ) ( $p_{2-3} = 0,008$ ), та 2С (ВГЛ-6) підгрупи ( $p_{3-4} = 0,007$ ).

Таким чином у гострий період та у період ранньої реконвалесценції найбільшу кількість відмінностей в імунному статусі хворих зареєстровано з боку пацієнтів інфікованих ЕБВ, а найменший вплив на імунні параметри РВІ чинив ВГЛ-6.

Отже, зазначені вище відмінності серед груп порівняння у пацієнтів хворих РВІ, яка перебігає на тлі інфікування різними вірусами групи герпес, вказує на імунопатогенетичні відмінності взаємодії різних вірусів групи герпес з імунною системою організму хазяїна.

Наступним кроком ми дослідили рівні цитокінів в дітей груп порівняння.

Таблиця 4.2.3

**Показники реакції цитокінів крові хворих груп порівняння у гострий період РВІ,**

**Me [LQ; UQ]**

Показник,	1гр (моно-РВІ) (n=33)	2А (ЦМВ) (n=17)	2В (ЕБВ) (n=23)	2С (ВГЛ6) (n=31)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>1-4</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>2-4</sub>	p <sub>3-4</sub>
ІЛ-1β пг/мл	21,1 [18,5; 24,6]	19,2 [16,4; 20,5]	18,9 [16,9; 21,0]	17,1 [15,3; 19,4]	0,015	0,004	<0,001	0,871	0,128	0,195
ІЛ-4 пг/мл	4,9 [3,9; 6,2]	8,3 [7,0; 9,9]	8,5 [7,3; 9,0]	7,7 [6,4; 8,4]	<0,001	<0,001	<0,001	0,516	0,134	0,094
ФНП-α пг/мл	6,3 [5,7; 7,1]	10,3 [9,1; 12,2]	11,5 [10,2; 12,2]	9,2 [8,2; 10,0]	<0,001	<0,001	<0,001	0,173	0,011	<0,001

Примітка:

p<sub>1-2</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2А підгрупи;

p<sub>1-3</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2В підгрупи;

p<sub>1-4</sub> – між показниками хворих 1 гр та 2С підгрупи;

p<sub>2-3</sub> – між показниками хворих 2А та 2В підгруп;

p<sub>2-4</sub> – між показниками хворих 2А та 2С підгруп;

p<sub>3-4</sub> – між показниками хворих 2В та 2С підгруп;

Згідно даних таблиці 4.2.3. медіанні показники вмісту ІЛ-1β у хворих 2А (ЦМВ) та 2В (ЕБВ) були достовірно нижчими за показники дітей 1 групи (p<sub>1-2</sub> =0,004, p<sub>1-3</sub> <0,001). Концентрація ІЛ-4 була достовірно вищою в дітей 2А, 2В та 2С підгруп порівняно з відповідним показником хворих 1 групи (p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-4</sub> < 0,001). Вміст ФНП-α у пацієнтів 2А (ЦМВ) та 2В (ЕБВ) підгруп достовірно переважав рівень

відповідного показника дітей 1 групи ( $p_{1-2}, p_{1-3} < 0,001$ ). А у пацієнтів з 2В (ЕБВ) підгрупи концентрація ФНП- $\alpha$  була достовірно вищою не лише відносно показників дітей 1 групи, а й відносно хворих 2С (ВГЛ-6) підгрупи ( $p_{3-4} < 0,001$ ) [94, 172, 173].

Таблиця 4.2.4

**Показники реакції цитокінів крові хворих груп порівняння у період ранньої реконвалесценції РВІ, Me [LQ; UQ]**

Показник, пг/мл	1гр (моно- РВІ) (n=33)	2А (ЦМВ) (n=17)	2В (ЕБВ) (n=23)	2С (ВГЛ6) (n=31)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{1-4}$	$p_{2-3}$	$p_{2-4}$	$p_{3-4}$
ІЛ-1 $\beta$ пг/мл	8,1 [7,3; 9,5]	9,1 [7,5; 9,6]	10,2 [8,6; 11,7]	7,2 [6,2; 8,5]	0,645	0,007	0,010	0,026	0,011	<0,001
ІЛ-4 пг/мл	12,7 [11,4; 13,9]	17,3 [14,2; 18,2]	15,3 [13,2; 17,1]	15,5 [14,4; 16,9]	<0,001	<0,001	<0,001	0,121	0,117	0,963
ФНП- $\alpha$ пг/мл	4,9 [4,0; 5,3]	7,6 [6,8; 9,3]	8,1 [7,5; 9,3]	6,1 [5,4; 6,9]	<0,001	<0,001	<0,001	0,288	<0,001	<0,001

Примітка:

$p_{1-2}$  – між показниками хворих 1 гр та 2А підгрупи;

$p_{1-3}$  – між показниками хворих 1 гр та 2В підгрупи;

$p_{1-4}$  – між показниками хворих 1 гр та 2С підгрупи;

$p_{2-3}$  – між показниками хворих 2А та 2В підгруп;

$p_{2-4}$  – між показниками хворих 2А та 2С підгруп;

$p_{3-4}$  – між показниками хворих 2В та 2С підгруп;

У період реконвалесценції спостерігається поступове зниження прозапального ІЛ-1 $\beta$  у всіх групах, що характерно для стадії реконвалесценції інфекційного процесу. Але у підгрупі 2В (ЕБВ) концентрація ІЛ-1 $\beta$  залишається достовірно вищою порівняно з 1 групою ( $p_{1-3} = 0,007$ ) та підгрупою 2С (ВГЛ-6) ( $p_{3-4} < 0,001$ ) [164].

Для періоду ранньої реконвалесценції характерним було підвищення вмісту протизапального цитокіну (ІЛ-4), у всіх хворих, що знаходились під наглядом (табл. 4.2.4)

Але у хворих інфікованих вірусами групи герпес медіанні значення концентрації ІЛ-4 були достовірно вищі за відповідні показники дітей неінфікованих вірусами групи герпес ( $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4} < 0,001$ ). Рівні прозапального цитокіну (ФНП- $\alpha$ ) в дітей з латентною ГВІ залишаються достовірно вищими, відносно хворих неінфікованих ГВ ( $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4} < 0,001$ ), що вірогідно, сприяє пролонгації клінічних проявів РВІ. При цьому вміст ФНП- $\alpha$  в дітей 2А (ЦМВ) та 2В (ЕБВ) підгруп, був достовірно вищий за концентрацію ФНП- $\alpha$  в крові пацієнтів 2С (ВГЛ-6) підгрупи ( $p_{2-4}$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ).

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що найбільшу кількість відмінностей, відносно дітей з моно-РВІ, зареєстровано в хворих інфікованих ЕБВ. Найменше на клініко-параклінічні та імунні показники впливала латентна герпесвірусна інфекція обумовлена ВГЛ-6 типу. Також, слід зазначити наявність деяких відмінностей впливу ЦМВ та ВГЛ-6 на лабораторні показники дітей хворих на РВІ. Так у гострий період РВІ в дітей інфікованих ЦМВ встановлено достовірно нижчі медіанні показники рівню ІРІ та вмісту ІgА відносно пацієнтів інфікованих ВГЛ-6 типу. А у період ранньої реконвалесценції, в дітей інфікованих ЦМВ встановлено достовірно вищі показники відносного вмісту CD 8+ лімфоцитів та концентрації ФНП- $\alpha$ , на тлі нижчого рівня ІРІ порівняно з дітьми інфікованими ВГЛ-6 типу.

Отже не дивлячись на те, що ЦМВ та ВГЛ-6 належать до однієї групи герпесів, вони, вірогідно, мають різні механізми взаємодії з імунною системою.

#### **Висновки за розділом 4:**

У хворих на ротавірусний гастроентерит, інфікованих різними вірусами групи герпес, в усіх підгрупах 2 групи реєструються нижчі цифри температурної реакції у дебюті захворювання, при довшій тривалості лихоманки та діарейного синдрому в період ранньої реконвалесценції. Серед показників клінічного аналізу крові у всіх підгрупах 2 групи хворих було зафіксовано достовірно вищі рівні моноцитів як у гострий період РВІ так і в період ранньої реконвалесценції. А з боку імунної відповіді наявність латентної герпесвірусної інфекції обумовленої ЦМВ, ЕБВ та ВГЛ-6 типу асоціюється з достовірно вищим рівнем відносного вмісту CD 8+ клітин, концентрації ФНП- $\alpha$  та ІЛ-4 у гострий період РВІ порівняно з відповідними показниками дітей 1

групи. У період ранньої реконвалесценції у всіх підгрупах 2 групи відносно пацієнтів 1 групи встановлено достовірно нижчі показники ІРІ та ІgМ на тлі вищої концентрації ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$ .

При цьому було встановлено деякі відмінності у впливі окремих вірусів групи герпес на клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусного гастроентериту.

1. В дітей з латентною ГВІ обумовленою ЦМВ відносно пацієнтів з моно-РВІ з боку клінічного аналізу крові зафіксовано нижчі рівні лейкоцитів (7,3 [4,6;8,7] проти 9,1 [7,5;10,5]  $p = 0,008$  у гострий період РВГ. Серед імунних показників в дітей з лГВІ обумовленою ЦМВ у ГП РВІ зафіксовано нижчі рівні ІРІ (відповідно: 1,0[0,9;1,1] та 1,2[1,0;1,3]  $p < 0,001$  ) порівняно з дітьми 1 групи. У період ранньої реконвалесценції в дітей 2А підгрупи зберігаються достовірно вищі показники відносного (35,0[32,0;35,0] проти 29,0[27,0;32,0]  $p < 0,001$ ) та абсолютного рівнів CD 8+ Т-лімфоцитів (1,3[1,0;1,6] проти 0,9 [0,8;1,1]  $p = 0,001$ ) порівняно з пацієнтами 1 групи, на тлі достовірно нижчого відносного вмісту CD 16+ лімфоцитів (17,0 [16,0;18,0] та 19,0 [17,0;21,0]  $p = 0,003$ ).

2. В дітей з латентною ГВІ обумовленою ЕБВ з боку клінічних проявів встановлено достовірно нижчу кратність блювання порівняно з дітьми 1 групи (відповідно: 2,0 [2,0; 3,0], 4,0[3,0;5,0]  $p = 0,002$ ). Серед показників клінічного аналізу крові у ГП зафіксовано вищі рівні п\я нейтрофілів відносно хворих 1 групи (2,0[2,0;3,0] та 2,0[1,0;2,0]  $p = 0,002$ ), а період ранньої реконвалесценції характеризується нижчим рівнем лімфоцитів (58,0[54,0;61,0] та 63,0[60,0;65,0]  $p < 0,001$ ) на тлі вищого вмісту еозинофілів (3,0[2,0;3,0] та 2,0[1,5;2,0]  $p = 0,001$ ). При аналізі показників імунної відповіді встановлено, що у гострий період РВІ в дітей 2В підгрупи, відносно відповідних показників дітей 1 групи, встановлено нижчі показники ІРІ (1,0[0,9;1,1] та 1,2[1,0;1,3]  $p = 0,001$ ), вмісту CD16+ клітин (1,1[0,8;1,4] проти 1,2[1,0;1,6]  $p = 0,002$ ) та концентрації ІЛ-1 $\beta$  (18,9[16,9;21,0] проти 21,1[18,5;24,6]  $p = 0,004$ ). Період ранньої реконвалесценції з боку імунних параметрів характеризується вищими рівнями відносного (35,0[33,0;36,0] проти 29,0[27,0;32,0]  $p < 0,001$ ) та абсолютного вмісту CD 8+ Т-лімфоцитів (1,2[1,0;1,4] проти 0,9 [0,8;1,2]  $p < 0,001$ ) і вищою концентрацією ІЛ-1 $\beta$  (10,2[8,6;11,7] проти 8,1[7,3;9,5]  $p = 0,007$ )

порівняно з пацієнтами 1 групи на тлі нижчих рівнів відносного вмісту CD16+ (16,0 [15,0;17,0] та 19,0 [17,0;21,0]  $p < 0,001$ ) та CD22+ клітин (27,0 [26,0;29,0] та 33,0 [30,5;36,5,0]  $p < 0,001$ ).

3. Ротавірусна інфекція, що перебігала на тлі латентної форми ГВІ обумовленої ВГЛ-6 типу характеризувалась достовірно довшою тривалістю катарального синдрому порівняно з пацієнтами 1 групи (4,0[3,0;4,0] проти 3,0 [3,0;4,0]  $p = 0,004$ ). Серед показників клінічного аналізу крові у гострий період зафіксовано вищі рівні п\я нейтрофілів відносно хворих 1 групи (2,0[2,0;2,0] та 2,0[1,0;2,0]  $p = 0,003$ ). З боку показників імунної відповіді у гострий період РВІ в дітей 2С підгрупи відмічені достовірно вищі рівні IgA відносно хворих 1 групи (0,5[0,4;0,6] та 0,4[0,3;0,4]  $p < 0,001$ ) на тлі нижчої концентрації ІЛ-1 $\beta$  (17,1[15,3;19,4] проти 21,1[18,5;24,6]  $p < 0,001$ ). Період ранньої реконвалесценції характеризується нижчим рівнем CD22+ клітин (28,0 [26,0;32,0] проти 33,0 [30,5;36,5,0]  $p < 0,001$ ).

4. Найбільша кількість змін з боку клініко-параклінічних та імунних показників в дітей хворих на РВІ спостерігались при інфікуванні їх вірусом Епштейна-Барр, а найменша при латентній герпесвірусній інфекції обумовленій ВГЛ-6 типу.

5. Отримані дані свідчать про те, що ЦМВ та ВЕБ мають багато спільних рис у впливі на імунну відповідь дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. А ЦМВ та ВГЛ-6 не дивлячись на те, що вони належать до однієї групи бета герпесвірусів, по-різному впливають на імунні параметри РВІ, і вірогідно, мають різні патогенетичні механізми взаємодії з імунною системою.

#### **Дані розділу 4 висвітлено в наступних наукових публікаціях::**

1. Sliepchenko MY, Kuznetsov SV, Kolesnyk YV, Sorokina OG. Clinical and immunological features of rotavirus infection in children infected with epstein-barr virus. Wiad Lek. 2022;75(5 pt 2):1342-6. doi: 10.36740/WLek202205221. PMID: 35758456.



2. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Вплив цитомегаловірусу на клініко-параклінічні та імунні параметри дітей хворих на ротавірусну інфекцію. Патологія. 2021;18(2):211-7. doi: 10.14739/2310-1237.2021.2.230336.

3. Слепченко МЮ. Вплив ВЕБ інфекції на рівень ІЛ-4 у дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Стендова доповідь представлена на: Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 Трав 21-22; Харків, Україна.

4. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. ВЕБ інфекція як фактор обумовлюючий реакцію протизапальних інтерлейкінів у крові дітей хворих на ротавірусну інфекцію. В: Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів. Науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 Трав 16-17; Харків, Україна. Київ; 2019. с. 113-4. (Імунологія та алергологія; дод. 1).

5. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Клінічні особливості гострої ротавірусної інфекції у дітей інфікованих вірусом Епштейна-Барр. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2020 Січ 20-22; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2020, с. 364-5

6. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Вплив ВЕБ інфекції на рівень cd4 +, cd8 + лімфоцитів крові хворих та клінічний перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2020 Берез 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2020, с. 169.

7. Слепченко МЮ, Колесник ЯВ. Вплив латентної ЦМВ інфекції, як незалежного предиктора на клініку гострого ротавірусного гастроентериту. In: Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives. 1st International Scientific and Theoretical Conference; 2021 Mar 12; Vilnius, Lithuania. Vilnius; 2021. Vol. 3. p. 34-5.

8. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Вплив вірусу Епштейна-Барр на рівень CD16 + т-лімфоцитів та клінічний перебіг ротавірусної інфекції в дітей. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Українська

науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2021. с. 186.

9. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ, Семенічева МЮ, Дуванський ВВ. Вплив цитомегаловірусу на деякі показники гуморальної ланки імунної відповіді (CD22+, IgM) та клінічний перебіг ротавірусної інфекції в дітей. In: ВІМСО 2021. Abstract book of the Bukovinian International Medical Congress; 2021 Apr 6-9. 2021; Chernivtsi, Ukraine. Chernivtsi: BSMU; 2021. p. 87.

10. Слепченко МЮ, Харченко ЕО, Власенко ОВ. Вплив латентної ВЕБ інфекції на вміст інтерлейкінів крові дітей з ротавірусною інфекцією. In: *Priority directions of science and technology development. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference; 2021 Apr 18-20; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2021. p. 154-5.*

11. Slepchenko M, Olkhovska O. The influence of the Epstein-Barr virus on paraclinical indicators and cytokine levels in children with rotavirus gastroenteritis. SR:MS [Internet]. 2023 Jan.31 [cited 2023Feb.24];. Available from: [http://journals.uran.ua/sr\\_med/article/view/273589](http://journals.uran.ua/sr_med/article/view/273589)

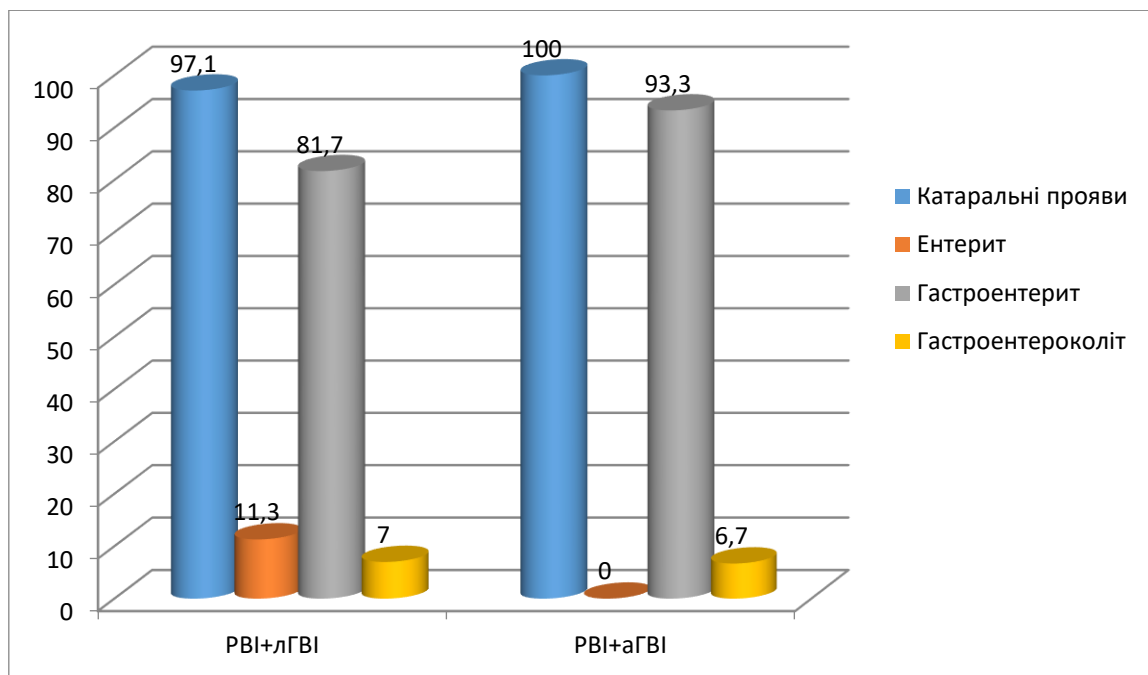
## РОЗДІЛ 5

### КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РВІ У ВИПАДКУ АКТИВАЦІЇ ГВІ ПРОТЯГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

З метою встановлення клініко-імунологічних особливостей РВІ в дітей з активацією ГВІ протягом основного захворювання, було проведено порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників 86 хворих у віці 12- 36 місяців, в яких РВІ перебігала на тлі герпесвірусної інфекції. При цьому у 71 дитини активації ГВІ не спостерігалось (латентна форма (лГВІ) – 2 група), у 15 до періоду реконвалесценції основного захворювання відбулась активація (аГВІ – 3 група), що доведено шляхом реєстрації позитивного результату якісного визначення ДНК вірусів групи герпес в крові хворих (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6) методом ПЛР, при повторному дослідженні у період ранньої реконвалесценції. 2 групу склали 71 дитина (41 дівчинка та 30 хлопців) хворих на ротавірусний гастроентерит з супутньою латентною ГВІ (лГВІ). З них 17 дітей мали супутнє інфікування ЦМВ, 23 – ЕБВ та 31 пацієнт – ВГЛ-6 типу. До 3 групи увійшло 15 дітей (7 дівчат та 8 хлопців) в яких до періоду ранньої реконвалесценції відбулась активація ГВІ (аГВІ). З них у 4 хворих ГВІ була обумовлена ЦМВ, у 6-ти – ЕБВ та у 5-ти – ВГЛ-6 типу.

5.1 Клініко - параклінічні особливості РВІ в дітей, в яких впродовж захворювання відбулась активація ГВІ

Катаральні прояви (риніт та назофарингіт) спостерігались у 69 (97,1 %) хворих 2 групи (лГВІ) та у 15 (100%) хворих 3 групи (аГВІ). Проаналізувавши топіку ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (Рис. 5.1.1), встановлено, що Ентерит реєструвався у 8 (11,3 %) пацієнтів 2 групи, у хворих 3 групи, ізольованого ураження тонкого кишківника не було зовсім. Гастроентерит мав місце у 58 (88,7 %) 2 групи, та у 14 (93,3%) дітей 3 групи. При цьому у 5 (7,0 %) дітей 2 групи, та 1 (6,7%) 3 групі діагностовано гастроентероколіт. Клінічна картина РВІ в дітей 2 та 3 груп в цілому не мала суттєвих відмінностей за фактом наявності певних симптомів, однак нами було виявлено деякі розбіжності у їх вираженості та тривалості.



**Рис. 5.1.1 – Характеристика ураження ВДШ та ШКТ хворих порівнюваних груп (лГВІ та аГВІ) %**

Згідно даних таблиці 5.1.1 з боку клінічних проявів серед дітей груп порівняння достовірні відмінності зафіксовано лише при аналізі тривалості лихоманки, яка довше тривала серед пацієнтів 3 групи ( $p=0,053$ ). Також у хворих 3 групи встановлено тенденцію до достовірно довшої тривалості діареї ( $p=0,085$ ). Серед інших клінічних показників достовірних відмінностей між групами порівняння встановлено не було.

Таким чином у пацієнтів активованою ГВІ, впродовж перебігу ротавірусного гастроентериту, достовірно довше зберігалась лихоманка та мала місце тенденція до довшої тривалості діарейного синдрому.

*Таблиця 5.1.1.*

**Характеристика клінічних проявів РВІ в дітей латентною та активованою ГВІ Ме [LQ; UQ]**

Показник	2 гр (n = 71)	3 гр (n = 15)	p
Термін виникнення лихоманки, дів	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,276
Максимальна температура, °C	38,6 [38,4; 38,8]	38,6 [38,5; 38,9]	0,602

Продовження таблиці 5.1.1

Тривалість лихоманки протягом хвороби, діб	6,0 [5,0; 7,0]	7,0 [6,0; 8,0]	0,053
Термін виникнення катаральних явищ, діб	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,420
Тривалість катарального синдрому, діб <sup>o</sup>	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,703
Термін виникнення блювоти, доба захворювання	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,435
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
Термін виникнення діарейного синдрому, доба захворювання	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,205
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

Примітка: р – достовірність відмінностей між показниками дітей 2 та 3 групи;

Враховуючи наявність клінічних відмінностей РВІ у групах порівняння, було вирішено провести аналіз показників клінічного аналізу крові хворих в динаміці захворювання (Табл 5.1.2)

Таблиця 5.1.2

**Показники клінічного аналізу крові хворих груп порівняння у гострий період РВІ, Ме [LQ; UQ]**

Показник	2 гр (n = 71)	3 гр (n = 15)	р
Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	4,0 [3,8; 4,3]	4,0 [3,9; 4,3]	0,426
Гемоглобін, г/л	118,0 [113,0; 121,0]	118,0 [115,0; 121,0]	0,588
Лейкоцити, *10 <sup>9</sup> /л	8,6 [6,7; 10,0]	8,6 [6,0; 9,8]	0,484
П/я нейтрофіли, %	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,506

С/я нейтрофіли, %	36,0 [27,0; 40,0]	36,0 [29,0; 40,0]	0,745
Еозинофіли, %	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,754
Лімфоцити, %	57,0 [52,0; 66,0]	57,0 [52,0; 66,0]	0,900
Моноцити, %	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [2,0; 4,0]	0,473
Базофіли, %	0,0 [0,0; 0,25]	0,0 [0,0; 0,0]	0,534
ШЗЕ, мм/год	9,0 [7,0; 13,0]	11,0 [7,0; 12,0]	0,968

Примітка: р – достовірність відмінностей між показниками дітей 2 та 3 групи;

Як видно з таблиці табл. 5.1.2 між показниками клінічного аналізу крові хворих 2 та 3 груп, у гострий період захворювання, достовірних відмінностей не було.

У гострий період захворювання нами також було проаналізовано вміст кетонових тіл у сечі пацієнтів. Медіанні показники вмісту кетонових тіл в дітей 2 групи був 3,0 [1,0; 4,0](«+») та 10 [1,5; 15] ммоль/л, а в дітей 3 групи 4,0 [1,0; 4,0](«+») та 13 [1,5; 15] ммоль/л, достовірних відмінностей між ними встановлено не було ( $p = 0,599$ ).

Таблиця 5.1.3

**Показники клінічного аналізу крові хворих груп порівняння, у період реконвалесценції РВІ Me [LQ; UQ]**

Показник	2 гр (n = 71)	3 гр (n = 15)	р
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,3 [4,1; 4,5]	4,3 [4,2; 4,6]	0,995
Гемоглобін, г/л	123,0 [120,0; 125,0]	125,0 [120,0; 126,0]	0,611
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	5,7 [5,1; 6,4]	5,9 [5,5; 6,7]	0,175
П/я нейтрофіли, %	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,552

## Продовження таблиці 5.1.3

С/я нейтрофіли, %	30,0 [27,0; 33,0]	28,0 [25,0; 32,0]	0,112
Еозинофіли, %	2,0 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,016
Лімфоцити, %	60,0 [57,0; 64,0]	64,0 [60,0; 67,0]	0,027
Моноцити, %	6,0 [5,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,534
Базофіли, %	0,0 [0,0; 0,25]	0,0 [0,0; 0,25]	0,941
ШЗЕ, мм/год	8,0 [7,0; 10,0]	8,0 [5,0; 9,0]	0,752

Примітка:  $p$  – достовірність відмінностей між показниками дітей 2 та 3 групи;

У період ранньої реконвалесценції у хворих на РВІ з активованою герпесвірусною інфекцією встановлено достовірно нижчі показники відносного вмісту еозинофілів в їх крові ( $p = 0,016$ ) та вищий вміст лімфоцитів ( $p = 0,027$ ). Підвищений вміст лімфоцитів у пацієнтів 3 групи, з нашої точки зору, може бути обумовлений активацією ГВІ.

Інші показники клінічного аналізу крові у період ранньої реконвалесценції достовірно не відрізнялися серед дітей порівнюваних груп.

## 5.2 Імунологічні особливості РВІ в дітей з активованою ГВІ

Враховуючи наявність клінічних відмінностей РВІ у групах порівняння, і те, що вираженість та тривалість клінічних проявів захворювання мають тісний зв'язок з імунною відповіддю макроорганізму, було проведено аналіз відносного та абсолютного вмісту субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів та рівнів імуноглобулінів класів А, М, G в крові дітей обох груп протягом захворювання.

**Показники імунної відповіді хворих у гострий період РВІ серед груп порівняння,  
Me [LQ; UQ]**

<b>Показник</b>	<b>2гр (n = 71)</b>	<b>3гр (n = 15)</b>	<b>p</b>
Лімфоцити, абс.	5,2 [4,1; 6,3]	5,3 [3,3; 5,8]	0,563
CD 3+, %	60,0 [57,0; 65,0]	60,0 [57,0; 64,5]	0,964
CD 3+, *10 <sup>9</sup> /л	3,2 [2,3; 3,9]	3,2 [1,6; 3,7]	0,270
CD 4+, %	30,0 [28,0; 32,0]	30,0 [29,5; 31,5]	0,764
CD 4+, *10 <sup>9</sup> /л	1,6 [1,2; 1,9]	1,4 [0,8; 1,9]	0,277
CD 8+, %	29,0 [25,0; 30,0]	30,0 [27,5; 32,0]	0,151
CD 8+, *10 <sup>9</sup> /л	1,5 [1,0; 1,7]	1,5 [0,9; 1,8]	0,645
CD 4 / CD 8	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,0]	0,048
CD 16+, %	24,0 [20,5; 26,0]	24,0 [22,5; 26,5]	0,411
CD 16+, *10 <sup>9</sup> /л	1,1 [0,9; 1,4]	1,3 [0,6; 1,5]	0,750
CD 22+, %	21,0 [19,0; 23,0]	20,0 [19,0; 22,5]	0,774
CD 22+, *10 <sup>9</sup> /л	1,1 [0,9; 1,3]	1,1 [0,8; 1,3]	0,298
Ig A, г/л	0,4 [0,3; 0,5]	0,5 [0,3; 0,6]	0,584
Ig M, г/л	0,7 [0,6; 0,8]	0,7 [0,7; 0,8]	0,439
Ig G, г/л	8,1 [7,3; 8,6]	8,2 [7,1; 9,1]	0,862

Примітка: p – достовірність відмінностей між показниками дітей 2 та 3 групи;

Показники імунного стану хворих 2 та 3 груп у гострий період захворювання були багато в чому схожі, але тим не менш мали й відмінності. Так пацієнти 3 групи мали найнижчі показники ІРІ (CD 4 / CD 8), що вірогідно, може бути пов'язано з підвищеними середніми показниками відносного вмісту CD 8+ в їх крові, з одного боку, а з іншого, можливо, нижчий ІРІ є раннім предиктором активації ГВІ до періоду ранньої реконвалесценції (Табл. 5.2.1).

Серед інших імунних показників гострого періоду захворювання достовірних відмінностей не встановлено.



**Показники імунної відповіді хворих груп порівняння у період ранньої реконвалесценції РВІ, Me [LQ; UQ]**

Показник	2 гр (n = 71)	3гр (n = 15)	p
Лімфоцити, абс.	3,6 [3,0; 4,2]	4,1[3,6; 4,5]	0,066
CD 3+, %	64,0 [60,0; 66,0]	62,0 [59,0; 65,0]	0,137
CD 3+, *10 <sup>9</sup> /л	2,2 [1,9; 2,8]	2,5 [2,1; 2,9]	0,167
CD 4+, %	38,0 [36,0; 40,0]	37,0 [34,0; 38,0]	0,108
CD 4+, *10 <sup>9</sup> /л	1,3 [1,1; 1,5]	1,5 [1,3; 1,7]	0,163
CD 8+, %	33,0 [31,0; 35,0]	35,0 [31,0; 36,0]	0,661
CD 8+, *10 <sup>9</sup> /л	1,1 [0,9; 1,4]	1,3 [1,1; 1,6]	0,132
CD 4 / CD 8	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,631
CD 16+, %	17,0 [16,0; 19,0]	19,0 [17,0; 22,0]	0,010
CD 16+, *10 <sup>9</sup> /л	0,6 [0,5; 0,7]	0,8 [0,7; 0,9]	0,004
CD 22+, %	28,0 [27,0; 31,0]	27,0 [25,0; 28,0]	0,135
CD 22+, *10 <sup>9</sup> /л	1,0 [0,8; 1,1]	1,1 [0,9; 1,2]	0,322
Ig A, г/л	0,8 [0,7; 0,9]	0,9 [0,7; 0,9]	0,709
Ig M, г/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [1,2; 1,4]	0,417
Ig G, г/л	10,4 [9,5; 11,0]	10,2 [9,8; 11,0]	0,892

Примітка: p – достовірність відмінностей між показниками дітей 2 та 3 групи;

У хворих 3 групи мала місце тенденція до достовірно вищого вмісту абсолютної кількості лімфоцитів в крові (p = 0,066) на тлі достовірно вищого відносного (p = 0,010) та абсолютного вмісту (p = 0,004) CD16+ клітин.

Вище зазначені відмінності, на нашу думку, обумовлені реакцією імунної системи хворих на активацію ГВІ.

З метою встановлення впливу активації ГВІ на вміст інтерлейкінів крові дітей, хворих на РВІ у гострому періоді захворювання і в періоді ранньої реконвалесценції нами було проведено визначення концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, та ФНП- $\alpha$  сироватки хворих. Результати дослідження представлено в таблиці 5.2.3 та 5.2.4.

**Показники вмісту інтерлейкінів крові дітей груп порівняння у гострий період захворювання, Me [LQ; UQ]**

Показник	2 гр (n = 71)	3 гр (n = 15)	p
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	18,1[15,7; 19,9]	19,6[15,7; 22,3]	0,347
ІЛ-4, пг/мл	8,1 [7,0; 9,0]	8,8 [8,5; 9,9]	0,069
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	10,1 [9,0; 11,5]	9,5 [9,0; 10,4]	0,425

Концентрації інтерлейкінів крові хворих у гострий період РВІ серед груп порівняння не мали достовірних відмінностей. Хоча серединний вміст показника ІЛ-4 в дітей 3 групи мав тенденцію до більш вищого рівня ( $p = 0,069$ ).

Таблиця 5.2.4

**Показники вмісту інтерлейкінів крові дітей груп порівняння у період ранньої реконвалесценції Me [LQ; UQ]**

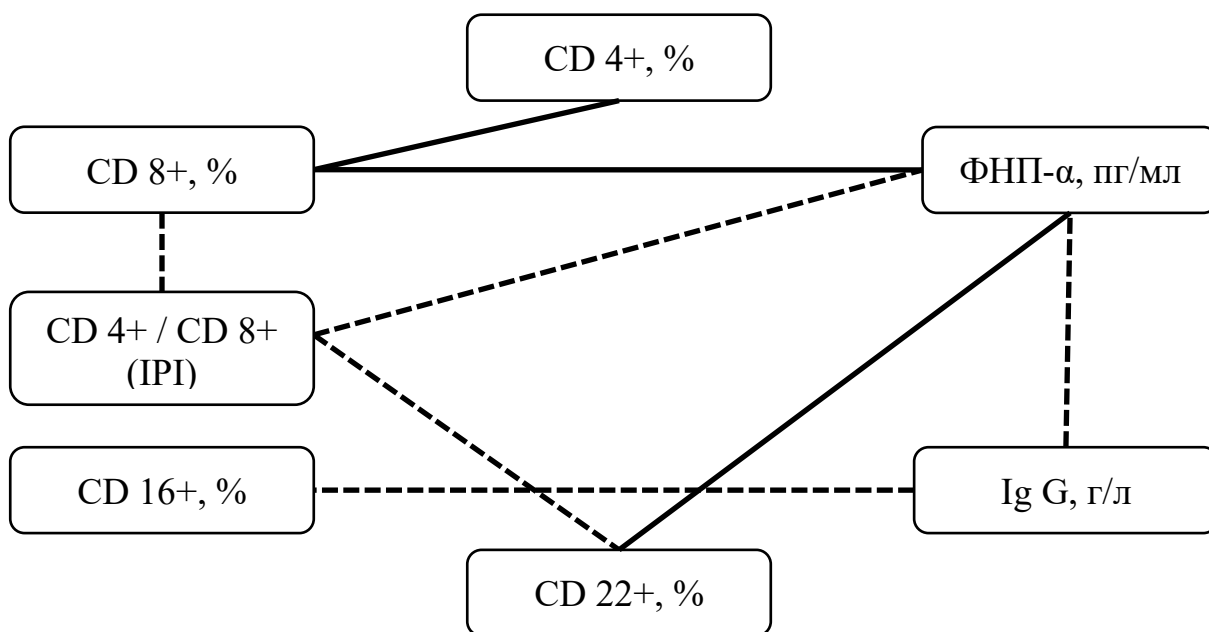
Показник	2 гр (n = 71)	3 гр (n = 15)	p
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	8,5 [6,9; 10,1]	10,6[9,6; 12,4]	< 0,001
ІЛ-4, пг/мл	15,7 [14,4; 17,2]	17,2 [14,3; 18,2]	0,263
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	7,2 [6,3; 8,4]	9,4 [8,1; 10,5]	< 0,001

Період реконвалесценції в дітей 3 групи характеризувався достовірно вищим вмістом прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) відносно хворих 2 групи, що вірогідно пов'язано з активацією ГВІ та свідчить про пролонгацію запального процесу. Також підвищення прозапальних інтерлейкінів, з нашої точки зору, сприяє більш тривалому терміну збереження лихоманки та діарейного синдрому в дітей з активованою ГВІ [157, 158].

5.3 Кореляційні матриці показників імунної відповіді дітей з активованою ГВІ впродовж РВІ

У гострий період РВІ в дітей 2 групи системоутворюючим показником був відносний вміст CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів (рис. 3.3.2), а у період ранньої реконвалесценції показник концентрації ФНП- $\alpha$ . (рис. 3.3.3).

Як видно з малюнку 5.3.1 в дітей у яких відбулась активація ГВІ протягом основного захворювання, кореляційні зв'язки у гострий період РВІ мали відмінності від дітей 2 групи (ЛГВІ). Системоутворюючим показником в хворих 3 групи (аГВІ) виступив ФНП- $\alpha$ . ФНП- $\alpha$  утворював пряму сильну кореляцію з показником CD8+ лімфоцитів  $Rho = 0,736$ , ( $p = 0,004$ ) та середньої сили зв'язок з вмістом CD22+ клітин та  $Rho = 0,648$ , ( $p = 0,017$ ). Зворотній зв'язок середньої сили встановлено між ФНП- $\alpha$ , показником ІРІ  $Rho = -0,677$ , ( $p = 0,011$ ), та ІгG  $Rho = -0,485$ , ( $p = 0,093$ ). Окрім цього ІРІ зворотно середньої сили корелював з відносним вмістом CD8+ та CD22+ Т-лімфоцитів, відповідно  $Rho = -0,599$ , ( $p = 0,031$ ) та  $Rho = -0,649$ , ( $p = 0,016$ ). Реєструвалась тенденція до зворотної середньої сили кореляції між показником відносного вмісту CD16+ лімфоцитів та рівнем ІгG  $Rho = -0,493$ , ( $p = 0,087$ ). Також пряму середньої сили кореляцію встановлено між відносним вмістом CD4+ та CD22+ Т-лімфоцитами  $Rho = 0,603$ , ( $p = 0,029$ ).

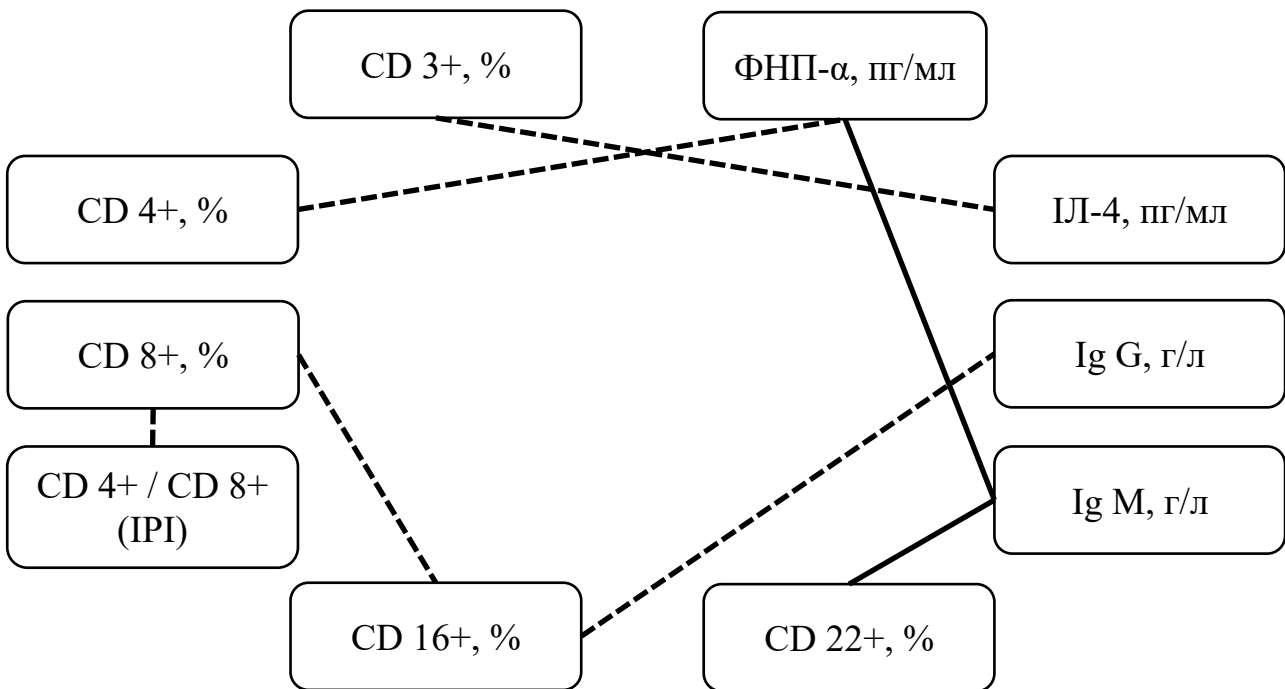


**Рис. 5.3.1 – Матриця кореляційних зв'язків показників імунної відповіді дітей з подальшою активацією ГВІ у гострий період РВІ (n = 15)**

При аналізі кореляційних зв'язків показників імунної відповіді дітей з аГВІ у період ранньої реконвалесценції РВІ виділити системоутворюючий показник нам не

вдалося, хоча найбільшу кількість зв'язків мали показники рівнів IgM та ФНП- $\alpha$  (Рис. 5.3.2).

Тим не менш встановлено негативний середньої сили зв'язок між відносним вмістом CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів та показником IPI  $Rho = -0,880$ , ( $p < 0,001$ ). Середньої сили зворотній зв'язок з високим рівнем достовірності було утворено між вмістом CD3<sup>+</sup> та ІЛ-4  $Rho = -0,571$ , ( $p = 0,026$ ). Прямий середньої сили зв'язок було також встановлено між CD22<sup>+</sup> клітинами та ІгМ,  $Rho = 0,646$ , ( $p = 0,009$ ). Також ІгМ прямо середньої сили корелював з концентрацією ФНП- $\alpha$   $Rho = 0,465$ , ( $p = 0,081$ ). Зворотня середньої сили кореляція зафіксована між CD4<sup>+</sup> лімфоцитами та концентрацією ФНП- $\alpha$   $Rho = -0,463$  ( $p = 0,082$ ), але дана кореляція має лише тенденцію до достовірності. Тенденцію до утворення достовірних середньої сили зворотніх кореляцій зареєстровано між відносним вмістом CD16<sup>+</sup> лімфоцитів та рівнем CD8<sup>+</sup> клітин та ІгG, відповідно:  $Rho = -0,468$ , ( $p = 0,078$ ) та  $Rho = -0,498$ , ( $p = 0,059$ ).



**Рис. 5.3.2 – Матриця кореляційних зв'язків показників імунної відповіді дітей з активацією ГВІ до періоду ранньої реконвалесценції РВІ (n = 15)**

В дітей з активацією ГВІ до періоду ранньої реконвалесценції РВІ, порівняно з хворими 2 групи (ЛГВІ) вже у гострий період РВІ формуються різні кореляційні матриці, що вказує на відмінності реагування імунної системи дітей.

Відмінності кореляційних зв'язків у групах порівняння свідчать про те, що активність ГВІ впливає на характер імунної відповіді хворих на ротавірусну інфекцію, що є, на наш погляд, основою для розробки математичної моделі прогнозування вірогідної активації ГВІ в дітей з РВІ.

### **Висновки за розділом 5:**

1. В дітей інфікованих герпесвірусами на тлі гастроентериту ротавірусної етіології, може наставати активація ГВІ, що клінічно проявляється більш тривалим збереженням у хворих лихоманки та діарейного синдрому. А з боку клінічного аналізу крові більш значним наростанням відносного вмісту лімфоцитів крові.

2. У хворих з активацією ГВІ у гострій період РВІ з боку імунної відповіді визначались достовірно нижчі показники ІРІ, що вірогідно, може бути раннім предиктором вірогідної активації ГВІ протягом основного захворювання. Період реконвалесценції в дітей 3 групи (аГВІ) характеризується достовірно вищим відносним та абсолютним вмістом CD 16+ клітин.

3. В той же час цитокінова відповідь пацієнтів з активованою ГВІ до періоду реконвалесценції РВІ, характеризується підвищенням вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ , що вірогідно сприяє пролонгації клінічних симптомів РВІ, а саме лихоманки та діареї.

4. В дітей з активованою ГВІ, системоутворюючим показником, у гострій період РВІ є ФНП- $\alpha$ , а в дітей 2 групи (лГВІ) – відносний вміст CD4+ Т-лімфоцитів. У період ранньої реконвалесценції не вдалось однозначно встановити системоутворюючий показник у хворих з аГВІ.

5. Виявлені розбіжності, з нашої точки зору, є основою для розробки математичної моделі прогнозування активації ГВІ в дітей хворих на РВІ.

**Дані розділу 5 висвітлено в наступних наукових публікаціях:**

1. Слепченко М, Кузнецов С. Клініко-імунологічні особливості активації латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусну інфекцію. Експериментальна і клінічна медицина. 2020;89(4):95-102. doi: 10.35339/ekm.2020.89.04.14.

2. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Клініко-імунологічні відмінності дітей з ротавірусним гастроентеритом який перебігає на тлі латентної чи активованої герпесвірусної інфекції. В: Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук ХХІ століття: матеріали 2-ї Міжнародної наукової конференціїж; 2021 Лист 5; Рівне, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа; 2021. Т. 3. с. 57-9.

3. Slepchenko MYu, Medvid N. Content of interleukins in the blood of children with rotavirus infection against the activation of herpesvirus infection. In: ISIC – 2021. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists; 2021 Oct 20-21; Kharkiv, Ukraine: abstract book. Kharkiv: KhNMU; 2021. p. 67-8.

## РОЗДІЛ 6

**ПРОГНОЗУВАННЯ НАЯВНОСТІ ЛАТЕНТНОЇ ТА АКТИВНОЇ ФОРМ  
ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГАСТРОЕНТЕРИТ  
РОТАВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ.**

З огляду на виявлені статистично значущі відмінності клініко-параклінічних та імунних параметрів у дітей хворих на гастроентерит ротавірусної етіології залежно від наявності або відсутності в них латентної чи активованої ГВІ, було проведено математичне моделювання ймовірності наявності в цих дітей латентної чи активованої ГВІ. Для побудови моделі було оброблено дані 115 пацієнтів. Для того щоб з'ясувати, які фактори слід обов'язково враховувати під час здійснення діагностики наявності латентної та активної ГВІ в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит було виконано процедуру логістичного регресійного аналізу, де бінарною залежною змінною було обрано відповідно наявність лГВІ в одному випадку, та аГВІ в іншому – «1» і відсутність ГВІ тобто моно-РВІ – «0».

Математично модель логістичної регресії представлена у вигляді залежності логарифма шансу настання прогнозованої події від лінійної комбінації факторних змінних:  $P = \frac{\exp^y}{1+\exp^y} * 100\%$ ; (7.1) де

$P$  – ймовірність прогнозованої події;

$\exp$  – математична константа 2,72;

$y$  – результат рівняння регресії.

Саме рівняння регресії має наступний вигляд:  $y = a + (b_1 \times X_1) + (b_2 \times X_2) + \dots + (b_n \times X_n)$ ; де  $a$  — константа моделі;  $X_1, X_2, X_n$  — значення незалежних змінних,  $b_1, b_2, b_n$  — коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії.

Для отриманих моделей було розраховано специфічність та чутливість. Під чутливістю розуміли частку коректно ідентифікованих позитивних результатів, які були вірно визначені моделлю. Під специфічністю розуміли частку коректно ідентифікованих негативних результатів, які були вірно визначені моделлю.

Чутливість розраховували як відношення істинно позитивних відповідей до суми істинно позитивних та псевдонегативних відповідей. Специфічність визначали як відношення істинно негативних до суми істинно негативний та псевдопозитивних відповідей. Результат надавали у відсотках.

З метою створення прогностичної моделі наявності моно-РВІ чи РВІ+лГВІ було проаналізовано усі досліджені показники методом регресійного аналізу. Ґрунтуючись на отриманих даних було сформовано моделі, які дозволяють на етапі госпіталізації класифікувати пацієнта із комплексом симптомів та лабораторних даних в одну з сформованих груп 1, 2 (2А, 2В, 2С) або 3 групу.

Перша модель включала в себе оцінку шансу наявності у пацієнта нозології (моно-РВІ чи РВІ+лГВІ) за епідеміологічними та клінічними даними (табл. 7.1.1).

В другу модель було включено епідеміологічні, клінічні та лабораторні дані для оцінки шансу наявності у пацієнта моноперебігу РВІ чи РВІ+лГВІ (табл. 7.1.2).

Третя модель містила лише найбільш достовірні показники клітинного імунітету та цитокинового статусу, які проявили значний вплив на шанс розвитку моноперебігу РВІ чи РВІ+лГВІ (табл. 7.2.1).

Четвертою була розроблена прогностична модель, яка оцінює шанс наявності у пацієнта конкретного герпесвірусу (моно-РВІ, РВІ та ЦМВ, РВІ та ЕБВ й РВІ та ВГЛ - 6) за клініко-лабораторними показниками (табл. 7.3.1).

П'ятою було розроблено прогностичну модель активації латентної ГВІ к періоду ранньої реконвалесценції РВІ на підставі клініко-лабораторних показників.

6.1 Критеріальна комплексна клінічна та клініко-лабораторна модель прогнозування наявності моно-РВІ та РВІ+лГВІ

Оскільки досліджені збудники фонові герпесвірусної інфекції відносяться до одного виду та обумовлюють спільні клініко-анамнестичні особливості, було вирішено провести регресійний аналіз з метою встановлення незалежних предикторів моноперебігу РВІ й супутнього перебігу РВІ та лГВІ [93].

Першим етапом було проаналізовано клініко-епідеміологічні показники, зокрема вік хворих, термін маніфестації та максимальні показники основних



симптомів РВІ. Методом покрокового виключення із максимальною правдоподібністю було виокремлено лише найбільш достовірні показники, які виявилися незалежними предикторами та які дозволяють диференціювати моноперевіг РВІ та РВІ+ЛГВІ (табл. 6.1.1).

Таблиця 6.1.1

**Предиктори наявності ЛГВІ серед клінічних параметрів та коефіцієнти їх детермінації, що увійшли до рівняння біноміальної регресії**

Показники ( Предиктори)	В (β)	р	ВШ	95% довірчий інтервал (ДІ) для ВШ	
				Нижня межа	Верхня межа
Вік (міс).	0,086	0,022	1,090	1,013	1,173
Максимальна добова кратність блювання	-0,630	0,005	0,533	0,344	0,825
Максимальне підвищення температури тіла	-2,169	0,006	0,114	0,024	0,541
Кетонові тіла сечі "+"	0,664	0,005	1,942	1,216	3,103
Константа	83,411	0,007	1,678		

Примітка:

В – індивідуальний коефіцієнт для кожної змінної рівняння логістичної регресії; (сила впливу відповідного показника)

р – коефіцієнт достовірності;

ВШ – відношення шансів;

95 % ДІ – довірчий інтервал, нижній та верхній відповідно.

Константа – значення моделі, коли усі предиктори дорівнюють «0».

В таблиці 6.1.1 надано остаточні дані щодо змінних, які увійшли в рівняння логістичної регресії з коефіцієнтами впливу В та розрахованим відношенням шансів (ВШ) та 95 % довірчими інтервалами (95 % ДІ)

За результатами проведеного першого етапу логістичної регресії отримано рівняння прогнозування наявності у пацієнта моно- чи місктінфекції

$$Y_1 = (84,411 + 0,086 \times [\text{Вік, міс.}] - 0,630 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 2,169 \times [\text{Макс. підвищення } t \text{ тіла}] + 0,664 \times [\text{Кетонові тіла сечі « + »}], \quad (6.1.2)$$

куди потрібно підставити відповідні значення віку (міс), максимальної добової кратності блювання, максимальні цифри температурної реакції, кількість «+» кетонових тіл у сечі конкретного пацієнта.

Для визначення вірогідності наявності у пацієнта супутньої герпесвірусної інфекції у відсотках потрібно отриманий показник  $p$  помножити на 100,0 %.

Чутливість даної моделі щодо виявлення поєднаної ротавірусної та герпесвірусної інфекції становить 81,7 %; специфічність — 72,7 %.

Для покращення моделі (табл. 6.1.1) було вирішено додатково проаналізувати лабораторні дані хворих (клінічний аналіз крові) гострого періоду (табл. 6.1.2). Після аналізу додаткових прогностичних факторів чутливість моделі щодо виявлення поєднаної ротавірусної та герпесвірусної інфекції збільшилася до 82,4% а специфічність до 81,8 %.

Таблиця 6.1.2

**Предиктори наявності ЛГВІ серед клініко-параклінічних параметрів та коефіцієнти їх детермінації, що увійшли до рівняння біноміальної регресії**

Показники	В	m	p	ВШ	95% довірчий інтервал для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
Максимальна добова кратність блювання	-0,961	0,329	0,003	0,382	0,201	0,729
Максимальне підвищення температури тіла	-3,599	1,120	0,001	0,027	0,003	0,246
Термін виникнення катаральних явищ, днів	3,102	1,679	0,065	22,252	0,828	598,022
Кетонові тіла сечі "+"	1,275	0,389	0,001	3,577	1,668	7,671
Лейкоцити ГП, $10^9$ /л	-0,718	0,235	0,002	0,488	0,308	0,773
П/я нейтрофіли ГП, %	1,333	0,625	0,033	3,794	1,115	12,904
Еозинофіли ГП, %	1,162	0,566	0,040	3,195	1,054	9,683
Константа	139,83	42,787	0,007	1,678		

Примітка:

$B$  – індивідуальний коефіцієнт для кожної змінної рівняння логістичної регресії;

$p$  – коефіцієнт достовірності;

ВШ – відношення шансів;

95 % ДІ – довірчий інтервал, нижній та верхній відповідно.

Константа – значення моделі, коли усі предиктори дорівнюють «0».

Детермінація – універсальна міра залежності однієї випадкової величини від множення інших.

Згідно даних, наданих в табл. 6.1.2, зберегли свою діагностичну цінність такі симптоми, як максимальна добова кратність блювання, максимальне підвищення температури тіла, показник терміну виникнення катаральних явищ.

З лабораторних показників мав свою достовірність показник рівня «+» кетонових тіл у сечі.

З клінічного аналізу крові було включено три показники, які були визначені достовірними предикторами: лейкоцити ( $10^9/л$ ), п/я нейтрофіли (%) та вміст еозинофілів (%) (табл. 6.1.2).

Вірогідність наявності у пацієнта супутнього герпесвірусного інфікування буде розраховуватися за формулою (7.1.1) де показник регресії це:

$$Y_2 = 139,83 - 0,961 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 3,599 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 3,102 \times [\text{Термін виникнення катаральних явищ, діб}] + 1,275 \times [\text{Кетонів тіла сечі «+»}] - 0,718 \times [\text{Лейкоцити ГП, } 10^9/л] + 1,333 \times [\text{П/я нейтрофіли ГП, \%}] + 1,162 \times [\text{Еозинофіли ГП, \%}]. \quad (6.1.2)$$

Для наочної демонстрації можливостей практичного використання запропонованої прогностичної моделі наводимо клінічне спостереження.

### Приклад 1

Олександр Н. 23 місяці (IX № 724), надійшов до стаціонару на другу добу хвороби зі скаргами на підвищення температури тіла до  $38,9^\circ\text{C}$ , кволість, зниження апетиту, помірні прояви назофарингіту, блювоту 5 разів, рідкі випорожнення 4 рази. Хлопчик захворів гостро, коли вранці з'явилися вище перераховані скарги. В

приймальному відділені стан хворого було розцінено як середньої тяжкості. Об'єктивно: дитина млява, шкіра бліда, чиста. Видимі слизові оболонки блідо-рожеві, язик обкладено білим нальотом. Плаче зі сльозами. Слизова оболонка порожнини рота помірно гіперемована. Дихання через ніс дещо утруднене, помірні слизові виділення. Живіт піддутий, гуркочить, під час пальпації дитина занепокоєна. Встановлено попередній діагноз: Гострий гастроентерит середньої тяжкості. Назофарингіт, легка форма.

Призначена терапія: дієта, оральна регідратація, сорбенти (атоксил), біопрепарати (ентерол), жарознижуючі засоби (ібупрофен, парацетомол), сольові краплі (аквамарис).

При дослідженні калових мас методом ІФА виявлено ротавірусний антиген. Бактеріологічне дослідження випорожнень — патогенних збудників не виявлено. В сечі кількість кетонових тіл становила 2 «+».

На другу добу перебування дитини у стаціонарі було проведено дослідження показників клінічного аналізу крові. Отримано наступні результати: Еритроцити –  $4,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Нь – 115,0 г/л, Лейкоцити –  $8,33 \cdot 10^9/\text{л}$ , П/я нейтрофіли – 1,0 %, С/я нейтрофіли – 34,0 %, Еозинофіли – 1,0 %, Лімфоцити – 40,0 %, Моноцити – 4 %

За допомогою формули прогнозування наявності у пацієнта моно- чи мікстінфекції (6.1.1), де значення  $Y$  (6.1.2) розраховано згідно таблиці 6.1.2, та клініко-параклінічних даних пацієнта нами було отримано наступне рівняння:

$$P = \frac{\exp^{(139,83 - 0,961 \times [5] - 3,599 \times [38,9] + 3,102 \times [1] + 1,275 \times [1] - 0,718 \times [8,33] + 1,333 \times [1] + 1,162 \times [1])}}{1 + \exp^{(139,83 - 0,961 \times [2] - 3,599 \times [38,9] + 3,102 \times [1] + 1,275 \times [1] - 0,718 \times [8,33] + 1,333 \times [1] + 1,162 \times [1])}} =$$

$$= \frac{\exp^{-4,084}}{1 + \exp^{-4,084}} = \frac{0,01684}{1 + 0,01684} = 0,0165.$$

Для отримання вірогідності у відсотках потрібно отримане значення «р» помножити на 100 % =  $0,0165 \times 100\% = 1,65\%$

На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що шанс наявності в даної дитини герпесвірусної інфекції становить 1,65 %. Поряд із цим шанс наявності моноперебігу РВІ становив 98,35 %, що було отримано за результатом використання прогностичної моделі та надалі було підтверджено негативними результатами при

дослідженні крові на наявність ДНК (ПЛР) та IgM та IgG (ІФА) до вірусів герпесу 4, 5, 6 типів.

Враховуючи клініко-лабораторні дані **встановлено діагноз: Ротавірусна інфекція (ІФА фекалій — антиген ротавірусу) гастроентеритична форма, середньої тяжкості.**

Таким чином, розроблена нами формула прогнозування наявності ГВІ в дітей хворих ротавірусним гастроентеритом, оснований на аналізі лише клініко-параклінічних показників, має чутливість (Se) 82,4 % та специфічність (Sp) – 81,8 %. На наш погляд, вказані переваги у сукупності з незначними фінансовими витратами для визначення загальноприйнятих лабораторних показників, є аргументом для подальшого використання цієї формули у практичній діяльності закладів охорони здоров'я різного рівня.

## 6.2 Критеріальна комплексна імунологічна модель прогнозування наявності моно-РВІ та РВІ+ЛГВІ

Наступним кроком було вирішено включити в аналіз дані щодо стану імунної системи обстежених пацієнтів (табл. 6.2.1). Дані включалися блоками: клітинна (відносні значення CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ та CD22+), цитокінова (абсолютні значення ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4) відповідь та реакція імуноглобулінів (абсолютні значення Ig A, Ig M, Ig G).

Таблиця 6.2.1

### Предиктори наявності ЛГВІ серед імунних параметрів, що увійшли до рівняння біноміальної регресії

Показники	В	р	ВШ	95% довірчий інтервал для ВШ	
				Нижня межа	Верхня межа
CD8+ ГП, %	0,258	0,012	1,294	1,057	1,583
ІЛ-1 $\beta$ ГП, пг/мл	-0,386	0,005	0,680	0,520	0,888
ІЛ-4 ГП, пг/мл	1,077	<0,001	2,935	1,651	5,218
Константа	-5,128	0,127	0,006		

Примітка:

$B$  – індивідуальний коефіцієнт для кожної змінної рівняння логістичної регресії;

$p$  – коефіцієнт достовірності;

ВШ – відношення шансів;

95 % ДІ – довірчий інтервал, нижній та верхній відповідно.

Згідно даних в табл. 6.2.1, серед усіх досліджених імунологічних показників незалежними достовірними предикторами наявності РВІ+ЛГВІ виявилися відносна кількість CD8+ клітин та концентрації ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ4.

Прогностичне математичне рівняння в даному випадку матиме наступний вигляд:

$$Y_3 = -5,128 + 0,258 \times [CD - 8 \text{ ГП, \%}] - 0,386 \times [ІЛ - 1\beta \text{ ГП, } \frac{\text{пг}}{\text{мл}}] + 1,077 \times [ІЛ - 4, \frac{\text{пг}}{\text{мл}}] \quad (7.2.1)$$

Чутливість даної моделі становила 90,1 % а специфічність — 72,7 % .

Для наочної демонстрації можливостей практичного використання запропонованої прогностичної моделі наводимо клінічне спостереження.

## Приклад 2

Катерина Т., 24 міс (ІХ № 65), надійшла до стаціонару на другу добу хвороби зі скаргами на підвищення температури тіла до 38,4 °С, кволість, відмову від їжі та пиття, блювоту 2 рази, рідкі, рясні випорожнення 5 разів. Дівчинка захворіла гостро, коли вночі підвищилась температура тіла до 38,7°С, з'явилась ринорея та покашлювання, блювота та рідкі випорожнення. В приймальному відділенні стан хворої було розцінено як середньої тяжкості.

Об'єктивно: дитина млява, шкіра бліда, чиста. Видимі слизові оболонки блідо-рожеві, язик обкладено білим нальотом. Плаче зі сльозами. Слизова оболонка порожнини рота помірно гіперемована. Дихання через ніс дещо утруднене, помірні слизові виділення. Живіт піддутий, гуркочить, під час пальпації дитина занепокоєна.

Встановлено попередній діагноз: Гострий гастроентерит середньої тяжкості. Назофарингіт, легка форма.

Призначена терапія: дієта, оральна регідратація, сорбенти (смекта), біопрепарати (ентерол), жарознижуючі засоби (ібупрофен, парацетамол). При дослідженні калових мас методом ІФА виявлено ротавірусний антиген.

Бактеріологічне дослідження випорожнень — патогенних збудників не виявлено.

На другу добу захворювання було проведено дослідження лабораторних показників ( клінічний аналіз периферичної крові, аналіз клітинної ланки імунної системи та цитокінової відповіді).

Отримано наступні результати:

Клін. аналіз крові: Еритроцити –  $4,3 \cdot 10^{12}/л$ , Нь – 125,0 г/л, Лейкоцити –  $9,20 \cdot 10^9/л$ , П/я нейтрофіли – 1,0 %, С/я нейтрофіли – 37,0 %, Еозинофіли – 1,0 %, Лімфоцити – 58,0 %, Моноцити – 3 %, ШЗЕ – 5 мм/год

Імунні параметри: CD3+ - 60 %, CD4+ - 27 %, CD8+ - 28 %, CD16+ - 22 %, CD22+ - 17 %, ІЛ-1 $\beta$  – 20,0 пг/мл, ІЛ-4 – 11,0 пг/мл

Як видно з табл. 7.2.1, незалежними достовірними предикторами були відносна кількість CD8+ клітин та інтерлейкіни ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4. Відповідно, отримані значення даних показників пацієнта потрібно підставити в формулу:

$$P = \frac{\exp(-5,128+0,258 \times [28,00] - 0,386 \times [20,00] + 1,077 \times [11,00])}{1 + \exp(-5,128+0,258 \times [28,00] - 0,386 \times [20,00] + 1,077 \times [11,00])} = \frac{\exp^{6,223}}{1 + \exp^{6,223}} = \frac{504,21}{1 + 504,21} = 0,9980 \text{ (7.2.1)}$$

Для визначення вірогідності наявності у пацієнта супутньої герпесвірусної інфекції у відсотках потрібно отриманий показник помножити на 100,00 % =  $0,9980 \times 100,00 \% = 99,80 \%$ .

Застосування прогностичної моделі у хворого показало майже 100,00 % вірогідність наявності у хворого супутньої герпесвірусної інфекції.

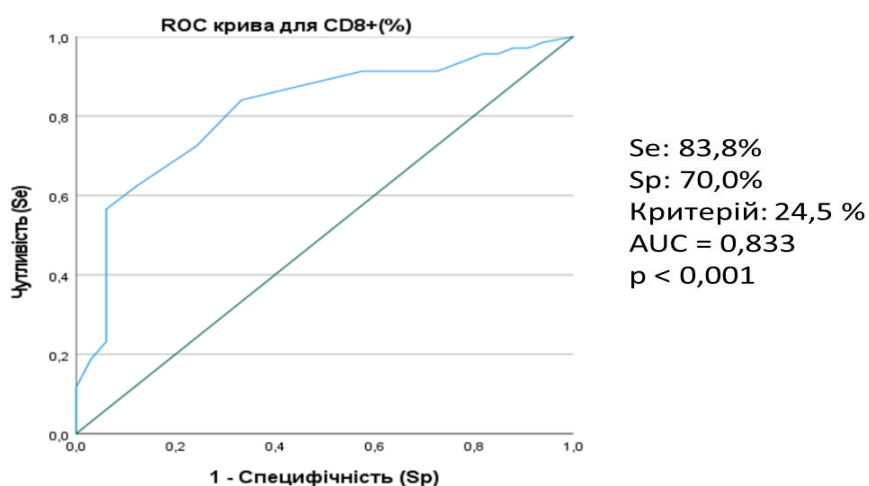
Дитину було обстежено на наявність у сироватці крові ДНК (ПЛР) вірусів герпесу 4, 5, 6 типів та антитіла класів М та G (ІФА) до вірусів герпесу 4, 5, 6. Було виявлено IgG до ЕБВ (VCA). Інші показники були негативними, що дозволило у сукупності з клініко-лабораторними даними встановити **заключний діагноз**: *Ротавірусна інфекція (ІФА – антиген ротавірусу) гастроентеритична форма,*

середньої тяжкості. Герпесвірусна інфекція (ЕБВ VCA IgG-позитивно) латентна форма.

Таким чином, визначення відносних рівнів CD8<sup>+</sup> та концентрації ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-4 у сироватці крові дітей раннього віку, хворих на ротавірусний гастроентерит, дозволяють на ранніх стадіях хвороби прогнозувати інфікування герпесвірусною інфекцією.

6.3 Оцінка індивідуальної прогностичної цінності імунних показників для прогнозування наявності лГВІ шляхом аналізу ROC кривих

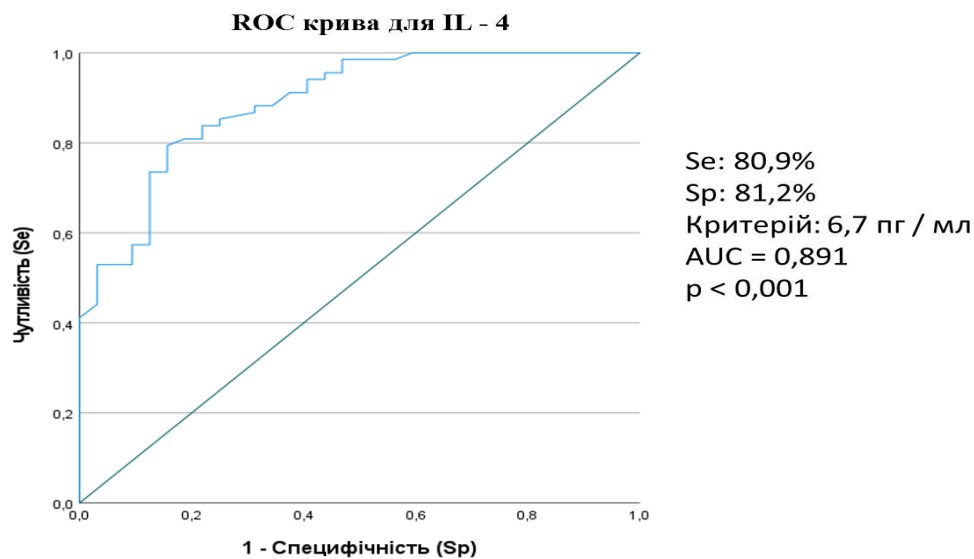
Для оцінки діагностичної значущості кількісних ознак імунних параметрів у вірогідності виявлення латентної ГВІ в дітей з гастроентеритом ротавірусної етіології використовувався метод аналізу ROC кривих з подальшим виділенням граничного значення. За результатами оцінки ROC кривих для рівнів показників CD3<sup>+</sup>(%), CD4<sup>+</sup>(%), CD22<sup>+</sup>(%), IgA, IgM, IgG було побудовано криві, що перетинали контрольну діагональ і показали себе як не значущі класифікатори. При оцінці залежності наявності лГВІ+РВІ від відносної кількості CD16<sup>+</sup> лімфоцитів та концентрації ІЛ-1 $\beta$  встановлено зворотній зв'язок, що свідчить про те що ці показники володіють кращою чутливістю по відношенню виявлення хворих з моно-РВІ. Таким чином для прогнозування наявності латентної ГВІ в дітей хворих на гастроентерит ротавірусної етіології ми використали показники: CD8<sup>+</sup> (%) лімфоцитів та вмісту ІЛ-4 пг/мл і ФНП- $\alpha$  пг/мл.



**Рис. 6.3.1 – Характеристична крива взаємозв'язку рівня CD8<sup>+</sup> (%) лімфоцитів та наявності лГВІ**



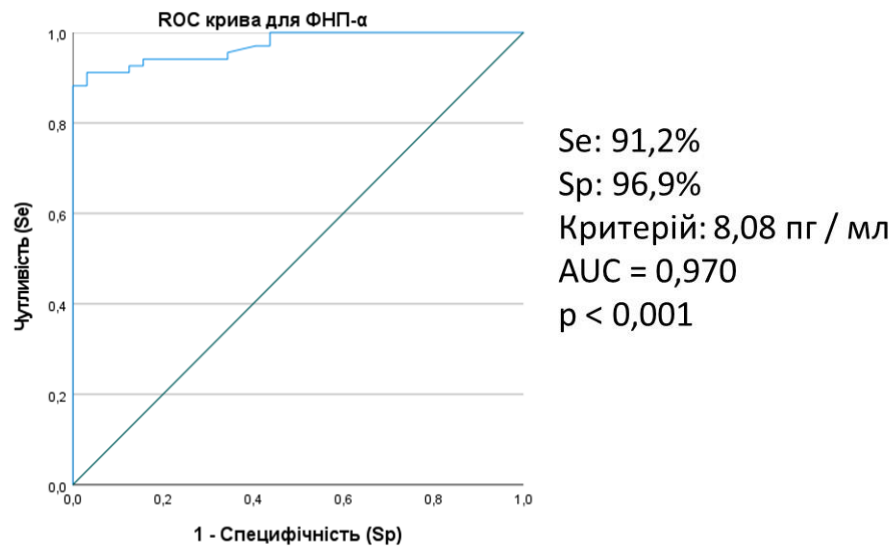
За результатами ROC-аналізу для рівнів CD8+ (%) в дітей з ротавірусною інфекцією було побудовано криву, що не перетинала контрольну діагональ (рис. 6.3.1). Порогове значення для відносної кількості CD8+ лімфоцитів було встановлено на рівні 24,5 %, що з чутливістю 83,8% та специфічністю 70,0 % свідчить про наявність в дитини латентної герпесвірусної інфекції (AUC = 0,833 ± 0,043 [95,0 % ДІ 0,749–0,918], p < 0,001).



**Рис. 6.3.2 – Характеристична крива взаємозв’язку концентрації ІЛ-4 пг/мл та наявності ЛГВІ**

За результатами ROC-аналізу для рівнів ІЛ-4 в дітей з РВІ було побудовано криву, що не перетинала контрольну діагональ (рис. 6.3.2) та отримано наступні показники якості прогнозування наявності в них латентного інфікування вірусами групи герпес з чутливістю 80,9% та специфічністю 81,2% при значенні ІЛ-4 ≥ 6,7 пг/мл. AUC = 0,891 ± 0,035 [95,0 % ДІ 0,825–0,956], p < 0,001).

Згідно даних рис. 6.3.3 для рівнів ФНП-α, в дітей з ротавірусною інфекцією, було побудовано криву, що не перетинала контрольну діагональ. Порогове значення для концентрації ФНП-α було встановлено на рівні 8,08 пг/мл, що з чутливістю 91,2 % та специфічністю 96,9 % свідчить про наявність в дитини латентної герпесвірусної інфекції (AUC = 0,970 ± 0,043 [95,0 % ДІ 0,749–0,918], p < 0,001).



**Рис. 6.3.3 – Характеристична крива взаємозв’язку концентрації ФНП- $\alpha$  пг/мл та наявності лГВІ**

Таким чином встановлені граничні значення на рівні CD8+ (%) лімфоцитів  $\geq 24,5$  % (Se = 83,8%, Sp = 70,0 %), IL-4  $\geq 6,7$  пг / мл (Se = 80,9%, Sp = 81,2%.) та при концентрації ФНП- $\alpha$   $\geq 8,08$  пг/мл (Se = 91,2%, Sp = 96,9%.) можна використовувати для прогнозування наявності в дітей хворих ротавірусним гастроентеритом латентної ГВІ.

**6.4 Критеріальна комплексна клініко-лабораторна модель прогнозування наявності конкретної за етіологічним фактором ГВІ у хворих на ротавірусний гастроентерит**

Запропоновано прогностичну модель, сформовану на основі епідеміологічних та клінічних даних обстежених дітей. До моделі було включено наступні показники: вік пацієнтів (міс.), термін виникнення діареї (діб), максимальна добова кратність діареї (разів/доба), термін виникнення блювання (діб), максимальна добова кратність блювання (разів/доба), термін виникнення підвищення температури тіла (діб), максимальне підвищення температури тіла ( $^{\circ}$  C), кетонові тіла сечі («+») та показники клінічного аналізу крові гострого періоду.

Особливістю даного прогностичного методу є те, що він потребує лише проведення аналізу результатів загальноприйнятих методів дослідження (клінічного аналізу крові та визначення симптомокомплексу поточного захворювання).

За групу порівняння було обрано групу дітей з моно-РВІ, оскільки попередні розрахунки показали достовірні відмінності між клінічними, лабораторними та імунологічними показниками дітей неінфікованих і інфікованих різними вірусами групи герпес.

За результатом проведення мультиноміального регресійного аналізу із прямим покроковим включенням показників в модель було отримано наступні показники та коефіцієнти їх детермінації відносно залежної змінної (моно- чи мікстинфекція) (табл. 6.4.1).

Таблиця 6.4.1

**Предиктори, що увійшли до рівняння біноміальної регресії наявності поєднаної РВІ з різними вірусами групи герпес (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6) серед клініко-параклінічних параметрів**

Показники		В	р	ВШ	95% довірчий інтервал для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
РВІ та ЦМВ	Константа	107,060	0,045			
	Вік, міс.	0,047	0,492	1,048	0,917	1,197
	Максимальна добова кратність діареї	1,065	0,020	2,902	1,179	7,143
	Максимальна добова кратність блювання	-0,542	0,138	0,581	0,284	1,190
	Термін виникнення підвищення t тіла	1,630	0,157	5,105	0,534	48,813
	Максимальне підвищення температури тіла	-2,835	0,042	0,059	0,004	0,905
	Кетонові тіла сечі "+"	0,078	0,862	1,082	0,445	2,628
	Лейкоцити ГП, 109/л	-0,880	0,003	0,415	0,233	0,737
	Паличкоядерні нейтрофіли ГП, %	0,520	0,549	1,683	0,307	9,213
	Моноцити ГП, %	0,292	0,248	1,340	0,816	2,199
	Константа	136,441	0,038			
	Вік, міс.	0,208	0,008	1,231	1,057	1,434

Максимальна добова кратність діареї	-0,017	0,969	0,984	0,424	2,281
Максимальна добова кратність блювання	-1,814	0,001	0,163	0,058	0,459
Термін виникнення підвищення t тіла	-2,223	0,058	0,108	0,011	1,077
Максимальне підвищення температури тіла	-3,505	0,039	0,030	0,001	0,841
Кетонові тіла сечі "+"	1,865	0,001	6,455	2,049	20,339
Лейкоцити ГП, 10 <sup>9</sup> /л	-0,784	0,015	0,456	0,243	0,857
Паличкоядерні нейтрофіли ГП, %	2,900	0,003	18,180	2,722	121,413
Моноцити ГП, %	-0,132	0,666	0,877	0,482	1,594
Константа	104,318	0,050			
Вік, міс.	0,037	0,589	1,038	0,908	1,186
Максимальна добова кратність діареї	0,310	0,378	1,364	0,685	2,716
Максимальна добова кратність блювання	-1,336	0,005	0,263	0,103	0,671
Термін виникнення підвищення t тіла	-1,716	0,109	0,180	0,022	1,462
Максимальне підвищення температури тіла	-2,706	0,047	0,067	0,005	0,971
Кетонові тіла сечі "+"	1,580	0,002	4,853	1,761	13,371
Лейкоцити ГП, 10 <sup>9</sup> /л	-0,603	0,031	0,547	0,316	0,948
Паличкоядерні нейтрофіли ГП, %	2,529	0,004	12,544	2,257	69,714
Моноцити ГП, %	0,399	0,114	1,490	0,909	2,441

Примітка:

В – індивідуальний коефіцієнт для кожної змінної рівняння логістичної регресії;

р – коефіцієнт достовірності;

ВШ – відношення шансів;

95 % ДІ – довірчий інтервал, нижній та верхній відповідно.

Аналізуючи дані, надані в табл. 6.4.1, можна визначити певні закономірності щодо асоціації клінічних та лабораторних показників хворих неінфікованих та інфікованих герпесвірусами. Так, достовірними предикторами наявності інфікування ЦМВ, ЕБВ та ВГЛ-6 типу стали: вік пацієнтів, максимальна добова кратність діареї, максимальна добова кратність блювання, термін підвищення температури до моменту госпіталізації, максимальний показник температури тіла, кількість

кетонівих тіл сечі, показник кількості лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів.

Отримані показники та їх рівні детермінації дозволяють сформулювати математичне рівняння прогнозування відношення пацієнта до однієї з 4 досліджуваних груп.

Для отримання шансу наявності латентної ЦМВ інфекції в дітей хворих на РВІ відповідне рівняння буде мати вигляд:

$$Y_3 = \exp^{(107,06+0,047 \times [\text{Вік, міс.}] + 1,065 \times [\text{Макс. добова кратність діареї}] - 0,542 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] + 1,63 \times [\text{Термін виникнення підвищення } t \text{ тіла}] - 2,835 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 0,078 \times [\text{Кетоніві тіла сечі "+"}] - 0,88 \times [\text{Лейкоцити ГП, 109}] + 0,52 \times [\text{Паличкоядерні нейтрофіли ГП, \%}] + 0,292 \times [\text{Моноцити ГП, \%}])} \quad (6.4.1)$$

Чутливість даної моделі складає 82,6% а специфічність 69,1 %

Для отримання шансу наявності латентної ЕБВ інфекції в дітей хворих на РВІ відповідне рівняння буде мати вигляд:

$$Y_4 = \exp^{(136,441+0,208 \times [\text{Вік, міс.}] - 0,017 \times [\text{Макс. добова кратність діареї}] - 1,814 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 2,223 \times [\text{Термін виникнення підвищення } t \text{ тіла}] - 3,505 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 1,865 \times [\text{Кетоніві тіла сечі "+"}] - 0,784 \times [\text{Лейкоцити ГП, 109}] + 2,9 \times [\text{Паличкоядерні нейтрофіли ГП, \%}] - 0,132 \times [\text{Моноцити ГП, \%}])} \quad (6.4.2)$$

Чутливість даної моделі складає 82,4% а специфічність 67,8 %

Та для визначення шансу наявності інфікування дітей хворих на ротавірусний гастроентерит ВГЛ-6 типу рівняння буде мати вигляд:

$$Y_5 = \exp^{(104,318+0,037 \times [\text{Вік, міс.}] + 0,31 \times [\text{Макс. добова кратність діареї}] - 1,336 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 1,716 \times [\text{Термін виникнення підвищення } t \text{ тіла}] - 2,706 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 1,58 \times [\text{Кетоніві тіла сечі "+"}] - 0,603 \times [\text{Лейкоцити ГП, 109}] + 2,529 \times [\text{Паличкоядерні нейтрофіли ГП, \%}] + 0,399 \times [\text{Моноцити ГП, \%}])} \quad (6.4.3)$$

Чутливість даної моделі складає 77,4% а специфічність 61,6 %

Для отримання безпосередньої вірогідності наявності ( $p_n$ ) захворювання у відсотках необхідно скористатися відношенням (отриманий показник регресії відповідної групи поділити на суму показників регресії усіх груп):

$$p_n = \frac{Y_n}{1+Y_3+Y_4+Y_5}, \text{ де} \quad (6.4.4.)$$

$p_n$  – вірогідність наявності шуканого захворювання

$Y_n$  – значення регресії шуканого захворювання відносно групи порівняння

$Y_{3+} + Y_{4+} + Y_{5-}$  – сума значень регресій розрахованих за формулами 6.4.1, 6.4.2, 6.4.3.

З метою отримання значення у відсотках необхідно результат  $p_n$  помножити на 100%.

Чутливість загальної даної моделі складає 87,3% а специфічність 81,8 %.

Для наочної демонстрації можливостей практичного використання запропонованої прогностичної моделі наводимо клінічне спостереження.

### Приклад № 3

Анастасія А. 16 місяців (ІХ № 23), надійшла до стаціонару на першу добу хвороби зі скаргами на підвищення температури тіла до 39,5 °С, кволість, зниження апетиту, помірні прояви назофарингіту, блювоту 5 разів, рідкі випорожнення 4 рази. Дівчинка захворіла гостро, коли вранці з'явились вище перераховані скарги. В приймальному відділенні стан хворої було розцінено як середньої тяжкості. Об'єктивно: дитина млява, шкіра бліда, чиста. Видимі слизові оболонки блідо-рожеві, язик обкладено білим нальотом. Плаче зі сльозами. Слизова оболонка порожнини рота помірно гіперемована. Дихання через ніс вільне. Живіт піддутий, гуркочить, під час пальпації дитина занепокоєна. Встановлено попередній діагноз: Гострий гастроентерит середньої тяжкості. Фарингіт легка форма.

Призначена терапія: дієта, оральна регідратація, сорбенти (атоксил), біопрепарати (ентерол), жарознижуючі засоби (ібупрофен, парацетомол).

При дослідженні калових мас методом ІФА виявлено ротавірусний антиген. Бактеріологічне дослідження випорожнень — патогенних збудників не виявлено. В сечі кількість кетонових тіл становила «+++».

На другу добу перебування дитини у стаціонарі було проведено дослідження показників: клінічний аналіз крові. Отримано наступні результати: Еритроцити –  $3,9 \cdot 10^{12}/л$ , Нб – 106,0 г/л, Лейкоцити –  $11,5 \cdot 10^9/л$ , П/я нейтрофіли – 3,0 %, С/я нейтрофіли, 41,0 %, Еозинофіли – 2,0 %, Лімфоцити – 52,0 %, Моноцити – 2, %, ШЗЕ – 9 мм/год

Згідно розробленого прогностичного алгоритму нами було отримано наступні вірогідності відношення наведеної пацієнтки до однієї з 4-х груп, які досліджуються в дисертаційній роботі (табл. 6.4.1). Показники анамнезу та клініко-лабораторних даних було підставлено до формул 6.4.1, 6.4.2, 6.4.3. Вірогідність була отримана із

застосуванням формули (6.4.4), результат якої помножили на 100,00 % для отримання вірогідності у відсотках.

Таблиця 6.4.2

**Таблиця показників детермінації, значень регресії та класифікаційної функції щодо симптомокомплексу з прикладу 3**

Показники	Значення показників	Коефіцієнти			
		1 група	2 група	3 група	4 група
Константа			107,06	136,44	104,32
Вік, міс.	16		0,047	0,208	0,037
Максимальна добова кратність діареї	4		1,065	-0,017	0,310
Максимальна добова кратність блювання	5		-0,542	-1,814	-1,336
Термін виникнення підвищення t тіла	1		1,630	-2,223	-1,716
Максимальне підвищення температури тіла	39,5		-2,835	-3,505	-2,706
Кетоніві тіла сечі "+"	3		0,078	1,865	1,580
Лейкоцити ГП, 10 <sup>9</sup>	11,5		-0,880	-0,784	-0,603
Паличкоядерні нейтрофіли ГП, %	3		0,520	2,900	2,529
Моноцити ГП, %	2		0,292	-0,132	0,399
<b>Значення регресії відповідної групи (Y<sub>n</sub>)</b>		<b>1</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,0066</b>	<b>0,0527</b>
<b>% належності пацієнта до групи</b>		<b>94,387</b>	<b>0,015</b>	<b>0,620</b>	<b>4,977</b>

На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що шанс інфікування дитини вірусами групи герпес становить: ЦМВ = 0,015 %, ЕБВ = 0,620 % та ВГЛ - 6 = 4,977 %. Майже 95,0 % шанс прогностичної моделі свідчив про наявність моноперебігу РВІ, що надалі було підтверджено негативними результатами при дослідженні крові на наявність ДНК (ПЛР) та IgM та IgG (ІФА) до вірусів герпесу 4, 5, 6 типів.

Враховуючи клініко-лабораторні дані встановлено діагноз: Ротавірусна інфекція (ІФА фекалій — антиген ротавірусу) гастроентеритична, середньої тяжкості формою.

### 6.5 Критеріальна комплексна клініко-лабораторна модель прогнозування активації ГВІ в пацієнтів з РВІ до періоду ранньої реконвалесценції

З метою виявлення незалежних предикторів активації ГВІ протягом захворювання в дітей хворих на ротавірусної гастроентерит, до аналізу було включено всі клініко-параклінічні та імунні показники періоду ранньої реконвалесценції, а також вік пацієнтів. Методом покрокового виключення було виокремлено лише найбільш достовірні показники, які виявилися незалежними предикторами та які дозволяють диференціювати латентні (РВІ+лГВІ) та активовані (РВІ+аГВІ) форми ГВІ (табл. 6.5.1).

Таблиця 6.5.1

#### Предиктори, що увійшли до рівняння біноміальної регресії активації ГВІ у дітей хворих на РВІ

Предиктори	В	р	ВШ	95,0 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Вік, місяців	0,113	0,146	1,120	0,961	1,305
Тривалість діареї, днів	1,284	0,107	3,610	0,757	17,219
Гемоглобін ПР, г/л	0,208	0,063	1,232	0,989	1,534
ШЗЕ ПР, мм/год	-0,202	0,088	0,817	0,647	1,031
Лейкоцити ПР, $\times 10^9$ /л	1,175	0,058	3,238	0,959	10,935
С/я ПР, %	-0,228	0,020	0,796	0,658	0,964
Моноцити ПР, %	-0,528	0,090	0,590	0,321	1,086
CD 16 <sup>+</sup> ПР, %	0,399	0,052	1,490	0,996	2,230
CD 22 <sup>+</sup> ПР, %	-0,197	0,122	0,821	0,640	1,054
ФНП- $\alpha$ ПР, пг/мл	1,230	0,005	3,422	1,458	8,034
Константа	-44,346	0,013	< 0,001		

Примітка:

В – індивідуальний коефіцієнт для кожної змінної рівняння логістичної регресії;

р – коефіцієнт достовірності;

ВШ – відношення шансів;

95 % ДІ – довірчий інтервал, нижній та верхній відповідно.



Згідно даних таблиці 6.5.1 достовірними предикторами активації ГВІ є показники клінічного аналізу крові хворих у період ранньої реконвалесценції (рівень гемоглобіну, лейкоцитів та с\я нейтрофілів), відносний вміст CD 16+ лімфоцитів та ФНП-α.

Хоча за даними аналізу, вік, показники тривалості діареї, ШЗЕ, рівень моноцитів та відносний вміст CD22+ Т-лімфоцитів не досягли встановленого рівня значимості, вони також були включені до рівняння прогнозування шансу активації ГВІ, як незалежні предиктори.

Отримані показники та їх рівні детермінації дозволяють сформулювати математичне рівняння прогнозування шансу активації ГВІ до періоду ранньої реконвалесценції РВІ. Оскільки хворі з латентною ГВІ є групою порівняння, відповідно значення їх коефіцієнтів дорівнює 0, та показник  $Y_I = exp^{(0)} = 1$ .

Для отримання шансу активації ГВІ до періоду ранньої реконвалесценції РВІ в дітей рівняння буде мати вигляд:

$$\begin{aligned}
 Y_6 = & -44,346 + [0,113 * \text{Вік, міс.}] + [1,284 * \text{Тривалість діареї, діб}] - \\
 & - [0,197 * \text{CD } 22^+ \text{ ПР, \%}] + [0,399 * \text{CD } 16^+ \text{ ПР, \%}] + \\
 & + [1,230 * \text{TNF-}\alpha \text{ ПР, пг/мл}] + [1,175 * \text{Лейкоцити ПР, } \times 10^9/\text{л}] + \\
 & + [0,208 * \text{Гемоглобін ПР, г/л}] - [0,202 * \text{ШЗЕ ПР, мм/год}] - \\
 & - [0,228 * \text{С/я ПР, \%}] - [0,528 * \text{Моноцити ПР, \%}]
 \end{aligned}
 \tag{6.5.1}$$

Чутливість даної моделі щодо прогнозування активації становить 93,3 %; специфічність – 89,6 %.

#### Приклад 4

Микита А., 21 міс (ІХ № 247), надійшов до стаціонару на третю добу хвороби зі скаргами на підвищення температури тіла до 38,5°C, кволість, відмову від їжі та пиття, блювоту 4 рази, рідкі, рясні випорожнення 6 разів. Хлопчик захворів гостро, коли виникли ринорея та покашлювання, температура 37,8°C, на другу з'явилися блювота та рідкі випорожнення, вночі підвищилась температура тіла до 38,9 °С. У приймальному відділенні стан хворого було розцінено як середньої тяжкості.

Об'єктивно: дитина млява, шкіра бліда, чиста. Видимі слизові оболонки блідо-рожеві, дещо сухі, язик обкладено білим нальотом. Слизова оболонка порожнини рота помірно гіперемована. Дихання через ніс дещо утруднене, помірні слизові виділення. Живіт піддутий, гуркочить, під час пальпації дитина занепокоєна.

Встановлено попередній діагноз: Гострий гастроентерит середньої тяжкості. Назофарингіт, легка форма.

Призначена терапія: дієта, оральна регідратація, сорбенти (атоксил), біопрепарати (ентерол), жарознижуючі засоби (ібупрофен, парацетомол). При дослідженні калових мас методом ІФА виявлено ротавірусний антиген.

Бактеріологічне дослідження випорожнень — патогенних збудників не виявлено.

На 7 добу захворювання, в дитини зберігались кволість, субфебрильна лихоманка, стілець 3 рази на добу кашкоподібної консистенції. На 8 добу захворювання було проведено дослідження лабораторних показників, зокрема клінічний аналіз крові, аналіз показників імунної та цитокінової відповіді.

**Клінічний аналіз крові:** Еритроцити –  $4,5 \cdot 10^{12}/л$ , Нь – 122,0 г/л, Лейкоцити –  $7,3 \cdot 10^9/л$ , П/я нейтрофіли – 2,0 %, С/я нейтрофіли, 33,0 %, Еозинофіли – 2,0 %, Лімфоцити 61,0 %, Моноцити – 2, %, ШЗЕ – 8 мм/год.

Імунні параметри: CD3+ 68 %, CD4+ 38 %, CD8+ 36 %, CD16+ 26 %, CD22+ 21%, ІЛ-1 $\beta$  – 9,4 пг/мл, ІЛ-4 – 11,1 пг/мл, ФНП- $\alpha$  10,7 пг/мл

Як видно з табл. 6.5.1, незалежними достовірними предикторами були вік (міс.), тривалість діареї (діб), лейкоцити ПР,  $\times 10^9/л$ , гемоглобін ПР, г/л, ШЗЕ ПР, мм/год, с/я % ПР, Моноцити ПР, %, відносний вміст CD 16<sup>+</sup> ПР, %, CD 22<sup>+</sup> ПР, %, концентрація ФНП- $\alpha$  ПР, пг/мл.

Відповідно, отримані значення даних показників пацієнта потрібно підставити у формулу:

$$\begin{aligned}
 Y = & -44,346 + [0,113 * \text{Вік, міс.}] + [1,284 * \text{Тривалість діареї, діб}] - \\
 & - [0,197 * \text{CD 22}^+ \text{ ПР, \%}] + [0,399 * \text{CD 16}^+ \text{ ПР, \%}] + \\
 & + [1,230 * \text{ФНП-}\alpha \text{ ПР, пг/мл}] + [1,175 * \text{Лейкоцити ПР, } \times 10^9/л] + \\
 & + [0,208 * \text{Гемоглобін ПР, г/л}] - [0,202 * \text{ШЗЕ ПР, мм/год}] -
 \end{aligned}$$

– [0,228 \* С/я ПР, %] – [0,528 \* Моноцити ПР, %]

$$P = \frac{\exp^{10,17}}{1+\exp^{10,17}} = \frac{26108,076}{1+26108,076} = 0,9999$$

Для визначення вірогідності наявності у пацієнта активації ГВІ у відсотках потрібно отриманий показник помножити на 100,00 % = 0,9999 × 100,00 % = 99,99 %.

Тож застосування прогностичної моделі відносно даного пацієнта показало майже 100,00 % вірогідність активації в нього ГВІ до періоду ранньої реконвалесценції РВІ.

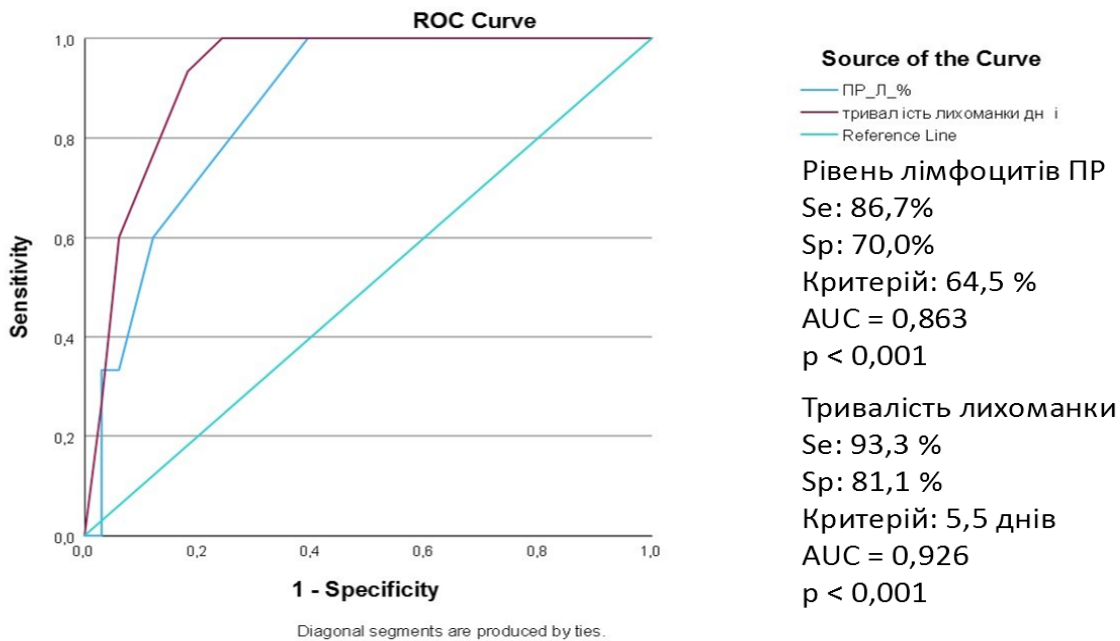
Наступним кроком дитині було проведено дослідження сироватки крові (ПЛР) на наявність ДНК герпесвірусів (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-бтипу) (якісно), і було отримано позитивний результат – визначно ДНК ЦМВ, що підтверджує активацію латентної ЦМВ інфекції у даного хворого до періоду ранньої реконвалесценції РВІ. Враховуючи клініко-лабораторні дані було встановлено **заключний діагноз:** *Ротавірусна інфекція (ІФА – антиген ротавірусу) гастроентеритична форма, середньої тяжкості. Герпесвірусна інфекція (ДНК ЦМВ (ПЛР)-позитивно) фаза активної реплікації.*

Таким чином, впродовж РВІ у хворих інфікованих герпесвірусами (РВІ+лГВІ) при підозрі активації ГВІ, визначення вмісту лейкоцитів ×10<sup>9</sup>/л, гемоглобіну г/л, ШЗЕ мм/год, с/я %, моноцитів %, відносного вмісту CD16<sup>+</sup> %, CD22<sup>+</sup> %, та концентрації ФНП-α пг/мл у сироватці їх крові дозволяє до періоду ранньої реконвалесценції, ротавірусного гастроентериту діагностувати активацію латентної герпесвірусної інфекції.

6.6 Оцінка індивідуальної прогностичної цінності клініко-параклінічних та імунних показників для прогнозування активації лГВІ шляхом аналізу ROC кривих

Для оцінки діагностичної значущості клініко-параклінічних та імунних параметрів у вірогідності прогнозування активації ГВІ в дітей до періоду реконвалесценції РВІ використовувався метод аналізу ROC кривих з подальшим виділенням граничного значення. За результатами оцінки ROC кривих для тривалості

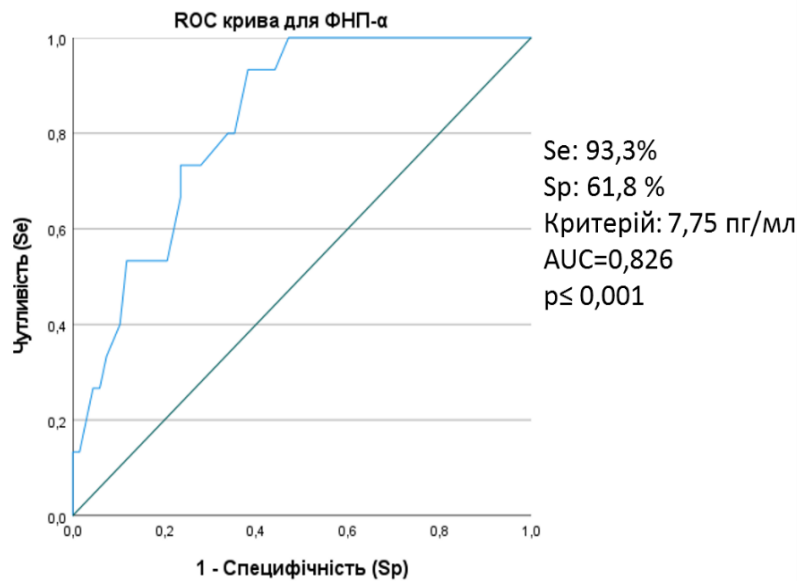
збереження діареї, катаральних провів, рівнів еритроцитів ( $\ast 10^{12}/\text{л}$ ), Нв (г/л), лейкоцитів ( $\ast 10^9/\text{л}$ ), п/я нейтрофілів (%), с/я нейтрофілів (%), еозинофілів (%), моноцитів (%), ШЗЕ (мм/год), рівнів показників CD3+(%), CD4+(%), CD16+(%), ІРІ (CD4+\CD8+), CD22+(%), ІgА, ІgМ, ІgG, ІL-1 $\beta$  та ІL-4 періоду реконвалесценції було побудовано криві, що перетинали контрольну діагональ або показали себе як не значущі класифікатори.



**Рис. 6.6.1 – Характеристична крива взаємозв'язку тривалості лихоманки та відносного рівня лімфоцитів у ПР РВІ з наявністю активації ГВІ**

За результатами аналізу ROC-кривих рис. 6.6.1 встановлено, що при тривалості лихоманки 5,5 днів (Se = 93,3 % Sp = 81,8 %) (AUC = 0,926  $\pm$  0,037 [95,0 % ДІ 0,854–0,999], p < 0,001) та рівні лімфоцитів 64,5% у період ранньої реконвалесценції РВІ (Se = 86,7 %; Sp=70%)(AUC = 0,863  $\pm$  0,052 [95,0 % ДІ 0,761–0,964], p < 0,001) можна запідозрити наявність активації герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Під час побудови ROC кривої залежності вмісту ФНП- $\alpha$  та активації ГВІ до періоду ранньої реконвалесценції отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площа під кривою AUC = 0,826 (дуже добра якість моделі). при рівні статистичної значущості p < 0,001 (рис. 6.6.2).



**Рис. 6.6.2 – Характеристична крива взаємозв'язку рівня ФНП-α та активації ГВІ до періоду ранньої реконвалесценції РВІ**

Результати аналізу рівню ФНП-α у сироватці крові демонструють, що рівень ФНП-α більше, ніж 7,75 пг/мл, передбачає активацію ГВІ до періоду ранньої реконвалесценції РВІ з чутливістю 93,3 % та специфічністю 61,8 % (AUC = 0,826 ± 0,049 [95,0 % ДІ 0,731–0,921], p < 0,001).

### **Висновки за розділом 6:**

1. Результати проведеного аналізу дозволи визначити певні закономірності та зв'язки клінічного перебігу РВІ та лабораторних даних пацієнтів неінфікованих та інфікованих ГВ, які дозволили сформуванню високоінформативних та доступних практичній ланці охорони здоров'я критеріальних прогностичних математичних формул.

2. На підставі отриманих даних створено та впроваджено у практичну ланку охорони здоров'я, що підтверджено актами впровадження, математичну модель прогнозування наявності інфікування ГВ в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит з урахуванням таких діагностичних критеріїв як: максимальна добова кратність блювання, максимальне підвищення температури тіла, термін виникнення

катаральних явищ, кетонів тіла сечі "+", лейкоцити\*10<sup>9</sup>/л, п/я нейтрофіли %, еозинофіли %.

$$P = \frac{\exp^Y}{1+\exp^Y} * 100\%$$

$Y = 139,83 - 0,961 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 3,599 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 3,102 \times [\text{Термін виникнення катаральних явищ, діб}] + 1,275 \times [\text{Кетонів тіла сечі «+»}] - 0,718 \times [\text{Лейкоцити ГП, } 10^9/\text{л}] + 1,333 \times [\text{П/я нейтрофіли ГП, \%}] + 1,162 \times [\text{Еозинофіли ГП, \%}].$

Чутливості (Se) моделі становить 82,4 %; специфічність (Sp) – 81,8 %.

3. Включення до моделі показників імунного статусу дозволило підвищити її чутливість до 90,1%. Достовірними предикторами наявності ГВІ у хворих на ротавірусний гастроентерит з боку імунної відповіді є відносний вміст CD8+ клітин, концентрація ІЛ-1β (пг/мл) та ІЛ-4 (пг/мл). Формула має вигляд:

$$P = \frac{\exp^Y}{1+\exp^Y} * 100\%$$

Де  $Y = -5,128 + 0,258 \times [CD8 \text{ ГП, \%}] - 0,386 \times [ІЛ - 1\beta \text{ ГП, } \frac{\text{пг}}{\text{мл}}] + 1,077 \times [ІЛ - 4, \frac{\text{пг}}{\text{мл}}]$

Чутливості (Se) моделі становить 90,1 % специфічність (Sp) – 72,7 %.

4. Зазначені нижче рівні CD8+ лімфоцитів, ІЛ - 4 та ФНП-α можна використовувати для прогнозування наявності латентної ГВІ в дітей з ротавірусним гастроентеритом з вказаною чутливістю та специфічністю: CD8+ лімфоцитів  $\geq 24,5$  % (Se = 83,8%, Sp = 70,0 %), ІЛ 4  $\geq 6,7$  пг / мл (Se = 80,9%, Sp = 81,2%.) та ФНП-α  $\geq 8,08$  пг/мл (Se = 91,2%, Sp = 96,9%.)

5. На підставі отриманих даних розроблено модель прогнозування наявності інфікування конкретним герпесвірусом (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6) дітей хворих на РВІ. Для кожного з герпесвірусів були обрані достовірні предиктори та розраховані їх коефіцієнти, що відображено у формулах 6.4.1, 6.4.2, 6.4.3. Чутливість даної моделі складає 87,3% а специфічність 81,8 %

$$Pn = \frac{Y_n}{1+Y_3+Y_4+Y_5}$$

6. Наступним кроком була розроблена модель прогнозування активації ГВІ протягом ротавірусного гастроентериту. Предикторами активації ГВІ визначено: вік, тривалість діареї (доба діареї на яку проводилось обстеження), рівень гемоглобіну, ШЗЕ мм/год, лейкоцити  $\times 10^9/\text{л}$ , с\я нейтрофіли (%), моноцити (%), CD16+ (%), CD22+ (%), ФНП- $\alpha$  (пг\мл).

$$P = \frac{\exp^Y}{1+\exp^Y} * 100\%$$

де

$$\begin{aligned} Y = & -44,346 + [0,113 * \text{Вік, міс.}] + [1,284 * \text{Тривалість діареї, діб}] - \\ & - [0,197 * \text{CD 22}^+ \text{ ПР, \%}] + [0,399 * \text{CD 16}^+ \text{ ПР, \%}] + \\ & + [1,230 * \text{TNF-}\alpha \text{ ПР, пг/мл}] + [1,175 * \text{Лейкоцити ПР, } \times 10^9/\text{л}] + \\ & + [0,208 * \text{Гемоглобін ПР, г/л}] - [0,202 * \text{ШЗЕ ПР, мм/год}] - \\ & - [0,228 * \text{С/я ПР, \%}] - [0,528 * \text{Моноцити ПР, \%}] \end{aligned}$$

Чутливість даної моделі щодо прогнозування активації становить 93,3 %; специфічність – 89,6 %.

7. За результатами аналізу ROC-кривих встановлено, що при тривалості лихоманки більше 5,5 днів ( $Se = 93,3\%$   $Sr = 81,8\%$ ), рівні лімфоцитів понад 64,5% (ПР) ( $Se = 86,7\%$ ;  $Sr=70\%$ ), та концентрації ФНП- $\alpha$  більше, ніж 7,75 пг/мл ПР РВІ ( $Se = 93,3\%$   $Sr = 61,8\%$ ) можна запідозрити наявність активації герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Вище зазначене, на нашу думку, буде сприяти покращенню діагностики герпесвірусної інфекції в дітей, зменшувати кількість додаткових інвазивних маніпуляцій та фінансового навантаження на пацієнтів.

#### **Дані розділу 6 висвітлено в наступних наукових публікаціях:**

1. Marharyta Yu. Slipechenko. Clinical and laboratory predictors of latent herpesvirus infection in children with rotavirus gastroenteritis. World Science. 2021;(3). doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30032021/7509.

2. Sliepchenko MYu, Kolesnyk YV, Sorokina OG. Latent EBV infection as an independent predictor affecting clinical and paraclinical parameters of rotavirus infection in children. In: *Priority directions of science and technology development. Proceedings of the 7th International scientific and practical conference; 2021 Mar 21-23; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2021. p. 118-20.*
3. Sliepchenko M, Kolesnik Y. Clinical and laboratory predictors of herpesvirus infection of children with rotavirus gastroenteritis. In: *Interaction of society and science: prospects and problems. The 22<sup>nd</sup> International Science Conference; 2021 Apr 20-23; London, UK. London; 2021. p. 270-2.*
4. Слєпчєнкo МЮ, Колісник ЯВ. ФНП-α як діагностичний маркер наявності латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. В: *Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень: матеріали ІV Міжнародної наукової конференції; 2022 Жовт 7; Суми, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2022. Т. 38. с. 130-132.*



## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними ВООЗ РВІ залишається однією з провідних причин гострих гастроентеритів в дітей молодшого віку [7, 18, 53]. У доступній літературі є велика кількість публікацій присвячених вивченню клінічних та імунологічних особливостей ротавірусної інфекції, але результати їх мають розбіжності [143, 174, 175].

В останні роки з'явилась велика кількість робіт присвячених питанню впливу герпетичної інфекції на клінічний перебіг та імунну відповідь дітей при різних інфекційних захворюваннях [117, 122, 133, 152, 175]. Деякими авторами були виявлені відмінності у клінічній картині та імунній відповіді дітей хворих на кишкові інфекції при наявності в них супутнього інфікування герпесвірусами [144, 152, 175]. За даним деяких науковців супутнє інфікування вірусами групи герпес ускладнює перебіг кишкових інфекцій, сприяє пролонгації їх клінічних симптомів, та змінює параметри імунної відповіді [60, 175]. Натомість інші дослідники, навпаки описують імуномодельючі властивості герпесвірусів [110, 123].

У доступній літературі вказується на важливу роль клітинної і гуморальної ланок імунітету у формуванні перебігу будь якого інфекційного процесу, у тому числі і ротавірусного гастроентериту [136, 144, 150]. Багато дослідників приділяє увагу вивченню змін імунної відповіді які виникають при латентній та активній формі ГВІ [144, 152, 155, 175]. Разом з тим, не існує однозначної думки про критерії, які б можна було використати для діагностики латентної форми ГВІ та її активації в дітей хворих на РВІ. А між тим, подібні дослідження можуть бути основою для розробки прогностичних математичних моделей наявності в дітей інфікування вірусами групи герпес і навіть прогнозування активації фонові герпесвірусної інфекції, що дозволить лікарям практичної ланки охорони здоров'я краще розуміти патогенез тих чи інших відмінностей клінічної картини РВІ, і при необхідності, більш адекватно підійти до формування комплексу терапевтичних та реабілітаційних заходів.

У зв'язку з цим нами проведені дослідження, метою яких стало оптимізація діагностики герпесвірусної інфекції та можливої її активації в дітей хворих на

ротавірусний гастроентерит на підставі вивчення клінічної картини захворювання та імунної відповіді хворих.

Для реалізації поставленої мети передбачено вирішення наступних основних задач:

1. Вивчити клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусної інфекції в дітей з латентною герпесвірусною інфекцією та порівняти їх з відповідними показниками пацієнтів, неінфікованих герпесвірусами.

2. Встановити вплив різних типів герпесвірусів на клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусної інфекції.

3. Дослідити клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусної інфекції в дітей, у яких мала місце активація герпесвірусної інфекції до періоду ранньої реконвалесценції ротавірусного гастроентериту.

4. На підставі отриманих результатів розробити алгоритми діагностики латентної та активованої форм герпесвірусної інфекції в дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит.

Під клініко-лабораторним спостереженням перебувало 119 дітей у віці від 12 до 36 місяців. Обстежених пацієнтів було розподілено на 3 групи: 1 група включала 33 дитини (15 дівчат та 18 хлопців) з моно-РВІ; 2 групу склали 71 пацієнт, які перенесли РВІ на тлі інфікування вірусами групи герпес (РВІ+лГВІ) (41 дівчинка та 30 хлопців), з них 17 дітей було інфіковано ЦМВ (2А підгрупа) (11 дівчат, 6 хлопців), 23 дитини ЕБВ (2В підгрупа) (14 дівчат, 9 хлопців), та 31 пацієнт ВГЛ-6 типу (2С підгрупа) (16 дівчат, 15 хлопців). До 3 групи увійшло 15 дітей (7 дівчат та 8 хлопців) в яких до періоду ранньої реконвалесценції відбулась активація фонові ГВІ, яку було зафіксовано, шляхом виявлення позитивного результату якісного визначення ДНК вірусів групи герпес (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6) методом ПЛР (РВІ+аГВІ). За групу контролю було прийнято хворих з 1 групи, які не були інфіковані жодним з герпесвірусів.

Сформовані групи та підгрупи були співставні між собою за віком, статтю, важкістю захворювання та ступенем ексикозу.

Діагноз РВІ верифікувався на підставі клініко-епідеміологічних даних та результатів лабораторних досліджень (виділення антигену ротавірусу в калі за допомогою тест систем СІТО TEST ROTA-ADENO (імунохроматографічний метод) (ООО «Фармаско», Україна) та тест системи Serazym® Ротавірус, Німеччина (імуноферментний аналіз). Наявність інфікування дітей вірусами групи герпес встановлювалась на підставі визначення у крові рівнів специфічних IgM і IgG методом ІФА та наявності нуклеїнової кислоти вірусів герпесу 1,2,4,5,6,7,8 типів за допомогою ПЛР з подальшим встановленням за отриманими результатами форми перебігу інфекції (латентна чи активна форма). Дітей інфікованих ВГЛ1,2 та 7,8 типів, у подальшому, було виключено з дисертаційного дослідження.

Поряд з загальноприйнятими клінічними та лабораторними дослідженнями використовувалися спеціальні: визначався стан клітинної ланки імунної відповіді (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ CD22+) методом моноклональних антитіл; рівні інтерлейкінів сироватки крові (1 $\beta$ , 4 та ФНП- $\alpha$ ) – твердофазним імуноферментним методом; показники гуморальної ланки імунної відповіді (IgM, IgA, IgG сироватки крові) за допомогою двосайтового імуноферментного аналізу (сендвіч метод). Дослідження проводились в динаміці захворювання: в гострий період (1-3 доба хвороби) і в періоді ранньої реконвалесценції (7-10 доба).

При аналізі клініко-параклінічних параметрів дітей хворих моно-РВІ встановлено, що клінічна картина РВІ в дітей характеризується симптомами інтоксикації, фебрильною лихоманкою, блювотою, діареєю, катаральними проявами (назофарингіт), що описується й в інших джерелах [7, 124, 176]. З боку клінічного аналізу крові у гострий період захворювання мали місце лімфоцитарний лейкоцитоз та підвищення ШЗЕ з нормалізацією цих параметрів до періоду ранньої реконвалесценції. Також період ранньої реконвалесценції характеризується достовірним підвищенням еритроцитів, гемоглобіну, еозинофілів та моноцитів. Отримані дані співпадають з даними іншими авторами [156, 175]. Динаміка змін показників імунної відповіді протягом захворювання співпадає з нормальної реакцією імунної відповіді та характеризується підвищенням відносного вмісту CD3+, CD4+, CD8+, клітин, IgA, IgM, IgG та імунорегуляторного індексу на тлі

зниження абсолютного вмісту лімфоцитів та відносного рівня CD16<sup>+</sup> Т-клітин у періоді реконвалесценції відносно гострого періоду [136, 140, 144]. Реакція цитокінів крові у хворих на моно-РВІ характеризуються підвищеним вмістом прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ) у гострий період хвороби з поступовим їх зниженням до періоду ранньої реконвалесценції на тлі підвищення концентрації протизапального інтерлейкіну (ІЛ-4), що відповідає загальноприйнятим уявленням про цитокінову відповідь при інфекційній патології [48, 128, 140].

Аналіз клінічних даних дозволив нам говорити про збереження в цілому клінічної симптоматики РВІ в дітей [71, 130, 156]. Клінічна картина РВІ в усіх групах обстежених дітей характеризувалась підвищенням температури тіла, помірними катаральними проявами (серозні виділення з носу, покашлювання, гіперемія слизової оболонки задньої стінки глотки), появою повторної блювоти, частими рідкими випорожненнями без патологічних домішок, що збігається з даними й інших авторів [53, 136, 143, 176]. Підвищення температури тіла було зафіксовано у 100% пацієнтів. Катаральні прояви (риніт та назофарингіт) спостерігались у 30 (96,7 %) пацієнтів 1 групи та 69 (97,1 %) – в 2 групі. У більшості дітей катаральний синдром за даними фізикального обстеження був виражений помірно: неяскрава гіперемія піднебінних дуг, мигдаликів, гіперемія та зернистість задньої стінки ротоглотки та/або ринорея. Проаналізувавши топіку ураження шлунково-кишкового тракту, встановлено, що гастроентерит мав місце у 29 хворих (87,8 %) 1 групи та 58 (88,7 %) дітей 2 групи. Ентерит реєструвався в 1 (3,1 %) дитини 1 групи, і у 8 (11,3 %) пацієнтів 2 групи. При цьому 3 (9,1 %) випадки у хворих 1 групи та 5 (7,0 %) дітей 2 групи було діагностовано гастроентероколіт. Ураження в тому числі й товстого кишківника у 100,0 % випадків зустрічалось в дітей перших двох років життя, що, вірогідно, обумовлено віковими особливостями будови ШКТ і є підґрунтям для залучення до запального процесу не лише тонкого а й товстого кишківника. Інші дослідники, також зазначають розвиток ураження товстого кишківника в дітей вказаного вікового діапазону при РВІ [45, 130]. Однак окремі автори повідомляють про асоціацію ураження товстого кишківника тільки з певним G9 штамом ротавірусу [87].

Отже, у більшості випадків захворювання проходило у вигляді гастроентериту з помірним ураженням ВДШ та лихоманкою, що співпадає з літературними даними [87, 143, 174, 175]. Однак вираженість вказаних вище клінічних проявів захворювання та їх тривалість мали деякі відмінності, що, можливо, визначається фоновим станом дитини, у тому числі, на наш погляд, наявністю інфікування пацієнтів вірусами групи герпес. Згідно отриманих нами даних в дітей з супутнім інфікуванням вірусами групи герпес дебют захворювання характеризувався нижчими цифрами температурної реакції ( $p < 0,001$ ) та меншою кратністю блювоти ( $p = 0,001$ ). А у період ранньої реконвалесценції у пацієнтів 2 групи довше тривали лихоманка ( $p < 0,001$ ) та діарея ( $p < 0,001$ ). Нижчі цифри температурної реакції в дітей з супутнім інфікуванням вірусами групи герпес у гострий період ротавірусної інфекції ми пов'язуємо з підвищеним вмістом протизапального цитокіну ІЛ-4 на тлі зниженого рівня ІЛ-1 $\beta$  порівняно з дітьми неінфікованими герпесвірусами. Підвищений вміст ІЛ-4, на нашу думку, пов'язано з наявністю латентної герпесвірусної інфекції, яка потребує від імунної системи постійного контролю і супроводжується напруженістю гуморальної ланки імунної відповіді, для якої характерним є підвищений вміст ІЛ-4. Нижчий вміст ІЛ-1 $\beta$  в дітей інфікованих ГВ скоріш за все пов'язаний з пригнічуючим впливом на нього протизапального ІЛ-4. Тривале збереження лихоманки та діарейного синдрому вірогідно обумовлено підвищеним вмістом ФНП- $\alpha$  як у гострий період так і в період ранньої реконвалесценції. ФНП- $\alpha$  має цитотоксичну дію на клітини уражені вірусами, чим, на нашу думку і обумовлено його вищий рівень. Також, згідно літературних даних, збереження ФНП- $\alpha$  до періоду реконвалесценції є фактором несприятливого перебігу вірусного процесу, що власне ми і бачимо у пролонгації тривалості лихоманки та діарейного синдрому порівняно з неінфікованими дітьми.

З боку параклінічних параметрів в дітей, що переносили РВІ на тлі інфікування ГВ у гострий період захворювання зафіксовано достовірно вищі показники п/я нейтрофілів ( $p = 0,019$ ) та еозинофілів ( $p = 0,003$ ). Вміст гемоглобіну та моноцитів в дітей з латентною формою ГВІ зберігався достовірно підвищеним протягом всього захворювання відносно дітей 1 групи (ГП відповідно:  $p = 0,042$ ,  $p < 0,001$ ; ПР відповідно:  $p = 0,025$ ,  $p < 0,001$ ).

Підвищений вміст п\я нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів у пацієнтів з поєднаною РВІ та лГВІ, ми пов'язуємо з більш вираженою реакцією адаптивної ланки імунної відповіді у вигляді підвищеного вмісту нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів, що свідчить про активацію фагоцитозу, також для лімфоцитарного типу імунної реакції характерним є активація вродженої ланки імунної відповіді, що супроводжується нейтрофіліозом впродовж короткого часу на початку розвитку вірусної інфекції [175]. У нашому дослідженні рівень п\я нейтрофілів в обох групах знаходився в межах референтних значень, і не свідчив про наявність бактеріальної інфекції (2,0 [2,0; 2,0] проти 2,0 [1,0; 2,0]  $p = 0,019$ ). Окремі дослідники у гемограмі хворих на ротавірусний гастроентерит у гострий період захворювання також вказують на знижений вміст гемоглобіну та еритроцитів, зазвичай пояснюючи це розвитком так званої інфекційно асоційованої анемії [8].

У період ранньої реконвалесценції достовірно підвищеними залишається лише рівень моноцитів, що вірогідно пов'язано з мікст вірусною інфекцією, в елімінації якої моноцити приймають участь.

З урахуванням виявлених клініко-параклінічних особливостей було розроблено математичну модель прогнозування наявності у пацієнта моно-РВІ чи РВІ на тлі лГВІ.

Шляхом регресійного аналізу було виділено лише найбільш достовірні показники, які дозволили диференціювати моно-РВІ та РВІ на тлі лГВІ. До математичної моделі увійшли наступні параметри: максимальні цифри підвищення температури тіла, термін виникнення катаральних явищ, максимальна добова кратність блювання, вміст кетонових тіл у сечі хворих (кількість + від 0 до 4), а також показники абсолютного вмісту лейкоцитів, відносного вмісту п\я нейтрофілів та еозинофілів у периферичній крові у гострий період захворювання. Чутливості (Se) моделі становить 82,4 %; специфічність (Sp) – 81,8 %.

Практичну апробацію та впровадження прогностичної моделі було проведено на базі декількох закладах практичної ланки охорони здоров'я, міста Харкова, Одеси та Сум і підтверджено її діагностичну цінність.

При аналізі імунної відповіді дітей, хворих на РВІ, яка перебігала на тлі латентної ГВІ були встановлені деякі особливості. У гострий період захворювання в

пацієнтів з лГВІ встановлено виражену активацію Т-клітинної ланки, яка проявлялась у достовірному підвищенні вмісту CD4+(%) ( $p = 0,041$ ) та CD8+ (% абс.) ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,044$ ) лімфоцитів відносно показників дітей з моно-РВІ і, вірогідно, пов'язана з поєднаним перебігом двох вірусних інфекцій. При цьому визначались достовірно нижчі рівні відносного вмісту CD16+(%) ( $p = 0,048$ ) клітин та імунорегуляторного індексу (ІРІ) ( $p < 0,001$ ).

У період реконвалесценції визначались достовірно нижчі показники відносного вмісту CD4+ лімфоцитів в дітей з лГВІ порівняно з неінфікованими ( $p = 0,038$ ), що на наш погляд, свідчить про затримку нормалізації рівнів CD4+ клітин у період ранньої реконвалесценції [226]. Також у хворих з лГВІ відносно дітей з моно-РВІ було зареєстровано підвищений вміст CD8+ (% абс) Т-лімфоцитів ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ ) при достовірно нижчому рівні показників ІРІ ( $p < 0,001$ ), відносної кількості CD16+(%) Т-клітин ( $p = 0,001$ ), CD22+ (%) лімфоцитів ( $p < 0,001$ ) та вмісту ІgМ ( $p < 0,001$ ). Підвищений вміст CD8+ (% абс) Т-лімфоцитів свідчить про більшу напруженість імунної відповіді при поєднаній вірусній інфекції.

Згідно даних літератури підвищений вміст CD 8+ клітин пов'язаний з їх цитотоксичною, противірусною дією, а також здатністю специфічних до герпесвірусів CD 8+ клітин активуватись у відповідь на інші патогени [5, 110]. Зниження ІРІ, на наш погляд, обумовлено власне підвищеним вмістом CD 8+ лімфоцитів, що безпосередньо використовується при розрахуванні ІРІ з одного боку, а з іншого, імуносупресивним впливом на організм хазяїна. На зниження імунорегуляторного індексу в дітей інфікованих ГВ вказують й інші науковці [30, 64, 118]. Знижений рівень CD16+ (%) Т-лімфоцитів у дітей з латентною формою герпесвірусної інфекції ймовірно пов'язаний з пригнічуючим впливом герпесвірусів на натуральні кіллери, який описується й іншими авторами [21, 61, 118].

Достовірно повільніше наростання рівня CD22+ (%) клітин та ІgМ в дітей з лГВІ відносно пацієнтів 1 групи, є відображенням затримки реагування гуморальної ланки імунної відповіді та може бути причиною пролонгації клінічних проявів РВІ яка перебігає на тлі інфікування герпесвірусами.

У нашому дослідженні, також проведено порівняльний аналіз концентрації прота протизапальних цитокінів у динаміці захворювання. В цілому, динаміка змін вмісту інтерлейкінів крові протягом захворювання в дітей у нашому дослідженні відповідає загальноприйнятим уявленням про цитокінову відповідь при інфекційній патології [115, 140].

При порівнянні рівнів інтерлейкінів крові у хворих 1 та 2 групи нами були виявлені розбіжності. В дітей з лГВІ відносно дітей з моно-РВІ було встановлено вищий вміст цитокінів ІЛ-4 ( $p < 0,001$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) на тлі нижчого вмісту ІЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) у гострий період РВІ. Інші науковці також описують підвищений вміст ФНП- $\alpha$  в дітей інфікованих ГВ [7, 14, 25, 61]. На наш погляд, нижчий рівень прозапального ІЛ-1 $\beta$  та підвищений вміст ІЛ-4 в дітей з лГВІ у гострий період захворювання, можуть пояснити меншу вираженість в них клінічних симптомів РВІ у дебюті хвороби (нижчі цифри температурної реакції, меншу кратність блювоти), за рахунок того, що ІЛ-4 обмежує синтез макрофагами прозапальних інтерлейкінів у тому числі ІЛ-1 $\beta$  [140].

Аналіз співвідношення імунних показників у період ранньої реконвалесценції РВІ, виявив, що наявність інфікування вірусами групи герпес асоціюється із підвищеним вмістом ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$  в крові [79, 121].

Вважається, що підвищений вміст ІЛ-4 вказує на активацію Th-2- лімфоцитів, що повинно призвести до активації плазматичних клітин та синтезу специфічних імуноглобулінів, але ми спостерігали нижчі рівні ІgM на тлі підвищеної концентрації ФНП- $\alpha$ , який свідчить про підвищення активності Th-1- лімфоцитів та клітинний характер імунної відповіді, що в свою чергу, вірогідно, сприяє затримці активації гуморальної ланки імунної системи [8, 105]. Крім того підвищений вміст ФНП- $\alpha$  у пацієнтів з фоновим інфікуванням вірусами групи герпес, вірогідно, можна пояснити його цитотоксичними властивостями відносно клітин інфікованих вірусами [140].

Латенція герпесвірусної інфекції, на думку багатьох авторів, передбачає собою циклічну реактивацію герпесвірусів, і ця постійна взаємодія ГВ з імунною системою призводить до продукції високофункціональних CD 4+ та CD8+ клітин, які необхідні для контролю за реплікацією ГВ. З одного боку ця субклінічна реплікація провокує



активацію цитотоксичних клітин, які в свою чергу сприяють синтезу ФНП- $\alpha$  і вже разом забезпечують апоптоз інфікованих клітин. Паралельно з цим, ми спостерігаємо вищий рівень моноцитів, в дітей інфікованих ГВ, які в свою чергу також здатні продукувати ФНП- $\alpha$ . А з іншого боку відбувається активація гуморальної ланки імунної відповіді, що перешкоджає інфікуванню нових клітин вірусом, з чим, на наш погляд, і пов'язаний вищий вміст ІЛ-4 в дітей з лГВІ. Також слід зазначити, що на сучасному етапі, антигени ГВ розглядають як алергени, який сприяє сенсibilізації організму. Ця субклінічна сенсibilізація викликає імунні зміни для яких характерним є підвищення гістаміну, IgE, еозинофілів та ІЛ-4. У нашій роботі в дітей інфікованих герпесвірусами, ми спостерігали підвищений вміст не лише ІЛ-4 а й еозинофілів. Тому серед причин підвищення ІЛ-4 у сироватці крові дітей інфікованих герпесвірусами може бути декілька.

Вищезазначене, можливо, є патогенетичним підґрунтям пролонгації клінічних симптомів РВІ у хворих з фоновим інфікуванням герпесвірусами.

Отримані дані свідчать про те, що наявність в дітей латентної форми ГВІ безпосередньо впливає на механізм імунної відповіді, змінюючи вміст Т-лімфоцитів, особливо цитотоксичних, інтерлейкінів та імуноглобулінів, що врешті-решт впливає на інтенсивність клінічних проявів захворювання.

Про наявність відмінностей у реагуванні імунної відповіді в дітей 1 та 2-ї груп свідчать також і різні системоутворюючі показники виділені при проведенні кореляційного аналізу. Системоутворюючим було виділено той показник, що утворює найбільшу кількість зв'язків з іншими ознаками. У гострий період РВІ системоутворюючим показником в обох групах став вміст CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, що вірогідно, обумовлено активацією клітинної ланки імунної відповіді у гострий період захворювання. А у періоді ранньої реконвалесценції у хворих порівнюваних групах було виділено різні системоутворюючі фактори. В дітей з моно-РВІ ним став відносний вміст CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, а в дітей інфікованих ГВ — ФНП- $\alpha$ . Це вірогідно, може бути пов'язано з тим, що ФНП- $\alpha$  є не тільки прозапальним цитокіном, а й фактором, який сприяє апоптозу клітин інфікованих вірусами. В доступній літературі є повідомлення про ухиляння клітин інфікованих

герпесвірусами від апоптозу шляхом інгібування передачі сигналів до рецепторів ФНП, що також може бути причиною підвищеного вмісту ФНП- $\alpha$  [52]. Отримані дані вказують, що латентна герпесвірусна інфекція змінює характер імунної відповіді дітей хворих на ротавірусну інфекцію, що, вірогідно впливатиме і на клінічну картину захворювання, і є підставою для подальшого вивчення цього питання. На підставі отриманих даних було розроблено формулу діагностики наявності інфікування ГВ в дітей хворих ротавірусною інфекцією, в якій достовірними предикторами виступили: відносний вміст CD8<sup>+</sup> клітин та рівні ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 пг/мл. Чутливість даної моделі становила 90,1 % а специфічність — 72,2 %. Для оцінки діагностичної значущості кількісних ознак імунних параметрів у вірогідності виявлення латентної ГВІ в дітей з гастроентеритом ротавірусної етіології також було використано метод аналізу ROC кривих з подальшим виділенням граничних значень. Під час побудови ROC-моделі отримано криву, яка не перетинала контрольну діагональ та забезпечувала чутливість і специфічність для показників CD8<sup>+</sup> лімфоцитів (AUC = 0,833 [95,0 % ДІ 0,749–0,918],  $p < 0,001$ ), концентрації ІЛ-4 (AUC = 0,891 [95,0 % ДІ 0,819–0,957],  $p < 0,001$ ) та ФНП- $\alpha$  пг/мл (AUC = 0,970 [95,0 % ДІ 0,941–0,998],  $p < 0,001$ ). Також для цих показників було встановлено оптимальні порогові значення: CD8<sup>+</sup> (%) лімфоцитів  $\geq 24,5$  % (Se = 83,8%, Sp = 70,0 %), ІЛ-4  $\geq 6,7$  пг / мл (Se = 80,9%, Sp = 81,2%) концентрація ФНП- $\alpha$   $\geq 8,08$  пг/мл (Se = 91,2%, Sp = 96,9%), які можна використовувати для прогнозування наявності в дітей хворих ротавірусним гастроентеритом латентної ГВІ.

На сьогоднішній день у доступній літературі практично відсутні роботи, які б освітлювали результати порівняльного аналізу дії конкретних герпесвірусів, а саме ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6 типу на клініко-параклінічні показники РВІ в дітей та їх імунний статус. Одні вчені пишуть про односпрямовану дію вказаних ГВ, а інші - встановили ряд розбіжностей [8, 27, 28, 30, 42].

При дослідженні впливу різних вірусів герпесу на клініко-лабораторні параметри ротавірусного гастроентериту, було встановлено, що найбільшу кількість змін було зафіксовано в хворих інфікованих ЕБВ, а найменше на перебіг РВІ впливав ВГЛ-6 типу.

З боку клінічних проявів, в дітей інфікованих ЕБВ встановлено не лише нижчі цифри температурної реакції на тлі тривалішого збереження лихоманки та діарейного синдрому, а й достовірно менша кратність блювання ( $p = 0,002$ ) порівняно з пацієнтами 1 групи.

Гострий період РВІ в дітей інфікованих ЕБВ характеризувався вищим вмістом п/я нейтрофілів ( $p = 0,002$ ) порівняно з дітьми 1 групи. У період реконвалесценції в дітей інфікованих ЕБВ був нижче вміст відносної кількості лімфоцитів відносно пацієнтів неінфікованих ГВ ( $p < 0,001$ ) та інфікованих ЦМВ ( $p = 0,007$ ). При цьому в дітей інфікованих ЕБВ відносний вміст еозинофілів (ПР  $p = 0,001$ ) та моноцитів (ГП  $p < 0,001$ , ПР  $p < 0,001$ ) був достовірно вищий відносно відповідного показника неінфікованих дітей протягом всього захворювання.

З боку імунних показників РВІ в дітей 2А (ЦМВ) та 2В (ЕБВ) підгруп зафіксовано достовірне зниження показників ІРІ, відносно 1 групи (ГП:  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} = 0,001$ , ПР:  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ) та 2С(ВГЛ-6) підгрупи (ПР:  $p_{2-4} = 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ), у ГП ІРІ в дітей 2А підгрупи був нижчий за ІРІ 2С підгрупи ( $p_{2-4} = 0,005$ ). Також в дітей 2А та 2В підгруп нижчі рівні ІgА порівняно з дітьми 2С підгрупи (ГП:  $p_{2-4} = 0,001$ ,  $p_{3-4} = 0,002$ ). В дітей 2В підгрупи встановлено нижчі рівні CD 16+ (%) клітин, відносно показників 1 групи (ГП:  $p_{1-3} = 0,002$ ) і 2С підгрупи (ГП:  $p_{3-4} = 0,003$ ), та та вища концентрація ФНП- $\alpha$  відносно хворих 2С підгрупи (ГП:  $p_{3-4} < 0,001$ ).

У період ранньої реконвалесценції у хворих 2А та 2В підгруп зафіксовано достовірно вищі показники відносного вмісту CD8+ клітин та ФНП- $\alpha$  відносно показників дітей 1 групи (CD8+:  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ; ФНП- $\alpha$ :  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ) та 2С підгрупи (CD8+:  $p_{2-4} = 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ; ФНП- $\alpha$ :  $p_{2-4} < 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ). Абсолютний вміст CD8+ лімфоцитів дітей 2А та 2В підгруп, був достовірно вищий за вміст відповідних показників пацієнтів 1 групи ( $p_{1-2} = 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ), на тлі зниження відносного вмісту CD16+ Т-лімфоцитів ( $p_{1-2} = 0,003$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ).

У хворих з 2В та 2С підгруп встановлено достовірно нижчі показники медіанного вмісту CD 22+ клітин відносно показників пацієнтів 1 групи (ПР:  $p_{1-3} < 0,001$  та  $p_{1-4} < 0,001$ ). При цьому, в дітей 2В підгрупи зафіксовано нижчі показники вмісту Іg М у порівнянні з 2А ( $p_{2-3} = 0,008$ ), та 2С підгрупами ( $p_{3-4} = 0,007$ ), що свідчить

про затримку активації гуморальної ланки імунної відповіді. Також в дітей 2В підгрупи має місце вища концентрація ІЛ-1 $\beta$  відносно показників дітей 1 групи та 2С підгрупи ( $p_{1-3} = 0,007$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ).

Окремі автори вказують, що реакція специфічних Т-лімфоцитів на ВГЛ-6 типу менш виражена ніж реакція відповідних лімфоцитів на ЦМВ [28]. Так ІНФ- $\gamma$ -секретуючі CD4 $^{+}$  Т-клітини, що відповідають на ВГЛ-6, становлять менше 0,1% від загальної популяції CD4 $^{+}$  Т-клітин, на відміну від спорідненого цитомегаловірусу, для якого рівень специфічних CD4 $^{+}$  клітин складає від 2 до 6% від загальної кількості Т-лімфоцитів [28, 40]. Solène Fastenackels з співавторами (2019) виявили, що ВГЛ-6 специфічні CD4 $^{+}$  Т-лімфоцити менш диференційовані, ніж специфічні до ЦМВ Т-клітини [28].

Підвищений вміст CD 8 $^{+}$  Т-лімфоцитів, вірогідно пов'язаний з вищою здатністю ЦМВ стимулювати специфічні цитотоксичні Т-клітини порівняно з ВГЛ-6 типу [3, 4, 28]. Нижчі рівні ІРІ в дітей інфікованих ЦМВ, з одного боку можуть бути пов'язані з підвищеним вмістом CD 8 $^{+}$  клітин, рівень яких безпосередньо використовується для його розрахування, а з іншого боку може свідчити про імуносупресивний вплив ЦМВ на імунну систему організму хазяїна.

Є роботи, що описують підвищення ФНП- $\alpha$  в дітей з супутнім інфікуванням герпесвірусами. У дослідженні Wang F (2006) було встановлено, що стимуляція ЦМВ специфічних Т-клітин призводить до більш високого рівня продукції ФНП- $\alpha$ , ніж стимуляція ВГЛ-6 специфічних Т-клітин [108].

Також в дітей інфікованих ЕБВ достовірно нижчі показники відносного вмісту CD 16 $^{+}$  ( $p = 0,003$ ) порівняно з дітьми 1 групи та нижчі рівні та ІgM ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,007$ ), відносно пацієнтів 1 групи та інфікованих ВГЛ-6, що вірогідно пов'язано з пригнічуючою дією ЕБВ на НК клітини про який пишуть окремі автори [61, 102].

У сукупності отримані дані свідчать, що незважаючи на приналежність ЦМВ та ВГЛ-6 до однієї групи бета герпесвірусів, вони мають різні патогенетичні механізми взаємодії з імунною системою, на що вказують також й інші автори [28, 108, 131].

З огляду на вищевикладене, нами запропонована математична модель прогнозування наявності інфікування одним з вірусів групи герпес в дітей з

ротавірусним гастроентеритом на підставі клініко-параклінічних показників. До моделі було включено наступні показники: вік пацієнтів (міс.), термін виникнення підвищення температури тіла (діб), максимальні цифри температури тіла ( $^{\circ}$  C), максимальна добова кратність діареї (разів/доба), максимальна добова кратність блювання (разів/доба), кетонові тіла сечі («+») та показники клінічного аналізу крові гострого періоду (лейкоцити, п\я нейтрофіли та моноцити).

Особливістю даного прогностичного методу є те, що він потребує лише проведення клінічного аналізу крові та визначення симптомокомплексу РВІ. Важливо додати, що використання даної моделі надає конкретне значення вірогідності відсутності ГВ або наявності інфікування одним з ГВ (РВІ+ЦМВ, РВІ+ЕБВ, РВІ+ВГЛ-6), виражене у відсотках (7.4.2, 7.4.3, 7.4.4). (Se-87,3%; Sp-81,8 %.)

У ході дисертаційного дослідження нами було проаналізовано також клініко-параклінічні та імунологічні параметри пацієнтів хворих на ротавірусний гастроентерит, в яких відбулась активація ГВІ (аГВІ) до періоду ранньої реконвалесценції РВІ. Підвищення температури тіла та катарльні прояви (риніт та/або назофарингіт) було зафіксовано у 100% пацієнтів. В цій групі хворих гастроентерит мав місце у 14 (93,3%) дітей, гастроентероколіт в 1 дитини (6,7%) а випадків ізольованого ентериту не зареєстровано зовсім.

До клінічних особливостей РВІ в дітей з аГВІ відносяться достовірно довша тривалість збереження лихоманки ( $p = 0,053$ ) та тенденція до більш тривалої діареї ( $p = 0,085$ ) порівняно з дітьми що переносили РВІ на тлі лГВІ. З боку клінічного аналізу крові у період ранньої реконвалесценції в цих пацієнтів мав місце вищий вміст лімфоцитів ( $p = 0,027$ ) на тлі зниженого рівня еозинофілів ( $p = 0,016$ ), що вірогідно, може бути пов'язано з активацією ГВІ до періоду ранньої реконвалесценції РВІ. При аналізі імунної відповіді встановлено, що у хворих з аГВІ у гострий період РВІ зафіксовано нижчі показники ІРІ ( $p = 0,048$ ), що вірогідно пов'язано з дещо підвищеним вмістом CD8+ клітин, на що вказує ряд інших дослідників [5, 79]. Період ранньої реконвалесценції в цих хворих характеризується дещо вищим вмістом лімфоцитів ( $p = 0,066$ ) та CD16+(%,абс) клітин ( $p = 0,010$ ;  $p = 0,004$ ), хоча за даними деяких авторів активація ГВ супроводжується також підвищенням рівнів CD4+ та

CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, чього нами не було зафіксовано [120, 175]. Натомість за даними Vieira Braga F. та Kirsten M. (2015) активна ГВІ супроводжується зниженням рівнів CD 3<sup>+</sup>, CD 4<sup>+</sup> лімфоцитів на тлі зростанням вмісту CD 16<sup>+</sup>, CD 8<sup>+</sup> Т-клітин та підвищення концентрації ФНП- $\alpha$ , що співпадає з отриманими нами даними [106].

Цитокинова відповідь пацієнтів з РВІ+аГВІ характеризується вищими показниками вмісту прозапальних цитокинів ІЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ). Вищезазначені зміни з боку імунної та цитокинової відповіді, на нашу думку, відображають активацію імунної відповіді на появу реплікативної фази ГВІ, аналогічні дані описуються в окремих публікаціях [14, 106]. Також підвищення прозапальних інтерлейкінів, з нашої точки зору, сприяє більш тривалому терміну збереження лихоманки та діарейного синдрому в дітей з аГВІ.

При аналізі кореляційних матриць показників імунної відповіді дітей з аГВІ у гострий період захворювання та у період реконвалесценції і їх порівнянні з відповідними показниками дітей з лГВІ, було встановлено певні відмінності. У гострий період РВІ в дітей з аГВІ, як системоутворюючий показник, було виділено ФНП- $\alpha$ , а в дітей з лГВІ – відносний вміст CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів. У період ранньої реконвалесценції не вдалось однозначно встановити системоутворюючий показник у хворих з аГВІ, хоча найбільшу кількість зв'язків все ж таки мали рівні ІgМ та ФНП- $\alpha$ . Таким чином в дітей з аГВІ, порівняно з хворими з лГВІ, вже у гострий період РВІ формуються різні кореляційні матриці, що вказує на відмінності реагування імунної системи дітей з РВІ залежно від стадії ГВІ (латентної або активованої).

З огляду на вищевикладене, нами запропонований спосіб діагностики наявності активованої ГВІ в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит протягом РВІ. Було визначено певні закономірності щодо асоціацій клінічних та лабораторних показників із РВІ+лГВІ та РВІ+аГВІ у період ранньої реконвалесценції. До моделі було включено наступні показники: відносний вміст гемоглобіну, лейкоцитів, с/я нейтрофілів, ШЗЕ, CD16<sup>+</sup> (%) та ФНП- $\alpha$ . Чутливість даної моделі становить 93,33 %; специфічність — 89,6 %

Отримана математична модель була апробована та впроваджена у практичну ланку охорони здоров'я м. Харкова та наукову діяльність ХНМУ. Для оцінки

діагностичної значущості клініко-параклінічних та імунних параметрів у вірогідності прогнозування активації ГВІ в дітей до періоду реконвалесценції РВІ використовувався метод аналізу ROC кривих з подальшим виділенням граничного значення. Було встановлено, що при тривалості лихоманки більше 5,5 днів ( $Se = 93,3\%$   $Sp = 81,8\%$ ), рівні лімфоцитів понад 64,5% (ПР) ( $Se = 86,7\%$ ;  $Sp=70\%$ ), та концентрації ФНП- $\alpha$  більше, ніж 7,75 пг/мл ПР РВІ ( $Se = 93,3\%$   $Sp = 61,8\%$ ) можна запідозрити наявність активації герпесвірусної інфекції в дітей хворих на РВІ..

## ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення та вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у встановленні клініко-лабораторних та імунологічних особливостей ротавірусної інфекції в дітей раннього віку, інфікованих герпесвірусами, що дозволило розробити спосіб діагностики наявності латентної та активної форм герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

2. Клінічна картина ротавірусної інфекції в дітей з латентним інфікуванням вірусами групи герпес характеризується меншою кратністю блювоти ( $p = 0,001$ ) та нижчими цифрами температурної реакції ( $p < 0,001$ ) на тлі тривалішого збереження лихоманки ( $p < 0,001$ ), катаральних явищ ( $p = 0,003$ ) та діарейного синдрому ( $p < 0,001$ ) протягом захворювання порівняно з дітьми з моно-РВІ. Серед показників клінічного аналізу крові впродовж всього захворювання визначається достовірно вищий вміст гемоглобіну та моноцитів (ГП відповідно:  $p = 0,042$ ,  $p < 0,001$ ; ПР відповідно:  $p = 0,025$ ,  $p < 0,001$ ). З вищими показниками п/я нейтрофілів ( $p = 0,019$ ) та еозинофілів ( $p = 0,003$ ) у гострому періоді. Імунна відповідь дітей з латентною герпесвірусною інфекцією характеризується підвищеним вмістом CD8<sup>+</sup> клітин (абс, %) (ГП:  $p = 0,044$ ,  $p < 0,001$ ; ПР:  $p = 0,002$ ,  $p < 0,001$ ), ФНП- $\alpha$  (ГП:  $p < 0,001$ ; ПР:  $p < 0,001$ ), ІЛ-4 (ГП:  $p < 0,001$ ; ПР:  $p < 0,001$ ), на тлі нижчого вмісту CD16<sup>+</sup> лімфоцитів (%) (ГП:  $p = 0,048$ , ПР:  $p = 0,001$ ) та показника ІРІ (ГП:  $p < 0,001$ ; ПР  $p < 0,001$ ) та нижчої концентрації ІЛ-1 $\beta$  (ГП:  $p < 0,001$ ).

3. При порівнянні впливу окремих герпесвірусів на клініко-параклінічні та імунні параметри ротавірусної інфекції, відносно пацієнтів з моно-РВІ, встановлено, що найбільшу кількість відмінностей зафіксовано в дітей інфікованих вірусом Епштейна-Барр, а найменшу при латентній герпесвірусній інфекції, що обумовлена ВГЛ-6 типу. Отримані дані свідчать про те, що ЦМВ та ЕБВ мають багато спільних рис у впливі на імунну відповідь дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, а ЦМВ та ВГЛ-6 типу, незважаючи на їх приналежність до однієї групи  $\beta$ -герпесвірусів, по-різному впливають на імунну відповідь.

4. Активація герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний



гастроентерит призводить до тривалішої лихоманки ( $p = 0,053$ ), лімфоцитозу ( $p = 0,027$ ) на тлі зниження еозинофілів периферичної крові ( $p = 0,016$ ), ІРІ ( $p = 0,048$ ) та підвищення вмісту CD16+ клітин (абс,%) ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,010$ ), і концентрації ІЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) порівняно з дітьми з латентною герпесвірусною інфекцією.

5. Клініко-параклінічні та імунні параметри є високоінформативними для діагностики наявності латентної та активованої герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит, а саме: підвищення показників CD8+ лімфоцитів  $\geq 24,5$  % (Se – 83,8%, Sp – 70,0 %), вмісту ІЛ 4  $\geq 6,7$  пг / мл (Se – 80,9%, Sp – 81,2%) та ФНП- $\alpha \geq 8,08$  пг/мл (Se – 91,2%, Sp – 96,9%) – вказує на наявність латентної герпесвірусної інфекції, а тривалість лихоманки більше ніж 5,5 днів (Se = 93,3 % Sp = 81,8 %), підвищення відсотку лімфоцитів у формулі крові понад 64,5%, у період ранньої реконвалесценції (Se = 86,7 %; Sp=70%) та концентрації ФНП- $\alpha$  у сироватці понад 7,75 пг/мл у період ранньої реконвалесценції ротавірусної інфекції (Se = 93,3 % Sp = 61,8 %) – на наявність активації латентної герпесвірусної інфекції у хворих на ротавірусний гастроентерит дітей.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У закладах практичної ланки охорони здоров'я рекомендовано використовувати розроблений алгоритм визначення індивідуальної вірогідності наявності в дітей з РВІ інфікування вірусами групи герпес за допомогою формули, що містить клініко-параклінічні параметри. Se – 82,4% а Sp – 81,8 %. Отриманий результат буде у відсотках від 0 до 100%.

$$P = \frac{\exp^Y}{1+\exp^Y} * 100\%;$$

Де  $Y = 139,83 - 0,961 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 3,599 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 3,102 \times [\text{Термін виникнення катаральних явищ, діб}] + 1,275 \times [\text{Кетонові тіла сечі «+»}] - 0,718 \times [\text{Лейкоцити ГП, } 10^9/\text{л}] + 1,333 \times [\text{П/я нейтрофіли ГП, \%}] + 1,162 \times [\text{Еозинофіли ГП, \%}].$

( Впровадження: додатки Б-І).

2. Підвищення показників CD8+ лімфоцитів  $\geq 24,5\%$  (Se – 83,8%, Sp – 70,0 %), вмісту ІЛ 4  $\geq 6,7$  пг / мл (Se – 80,9%, Sp – 81,2%) та ФНП- $\alpha \geq 8,08$  пг/мл (Se – 91,2%, Sp – 96,9%), можна використовуватися як маркери наявності латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

3. Для прогнозування вірогідності інфікування дитини, хворої на ротавірусний гастроентерит, певним герпесвірусом (ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6) пропонуємо скористатись формулою, до якої увійшли такі показники: вік пацієнтів (міс.), термін виникнення підвищення температури тіла (діб), максимальні цифри температури тіла ( $^{\circ}\text{C}$ ), максимальна добова кратність діареї (разів/доба), максимальна добова кратність блювання (разів/доба), кетонові тіла сечі («+») та показники клінічного аналізу крові гострого періоду (лейкоцити, п\я нейтрофіли та моноцити). Формула має наступний вигляд:

$$P_n = \frac{Y_n}{1+\exp(Y3)+\exp(Y4)+\exp(Y5)} \text{ де}$$

$Y_{3 \text{ (ЦМВ)}} = (107,06 + 0,047 \times [\text{Вік, міс.}] + 1,065 \times [\text{Макс. добова кратність діареї}] - 0,542 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] + 1,63 \times [\text{Термін виникнення підвищення т}$

тіла] $-2,835 \times$ [Макс. підвищення температури тіла] $+0,078 \times$ [Кетонові тіла сечі "+"] $-0,88 \times$ [Лейкоцити ГП, 109] $+0,52 \times$ [Паличкоядерні нейтрофіли ГП, %] $+0,292 \times$ [Моноцити ГП, %]).

$Y_4$  (ЕБВ) =  $(136,441 + 0,208 \times$ [Вік, міс.] $-0,017 \times$ [Макс. добова кратність діареї] $-1,814 \times$ [Макс. добова кратність блювання] $-2,223 \times$ [Термін виникнення підвищення  $t$  тіла] $-3,505 \times$ [Макс. підвищення температури тіла] $+1,865 \times$ [Кетонові тіла сечі "+"] $-0,784 \times$ [Лейкоцити ГП, 109] $+2,9 \times$ [Паличкоядерні нейтрофіли ГП, %] $-0,132 \times$ [Моноцити ГП, %]).

$Y_5$  (ВГЛ-6) =  $(104,318 + 0,037 \times$ [Вік, міс.] $+0,31 \times$ [Макс. добова кратність діареї] $-1,336 \times$ [Макс. добова кратність блювання] $-1,716 \times$ [Термін виникнення підвищення  $t$  тіла] $-2,706 \times$ [Макс. підвищення температури тіла] $+1,58 \times$ [Кетонові тіла сечі "+"] $-0,603 \times$ [Лейкоцити ГП, 109] $+2,529 \times$ [Паличкоядерні нейтрофіли ГП, %] $+0,399 \times$ [Моноцити ГП, %]).

$Y_n$  = замість значення  $Y_n$  потрібно підставити значення  $Y_3$ ,  $Y_4$  та  $Y_5$ , щоб дізнатись інфікування яким з герпесвірусів (ЦМВ, ЕБВ або ВГЛ-6 типу) має найбільшу імовірність. З метою отримання значення у відсотках необхідно результат  $p_n$  помножити на 100%. (Se – 87,3%, Sp – 81,8 %).

4. З метою діагностики наявності активованої герпесвірусної інфекції у період ранньої реконвалесценції ротавірусної інфекції, слід використати найбільш достовірні показники: вік (міс.), тривалість діареї (діб), лейкоцити ПР,  $\times 10^9/\text{л}$ , гемоглобін ПР, г/л, ШЗЕ ПР, мм/год., с/я % ПР, Моноцити ПР, %, відносний вміст CD 16<sup>+</sup> ПР, %, CD 22<sup>+</sup> ПР, %, концентрація ФНП- $\alpha$  ПР, пг/мл, які лягли в основу математичної моделі (Se – 93,3%; Sp – 89,6 %).

Рекомендовано використати наступну формулу.

$$P = \frac{\exp^Y}{1 + \exp^Y} * 100\%; \text{ де}$$

$$Y = -44,346 + [0,113 * \text{Вік, міс.}] + [1,284 * \text{Тривалість діареї, діб}] - \\ - [0,197 * \text{CD 22}^+ \text{ ПР, \%}] + [0,399 * \text{CD 16}^+ \text{ ПР, \%}] + \\ + [1,230 * \text{TNF-}\alpha \text{ ПР, пг/мл}] + [1,175 * \text{Лейкоцити ПР, } \times 10^9/\text{л}] + \\ + [0,208 * \text{Гемоглобін ПР, г/л}] - [0,202 * \text{ШЗЕ ПР, мм/год}] -$$

– [0,228 \* C/я ПР, %] – [0,528 \* Моноцити ПР, %]

( Впровадження: додатки Й, К)

5. Наявність активації герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит слід запідозрити при тривалості лихоманки більше 5,5 днів (Se = 93,3 % Sp = 81,8 %), рівні лімфоцитів понад 64,5% (ПР) (Se = 86,7 %; Sp=70%), та концентрації ФНП-α більше, ніж 7,75 пг/мл (ПР) (Se = 93,3 % Sp = 61,8 %).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Aggarwal S, Upadhyay A, Shah D, Teotia N, Agarwal A, Jaiswal V. Lactobacillus GG for treatment of acute childhood diarrhoea: an open labelled, randomized controlled trial. *Indian J Med Res.* 2014 Mar;139(3):379-85. PMID: 24820831; PMCID: PMC4069731
2. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Apr;28(2):313-35. doi: 10.1128/CMR.00122-14. PMID: 25762531; PMCID: PMC4402955
3. Asouri M, Sahraian MA, Karimpoor M, Fattahi S, Motamed N, Doosti R, et al. Molecular Detection of Epstein-Barr Virus, Human Herpes Virus 6, Cytomegalovirus, and Hepatitis B Virus in Patients with Multiple Sclerosis. *Middle East J Dig Dis.* 2020 Jul;12(3):171-7. doi: 10.34172/mejdd.2020.179. PMID: 33062222; PMCID: PMC7548094
4. Attaf M, Malik A, Severinsen MC, Roider J, Ogongo P, Buus S, Ndung'u T, Leslie A, Kløverpris HN, Matthews PC, Sewell AK, Goulder P. Major TCR Repertoire Perturbation by Immunodominant HLA-B\*44:03-Restricted CMV-Specific T Cells. *Front Immunol.* 2018 Nov 14;9:2539. doi: 10.3389/fimmu.2018.02539. PMID: 30487790; PMCID: PMC6246681.
5. Attaf M, Roider J, Malik A, Rius Rafael C, Dolton G, Predergast AJ, et al. Cytomegalovirus-Mediated T Cell Receptor Repertoire Perturbation Is Present in Early Life. *Front Immunol.* 2020 Sep 30;11:1587. doi: 10.3389/fimmu.2020.01587. PMID: 33101265; PMCID: PMC7554308.
6. Badur S, Öztürk S, Pereira P, AbdelGhany M, Khalaf M, Lagoubi Y, et al. Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(11):2754-68. doi: 10.1080/21645515.2019.1603984. PMID: 30964372; PMCID: PMC6930073.
7. Ballin A, Senecky Y, Rubinstein U, Schaefer E, Peri R, Amsel S. Anemia associated with acute infection in children. *IMAJ* August 2012. Aug. 2012;VOL 14:484-7.
8. Barnes S, Schilizzi O, Audsley KM, Newnes HV, Foley B. Deciphering the Immunological Phenomenon of Adaptive Natural Killer (NK) Cells and Cytomegalovirus

(CMV). *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 23;21(22):8864. doi: 10.3390/ijms21228864. PMID: 33238550; PMCID: PMC7700325

9. Beltra JC, Decaluwe H. Cytokines and persistent viral infections. *Cytokine.* 2016 Jun;82:4-15. doi: 10.1016/j.cyto.2016.02.006. PMID: 26907634

10. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 1995;57(1):289-300. doi: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.

11. Bhupesh K., Gulve N, Govind S, Gerhard R, Krueger GRF, Feichtinger J, Larcombe L, et al. Active HHV-6 Infection of Cerebellar Purkinje Cells in Mood Disorders. *Front Microbiol.* 2018 Aug 21;9:1955. doi: 10.3389/fmicb.2018.01955. PMID: 30186267; PMCID: PMC6110891

12. Bowyer G, Sharpe H, Venkatraman N, Ndiaye PB, Wade D, Brenner N, et al. Reduced Ebola vaccine responses in CMV+ young adults is associated with expansion of CD57+KLRG1+ T cells. *J Exp Med.* 2020 Jul 6;217(7):e20200004. doi: 10.1084/jem.20200004. PMID: 32413101; PMCID: PMC7336307

13. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Res.* 2018 Feb 15;7:193. doi: 10.12688/f1000research.12328.1. PMID: 29511533; PMCID: PMC5814741

14. Budiningsih I, Dachlan YP, Hadi U, Middeldorp JM. Quantitative cytokine level of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, TGF- $\beta$  and circulating Epstein-Barr virus DNA load in individuals with acute Malaria due to *P. falciparum* or *P. vivax* or double infection in a Malaria endemic region in Indonesia. *PLoS One.* 2021 Dec 28;16(12):e0261923. doi: 10.1371/journal.pone.0261923. PMID: 34962938; PMCID: PMC8714090

15. Çağlar İ, Topal S, Çokboz M, Düzgöl M, Kara A, Bayram SN, Apa H, Devrim İ. Clinical features and laboratory findings in children hospitalized with acute Epstein-Barr virus infection: a crosssectional study in a tertiary care hospital. *Turk J Pediatr.* 2019;61(3):368-373. doi: 10.24953/turkjped.2019.03.008. PMID: 31916714

16. Chiejina M, Samant H. Viral Diarrhea. 2022 Jun 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29262044. 69

17. Chijioke O, Landtwing V, Münz C. NK Cell Influence on the Outcome of Primary Epstein-Barr Virus Infection. *Front Immunol.* 2016 Aug 29;7:323. doi: 10.3389/fimmu.2016.00323. PMID: 27621731; PMCID: PMC5002423
18. Cho H, Lee H, Kim DS, Kim HM, Kim JH, Kim AY, et al. Socioeconomic Impact of the Rotavirus Vaccine in Korea: Comparing the Epidemiologic and Economic Characteristics of Rotavirus Gastroenteritis Before and After the Introduction of Vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 May;39(5):460-5. doi: 10.1097/INF.0000000000002582. PMID: 31990891.
19. Choi C, Yu Q, Deb PQ, Wang W. Rare case of EBV-induced colitis in an immunocompetent individual. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020 Mar 25;7(1):e000360. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000360. PMID: 32337057; PMCID: PMC7170404
20. Coulam CB, Bilal M, Salazar Garcia MD, Katukurundage D, Elazzamy H, Fernandez EF, et al. Prevalence of HHV-6 in endometrium from women with recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Jul;80(1):e12862. doi: 10.1111/aji.12862. PMID: 29667291.
21. De Pelsmaecker S, Romero N, Vitale M, Favoreel HW. Herpesvirus Evasion of Natural Killer Cells. *J Virol.* 2018 May 14;92(11):e02105-17. doi: 10.1128/JVI.02105-17. PMID: 29540598; PMCID: PMC5952149.
22. Debellut F, Tang K, Clark A, Pecenka C, Assao B, Guindo O, Grais RF, Isanaka S. Impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Niger: a modelling study evaluating alternative rotavirus vaccines. *BMJ Open.* 2022 Oct 5;12(10):e061673. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061673. PMID: 36198460; PMCID: PMC9535195.
23. Della Chiesa M, De Maria A, Muccio L, Bozzano F, Sivori S, Moretta L. Human NK Cells and Herpesviruses: Mechanisms of Recognition, Response and Adaptation. *Front Microbiol.* 2019 Oct 4;10:2297. doi: 10.3389/fmicb.2019.02297. PMID: 31636622; PMCID: PMC6788305.
24. Dian Z, Sun Y, Zhang G, Xu Y, Fan X, Yang X, Pan Q, Peppelenbosch M, Miao Z. Rotavirus-related systemic diseases: clinical manifestation, evidence and pathogenesis. *Crit Rev Microbiol.* 2021 Sep;47(5):580-595. doi: 10.1080/1040841X.2021.1907738. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33822674.....136

25. Eliassen E, Di Luca D, Rizzo R, Barao I. The Interplay between Natural Killer Cells and Human Herpesvirus-6. *Viruses*. 2017 Dec 1;9(12):367. doi: 10.3390/v9120367. PMID: 29194419; PMCID: PMC5744142.
26. Esmith C, Moraka NO, Ibrahim M, Moyo S, Mayondi G, Kammerer B, et al. Human Immunodeficiency Virus Exposure but Not Early Cytomegalovirus Infection Is Associated With Increased Hospitalization and Decreased Memory T-Cell Responses to Tetanus Vaccine. *J Infect Dis*. 2020 Mar 16;221(7):1167-75. doi: 10.1093/infdis/jiz590. PMID: 31711179; PMCID: PMC7075416
27. Fan Q. A Clinical Nursing Care Study on the Prevalence of Rotavirus Infection and Acute Diarrhea in Vaccinated Chinese Pediatric Population from 2019-2022. *Infect Drug Resist*. 2022 Oct 22;15:6129-6142. doi: 10.2147/IDR.S383979. PMID: 36277240; PMCID: PMC9585908
28. Fastenackels S, Bayard C, Larsen M, Magnier P, Bonnafous P, Seddiki N, et al. Phenotypic and Functional Differences between Human Herpesvirus 6- and Human Cytomegalovirus-Specific T Cells. *J Virol*. 2019 Jun 14;93(13):e02321-18. doi: 10.1128/JVI.02321-18. PMID: 30996090; PMCID: PMC6580948
29. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease – a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract*. 2019 May 14;20(1):62. doi: 10.1186/s12875-019-0954-3. PMID: 31088382; PMCID: PMC6518816
30. Furman D, Jojic V, Sharma S, Shen-Orr SS, Angel CJ, Onengut-Gumuscu S, et al. Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 1;7(281):281ra43. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa2293. PMID: 25834109; PMCID: PMC4505610
31. Gandhi GR, Santos VS, Denadai M, da Silva Calisto VK, de Souza Siqueira Quintans J, de Oliveira E Silva AM, de Souza Araújo AA, Narain N, Cuevas LE, Júnior LJQ, Gurgel RQ. Cytokines in the management of rotavirus infection: A systematic review of in vivo studies. *Cytokine*. 2017 Aug;96:152-160. doi: 10.1016/j.cyto.2017.04.013. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28414969.
32. GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic



analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018 Nov;18(11):1211-28. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30362-1. PMID: 30243583; PMCID: PMC6202444

33. Genizi J, Golan-Shany O, Tarazov T, Pechter S, Assaf N, Segal I, et al. Does Herpes 6 Infection Have a Role in Bell's Palsy Among Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 2019 May;38(5):481-3. doi: 10.1097/INF.0000000000002278. PMID: 30724837

34. Gerdemann U, Keukens L, Keirnan JM, Katari UL, Nguyen CT, de Pagter AP, et al. Immunotherapeutic strategies to prevent and treat human herpesvirus 6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2013 Jan 3;121(1):207-18. doi: 10.1182/blood-2012-05-430413. PMID: 23152545; PMCID: PMC3709638

35. Giri S, Kumar CPG, Khakha SA, Chawla-Sarkar M, Gopalkrishna V, Chitambar SD, Ray P, Venkatasubramanian S, Borkakoty BJ, Roy S, Bhat J, Dwibedi B, Das P, Paluru V, Ramani S, Babji S, Arora R, Mehendale SM, Gupte MD, Kang G; National Rotavirus Surveillance Network investigators. Diversity of rotavirus genotypes circulating in children < 5 years of age hospitalized for acute gastroenteritis in India from 2005 to 2016: analysis of temporal and regional genotype variation. *BMC Infect Dis*. 2020 Oct 9;20(1):740. doi: 10.1186/s12879-020-05448-y. PMID: 33036575; PMCID: PMC7547507

36. Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology*. 2009 May;136(6):1939-51. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.076. PMID: 19457420; PMCID: PMC3690811

37. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response. *J Oral Microbiol*. 2013 Oct 25;5. doi: 10.3402/jom.v5i0.22766. PMID: 24167660; PMCID: PMC3809354

38. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update

2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jul;59(1):132-52. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375. PMID: 24739189

39. Hanisch B, Jacobsohn D, DeBiasi RL. Diagnosis and Management of Pediatric Transplant-associated Viral Infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Apr;35(4):449-51. doi: 10.1097/INF.0000000000001064. PMID: 26766147

40. Hanson DJ, Tsvetkova O, Rerolle GF, Greninger AL, Sette A, Jing L, et al. Genome-Wide Approach to the CD4 T-Cell Response to Human Herpesvirus 6B. *J Virol.* 2019 Jun 28;93(14):e00321-19. doi: 10.1128/JVI.00321-19. PMID: 31043533; PMCID: PMC6600184

41. Hanson DJ, Tsvetkova O, Rerolle GF, Greninger AL, Sette A, Jing L, Campbell VL, Koelle DM. Genome-Wide Approach to the CD4 T-Cell Response to Human Herpesvirus 6B. *J Virol.* 2019 Jun 28;93(14):e00321-19. doi: 10.1128/JVI.00321-19. PMID: 31043533; PMCID: PMC6600184

42. Hassouneh F, Campos C, López-Sejas N, Alonso C, Tarazona R, Solana R, et al. Effect of age and latent CMV infection on CD8<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> T cells (NKT-like) frequency and functionality. *Mech Ageing Dev.* 2016 Sep;158:38-45. doi: 10.1016/j.mad.2015.12.003. PMID: 26751040

43. Hawkins JB, Delgado-Eckert E, Thorley-Lawson DA, Shapiro M. The cycle of EBV infection explains persistence, the sizes of the infected cell populations and which come under CTL regulation. *PLoS Pathog.* 2013;9(10):e1003685. doi: 10.1371/journal.ppat.1003685. PMID: 24146621; PMCID: PMC3798424

44. Hellysaz A, Svensson L, Hagbom M. Rotavirus Downregulates Tyrosine Hydroxylase in the Noradrenergic Sympathetic Nervous System in Ileum, Early in Infection and Simultaneously with Increased Intestinal Transit and Altered Brain Activities. *mBio.* 2022 Oct 26;13(5):e0138722. doi: 10.1128/mbio.01387-22. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36094089; PMCID: PMC9600178

45. Hitoshi N, Nishizawa A, Kamisawa T. Case Sensitive Confirmation of Colitis in Viral Gastroenteritis Suggests Clue to Clarify Acute Colitis. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2010;71(5):AB156. doi:10.1016/j.gie.2010.03.192

46. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Çokuğraş FC, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr.* 2018 Jun;107(6):927-37. doi: 10.1111/apa.14270. PMID: 29446865; PMCID: PMC5969308
47. Hoo ZH, Candlish J, Teare D. What is an ROC curve? *Emergency Med J.* 2017;34(6):357-9. doi: 10.1136/emered-2017-20673
48. Hull JJ, Cunliffe N, Jere KC, Moon SS, Wang Y, Parashar U, et al. Rotavirus antigen, cytokine, and neutralising antibody profiles in sera of children with and without HIV infection in Blantyre, Malawi. *Malawi Med J.* 2017 Mar;29(1):24-8. doi: 10.4314/mmj.v29i1.5. PMID: 28567192; PMCID: PMC5442487
49. Justino MCA, Campos EA, Mascarenhas JDP, Soares LS, Guerra SFS, Furlaneto IP, Pavão MJC Jr, Maciel TS, Farias FP, Bezerra OM, Vinente CBG, Barros RJS, Linhares AC. Rotavirus antigenemia as a common event among children hospitalised for severe, acute gastroenteritis in Belém, northern Brazil. *BMC Pediatr.* 2019 Jun 12;19(1):193. doi: 10.1186/s12887-019-1535-2. PMID: 31189470; PMCID: PMC6560848
50. Kharchenko Y, Zaretskaya A, Yurchenko I, Lavryukova S. The features of clinical manifestations of mixed infectious mononucleosis in a 3-year-old child. *AI* [Internet]. 2021 Sep.29 [cited 2023 Apr.16];6(1):48-51. Available from: <https://ai.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/309>
51. Klenerman P, Oxenius A. T cell responses to cytomegalovirus. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jun;16(6):367-77. doi: 10.1038/nri.2016.38. PMID: 27108521.....51
52. Kofod-Olsen E, Ross-Hansen K, Schleimann MH, Jensen DK, Møller JM, Bundgaard B, et al. U20 is responsible for human herpesvirus 6B inhibition of tumor necrosis factor receptor-dependent signaling and apoptosis. *J Virol.* 2012 Nov;86(21):11483-92. doi: 10.1128/JVI.00847-12. PMID: 22896603; PMCID: PMC3486335
53. Komoto S, Fukuda S, Murata T, Taniguchi K. Human Rotavirus Reverse Genetics Systems to Study Viral Replication and Pathogenesis. *Viruses.* 2021 Sep 8;13(9):1791. doi: 10.3390/v13091791. PMID: 34578372; PMCID: PMC8473093. ....111

54. Korthauer K, Kimes PK, Duvallet C, Reyes A, Subramanian A, Teng M, et al. A practical guide to methods controlling false discoveries in computational biology. *Genome Biol.* 2019 Jun 4;20(1):118. doi: 10.1186/s13059-019-1716-1. PMID: 31164141; PMCID: PMC6547503
55. Kraay ANM, Chaney DM, Deshpande A, Pitzer VE, Lopman BA. Predicting indirect effects of rotavirus vaccination programs on rotavirus mortality among children in 112 countries. *NPJ Vaccines.* 2023 Mar 4;8(1):32. doi: 10.1038/s41541-023-00632-y. PMID: 36871093; PMCID: PMC9985632
56. Kristen Lewis. Vesikari Clinical Severity Scoring System Manual: Version 1.3, for external circulation [Internet]. [place unknown]: PATH; 2011 May [cited 2022 Jan 10]: 50 p. Available from: [https://media.path.org/documents/VAD\\_vesikari\\_scoring\\_manual.pdf](https://media.path.org/documents/VAD_vesikari_scoring_manual.pdf)
57. La Rosa C, Diamond DJ. The immune response to human CMV. *Future Virol.* 2012 Mar 1;7(3):279-93. doi: 10.2217/fvl.12.8. PMID: 23308079; PMCID: PMC3539762
58. Lappalainen S, Ylitalo S, Arola A, Halkosalo A, Räsänen S, Vesikari T. Simultaneous presence of human herpesvirus 6 and adenovirus infections in intestinal intussusception of young children. *Acta Paediatr.* 2012 Jun;101(6):663-70. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02616.x. PMID: 22296119
59. Lazzerini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 20;12(12):CD005436. doi: 10.1002/14651858.CD005436.pub5. PMID: 27996088; PMCID: PMC5450879....58
60. Long HM, Meckiff BJ, Taylor GS. The T-cell Response to Epstein-Barr Virus- New Tricks From an Old Dog. *Front Immunol.* 2019 Sep 18;10:2193. doi: 10.3389/fimmu.2019.02193. PMID: 31620125; PMCID: PMC6759930
61. López-Montañés M, Alari-Pahissa E, Sintes J, Martínez-Rodríguez JE, Muntasell A, López-Botet M. Antibody-Dependent NK Cell Activation Differentially Targets EBV-Infected Cells in Lytic Cycle and Bystander B Lymphocytes Bound to Viral Antigen-Containing Particles. *J Immunol.* 2017 Jul 15;199(2):656-65. doi: 10.4049/jimmunol.1601574. PMID: 28630095

62. Loureiro Tonini MA, Pires Gonçalves Barreira DM, Bueno de Freitas Santolin L, Bondi Volpini LP, Gagliardi Leite JP, Le Moullac-Vaidye B, Le Pendu J, Cruz Spano L. *FUT2*, Secretor Status and *FUT3* Polymorphisms of Children with Acute Diarrhea Infected with Rotavirus and Norovirus in Brazil. *Viruses*. 2020 Sep 25;12(10):1084. doi: 10.3390/v12101084. PMID: 32992989; PMCID: PMC7600990
63. Lutz LM, Pace CR, Arnold MM. Rotavirus NSP1 Associates with Components of the Cullin RING Ligase Family of E3 Ubiquitin Ligases. *J Virol*. 2016 Jun 10;90(13):6036-48. doi: 10.1128/JVI.00704-16. PMID: 27099313; PMCID: PMC4907217
64. Maharramova S, Kurbanov H. PECULIARITIES OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HERPESVIRUS INFECTIONS IN CHILDREN. *Georgian Med News*. 2019 Oct;(295):57-61. PMID: 31804200.....126
65. Malm M, Hyöty H, Knip M, Vesikari T, Blazevic V. Development of T cell immunity to norovirus and rotavirus in children under five years of age. *Sci Rep*. 2019 Mar 1;9(1):3199. doi: 10.1038/s41598-019-39840-9. PMID: 30824789; PMCID: PMC6397277
66. Malm M, Hyöty H, Knip M, Vesikari T, Blazevic V. Development of T cell immunity to norovirus and rotavirus in children under five years of age. *Sci Rep*. 2019 Mar 1;9(1):3199. doi: 10.1038/s41598-019-39840-9. PMID: 30824789; PMCID: PMC6397277.
67. Manjate F, Quintó L, Chirinda P, Acácio S, Garrine M, Vubil D, Nhampossa T, João ED, Nhacolo A, Cossa A, Massora S, Bambo G, Bassat Q, Kotloff K, Levine M, Alonso PL, Tate JE, Parashar U, Mwenda JM, Mandomando I. Impact of rotavirus vaccination on diarrheal hospitalizations in children younger than 5 years of age in a rural southern Mozambique. *Vaccine*. 2022 Oct 19;40(44):6422-6430. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.09.050. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36192272; PMCID: PMC9589241.
68. Marandu TF, Oduro JD, Borkner L, Dekhtiarenko I, Uhrlaub JL, Drabig A, et al. Immune Protection against Virus Challenge in Aging Mice Is Not Affected by Latent Herpesviral Infections. *J Virol*. 2015 Nov;89(22):11715-7. doi: 10.1128/JVI.01989-15. PMID: 26339051; PMCID: PMC4645637

69. Marharyta Yu, Sliapchenko. Clinical and laboratory predictors of latent herpesvirus infection in children with rotavirus gastroenteritis. *World Science*. 2021;(3). doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30032021/7509.
70. Martin LK, Hollaus A, Stahuber A, Hübener C, Fraccaroli A, Tischer J, et al. Cross-sectional analysis of CD8 T cell immunity to human herpesvirus 6B. *PLoS Pathog*. 2018 Apr 26;14(4):e1006991. doi: 10.1371/journal.ppat.1006991. PMID: 29698478; PMCID: PMC5919459
71. Mathew S, Al Ansari K, Al Thani AA, Zaraket H, Yassine HM. Epidemiological, molecular, and clinical features of rotavirus infections among pediatrics in Qatar. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Jun;40(6):1177-90. doi: 10.1007/s10096-020-04108-y. PMID: 33411172
72. Miller HE, Johnson KE, Tarakanova VL, Robinson RT.  $\gamma$ -herpesvirus latency attenuates Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Tuberculosis (Edinb)*. 2019 May;116:56-60. doi: 10.1016/j.tube.2019.04.022. PMID: 31153519; PMCID: PMC6876742
73. Mokomane M, Kasvosve I, de Melo E, Pernica JM, Goldfarb DM. The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2018 Jan;5(1):29-43. doi: 10.1177/2049936117744429. PMID: 29344358; PMCID: PMC5761924
74. Müller J, Tanner R, Matsumiya M, Snowden MA, Landry B, Satti I, et al. Cytomegalovirus infection is a risk factor for tuberculosis disease in infants. *JCI Insight*. 2019 Dec 5;4(23):e130090. doi: 10.1172/jci.insight.130090. PMID: 31697647; PMCID: PMC6962026.
75. Münz C, Chijioke O. Natural killer cells in herpesvirus infections. *F1000Res*. 2017 Jul 26;6:F1000 Faculty Rev-1231. doi: 10.12688/f1000research.11197.1. PMID: 28781750; PMCID: PMC5531157.
76. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Viral Diseases. Rotavirus [Internet]. [Atlanta, Georgia, USA]: CDC. Last reviewed 2018 Apr 23 [cited 2021 Mar 23]. Available at: <https://www.cdc.gov/rotavirus/about/index.html>.

77. Naughton P, Healy M, Enright F, Lucey B. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *Br J Biomed Sci.* 2021 Jul;78(3):107-116. doi: 10.1080/09674845.2021.1903683. Epub 2021 Apr 14. PMID: 3372151.

78. Ousingsawat J, Mirza M, Tian Y, Roussa E, Schreiber R, Cook DI, et al. Rotavirus toxin NSP4 induces diarrhea by activation of TMEM16A and inhibition of Na<sup>+</sup> absorption. *Pflugers Arch.* 2011 May;461(5):579-89. doi: 10.1007/s00424-011-0947-0. PMID: 21399895.

79. Pachnio A, Ciaurriz M, Begum J, Lal N, Zuo J, Beggs A, et al. Cytomegalovirus Infection Leads to Development of High Frequencies of Cytotoxic Virus-Specific CD4<sup>+</sup> T Cells Targeted to Vascular Endothelium. *PLoS Pathog.* 2016 Sep 8;12(9):e1005832. doi: 10.1371/journal.ppat.1005832. PMID: 27606804; PMCID: PMC5015996

80. Peirano V, Bianco MN, Navarro A, Schelotto F, Varela G. Diarrheogenic *Escherichia coli* Associated with Acute Gastroenteritis in Children from Soriano, Uruguay. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2018 Oct 24;2018:8387218. doi: 10.1155/2018/8387218. PMID: 30515254; PMCID: PMC6234443

81. POLANSKI JF, DIAS PB, GOGINSKI J, SITA L, SOBRAL AC, COLLAÇO LM. Prevalence of epstein-barr virus infection in palatine tonsils hyperplasia through the immunoexpression of the LMP-1 marker. *BioSCIENCE [Интернет].* 2022 [ЦИТОВАНО 17 квіт. 2023];80(2):96-9. Доступно на: <https://doi.org/10.5>

82. Pourgheysari B, Khan N, Best D, Bruton R, Nayak L, Moss PA. The cytomegalovirus-specific CD4<sup>+</sup> T-cell response expands with age and markedly alters the CD4<sup>+</sup> T-cell repertoire. *J Virol.* 2007 Jul;81(14):7759-65. doi: 10.1128/JVI.01262-06. PMID: 17409149; PMCID: PMC193334.

83. Rani N, Mathur R, Singdia H, Garg R, Nijhivan S, Kothari D, et al. Human Herpesvirus 6 infection: a review. *JDA Indian Journal of Clinical Dermatology.* 2020;3:53-7.

84. Rauber C, Bartelheimer K, Zhou T, Rupp C, Schnitzler P, Schemmer P, et al. Prevalence of human herpesviruses in biliary fluid and their association with biliary complications after liver transplantation. *BMC Gastroenterol.* 2019 Jun 27;19(1):110. doi: 10.1186/s12876-019-1033-x. PMID: 31248389; PMCID: PMC6598275.

85. Riou R, Bressollette-Bodin C, Boutoille D, Gagne K, Rodallec A, Lefebvre M, et al. Severe Symptomatic Primary Human Cytomegalovirus Infection despite Effective Innate and Adaptive Immune Responses. *J Virol*. 2017 Feb 14;91(5):e02245-16. doi: 10.1128/JVI.02245-16. PMID: 28031361; PMCID: PMC5309965.
86. Ross AM, Leahy CI, Neylon F, Steigerova J, Flodr P, Navratilova M, Urbankova H, Vrzalikova K, Mundo L, Lazzi S, Leoncini L, Pugh M, Murray PG. Epstein-Barr Virus and the Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Life (Basel)*. 2023 Feb 14;13(2):521. doi: 10.3390/life13020521. PMID: 36836878; PMCID: PMC9967091.
87. Saady N, Elshabrawy W, Megahed A, Foad M, Mohamed A. Genotyping and Clinico epidemiological Characterization of Rotavirus Acute Gastroenteritis in Egyptian Children. *Polish Journal of Microbiology*. 2016;65(4): 433-42. doi: 10.5604/17331331.1227669.
88. Sawant A, Spoletini G, Whitaker P, Etherington C, Clifton I, Peckham D. Cytomegalovirus-associated pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Res*. 2018 Jan 10;4(1):00111-2017. doi: 10.1183/23120541.00111-2017. PMID: 29333432; PMCID: PMC5760837.
89. Schenkel JM, Fraser KA, Beura LK, Pauken KE, Vezys V, Masopust D. T cell memory. Resident memory CD8 T cells trigger protective innate and adaptive immune responses. *Science*. 2014 Oct 3;346(6205):98-101. doi: 10.1126/science.1254536. PMID: 25170049; PMCID: PMC4449618.
90. Schmiedel D, Tai J, Levi-Schaffer F, Dovrat S, Mandelboim O. Human Herpesvirus 6B Down regulates Expression of Activating Ligands during Lytic Infection To Escape Elimination by Natural Killer Cells. *J Virol*. 2016 Oct 14;90(21):9608-17. doi: 10.1128/JVI.01164-16. PMID: 27535049; PMCID: PMC5068514.
91. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients. Appropriate Use and Interpretation. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;126(5):1763-8.
92. Selin LK, Brehm MA, Naumov YN, Cornberg M, Kim SK, Clute SC, et al. Memory of mice and men: CD8+ T-cell cross-reactivity and heterologous immunity. *Immunol Rev*. 2006 Jun;211(1):164-81. doi: 10.1111/j.0105-2896.2006.00394.x. PMID: 16824126; PMCID: PMC7165519.



93. Sliepchenko M, Kolesnik Y. Clinical and laboratory predictors of herpesvirus infection of children with rotavirus gastroenteritis. In: Interaction of society and science: prospects and problems. The 22<sup>nd</sup> International Science Conference; 2021 Apr 20-23; London, UK. London; 2021. p. 270

94. Sliepchenko M, Olkhovska O. The influence of the Epstein-Barr virus on paraclinical indicators and cytokine levels in children with rotavirus gastroenteritis. SR:MS [Internet]. 2023Jan.31 [cited 2023Mar.4];. Available from: [http://journals.uran.ua/sr\\_med/article/view/273589](http://journals.uran.ua/sr_med/article/view/273589)

95. Sliepchenko MY, Kuznetsov SV, Kolesnyk YV, Sorokina OG. Clinical and immunological features of rotavirus infection in children infected with epstein-barr virus. *Wiad Lek.* 2022;75(5 pt 2):1342-6. doi: 10.36740/WLek202205221. PMID: 35758456.

96. Sliepchenko MY, Kuznetsov SV. Clinical and immunological features of Rotavirus gastroenteritis in children Infected with herpes viruses. *World Science.* 2019; 12(52):20-24. doi:10.31435/rsglobal\_ws/30122019/6826

97. Sliepchenko MYu, Kolesnyk YV, Sorokina OG. Latent EBV infection as an independent predictor affecting clinical and paraclinical parameters of rotavirus infection in children. In: *Priority directions of science and technology development. Proceedings of the 7th International scientific and practical conference; 2021 Mar 21-23; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2021. p. 118-20.*

98. Sliepchenko MYu, Medvid N. Content of interleukins in the blood of children with rotavirus infection against the activation of herpesvirus infection. In: ISIC – 2021. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists; 2021 Oct 20-21; Kharkiv, Ukraine: abstract book. Kharkiv: KhNMU; 2021. p. 67-8.

99. Sperandei S. Understanding logistic regression analysis. *Biochem Med (Zagreb).* 2014 Feb 15;24(1):12-8. doi: 10.11613/BM.2014.003. PMID: 24627710; PMCID: PMC3936971.

100. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, Taormina C, Pelte C, Ruchti F, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the

memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med*. 2005 Sep 5;202(5):673-85. doi: 10.1084/jem.20050882. PMID: 16147978; PMCID: PMC221288.

101. Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. *Curr Opin Virol*. 2013 Jun;3(3):227-32. doi: 10.1016/j.coviro.2013.04.005. PMID: 23683686; PMCID: PMC3789532.

102. Tian S, Westbrook LM, Xiao SY, Zhang Y, Huang Y, Wang HL. The Morphologic Features of Primary Epstein-Barr Virus Infection in the Gastrointestinal Tract: An Approach to Correct Diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2019 Sep;43(9):1253-63. doi: 10.1097/PAS.0000000000001319. PMID: 31283632.

103. Torreggiani S, Filocamo G, Esposito S. Recurrent Fever in Children. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 25;17(4):448. doi: 10.3390/ijms17040448. PMID: 27023528; PMCID: PMC4848904.

104. Uchiyama R, Chassaing B, Zhang B, Gewirtz AT. Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *J Infect Dis*. 2014 Jul 15;210(2):171-82. doi: 10.1093/infdis/jiu037. PMID: 24436449; PMCID: PMC4399425.

105. Vazquez MI, Catalan-Dibene J, Zlotnik A. B cells responses and cytokine production are regulated by their immune microenvironment. *Cytokine*. 2015 Aug;74(2):318-26. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.007. PMID: 25742773; PMCID: PMC4475485.

106. Vieira Braga FA, Hertoghs KM, van Lier RA, van Gisbergen KP. Molecular characterization of HCMV-specific immune responses: Parallels between CD8(+) T cells, CD4(+) T cells, and NK cells. *Eur J Immunol*. 2015 Sep;45(9):2433-45. doi: 10.1002/eji.201545495. PMID: 26228786.

107. Wang F, Chi J, Peng G, Zhou F, Wang J, Li L, et al. Development of virus-specific CD4+ and CD8+ regulatory T cells induced by human herpesvirus 6 infection. *J Virol*. 2014 Jan;88(2):1011-24. doi: 10.1128/JVI.02586-13. PMID: 24198406; PMCID: PMC3911638.

108. Wang F, Yao K, Yin QZ, Zhou F, Ding CL, Peng GY, et al. Human herpesvirus-6-specific interleukin 10-producing CD4+ T cells suppress the CD4+ T-cell response in

infected individuals. *Microbiol Immunol*. 2006;50(10):787-803. doi: 10.1111/j.1348-0421.2006.tb03855.x. PMID: 17053315.

109. White DW, Keppel CR, Schneider SE, Reese TA, Coder J, Payton JE, et al. Latent herpesvirus infection arms NK cells. *Blood*. 2010 Jun 3;115(22):4377-83. doi: 10.1182/blood-2009-09-245464. PMID: 20139098; PMCID: PMC2881492.

110. White DW, Suzanne Beard R, Barton ES. Immune modulation during latent herpesvirus infection. *Immunol Rev*. 2012 Jan;245(1):189-208. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01074.x. PMID: 22168421; PMCID: PMC3243940.

111. Wu S, He C, Tang TY, Li YQ. A review on co-existent Epstein-Barr virus-induced complications in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;31(9):1085-91. doi: 10.1097/MEG.0000000000001474. PMID: 31205127

112. Xing Y, Song HM, Wei M, Liu Y, Zhang YH, Gao L. Clinical significance of variations in levels of Epstein-Barr Virus (EBV) antigen and adaptive immune response during chronic active EBV infection in children. *J Immunotoxicol*. 2013 Oct-Dec;10(4):387-92. doi: 10.3109/1547691X.2012.758199. PMID: 23418935

113. Xu W, Jiang X, Chen J, Mao Q, Zhao X, Sun X, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection involving gastrointestinal tract mimicking inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2020 Aug 5;20(1):257. doi: 10.1186/s12876-020-01395-9. PMID: 32758149; PMCID: PMC7410156

114. Yoshida H, Kishihara K, Matsuzaki G, Kimura G, Nomoto K. Characterization of CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> CD3<sup>+</sup> T-cell receptor- $\alpha$ beta<sup>+</sup> T cells in murine cytomegalovirus infection. *Immunology*. 2000 Sep;101(1):19-29. doi: 10.1046/j.1365-2567.2000.00052.x. PMID: 11012749; PMCID: PMC2327051

115. Аббас АК, Ліхтман ЕГ, Піллай Ш. Основи імунології: функції та розлади імунної системи. Київ: Медицина; 2020; 328 с.

116. Бекетова ГВ, Савичук НО. Виром человека и его роль в формировании болезней. Герпетическая инфекция у детей: современные подходы к терапии. *Педіатрія. Восточная Европа*. 2016;4(1):47-62.

117. Бичкова СА, Степаненко ВІ, Бичкова НГ, Сенишин НЮ. Роль герпетичної інфекції у прогресуванні поєднаної соматичної патології: хронічного обструктивного

захворювання легень та метаболічного синдрому. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2013;(4):77-83.

118. Біловол ОМ, Кравчун ПГ, Бабаджан ВД, Кузнецова ЛВ, Циганенко АЯ, Савченко ВМ, та ін. Клінічна імунологія та алергологія: навчальний посібник. Харків: Гриф; 2011. 550 с.2.

119. Борак ВП, Романюк ЛБ, Борак ВТ, Кравець НЯ. До питання про герпетичну інфекцію, як актуальну проблему сьогодення. Актуальна інфектологія. 2016;2(11):53-8.

120. Боярська ЛМ, Усачова ОВ, Герасімчук ТС, Сіліна ЄА, Пахольчук ТМ, Конакова ОВ, та ін. Клініко-імунологічні особливості перебігу гострих респіраторних інфекцій у дітей раннього віку, інфікованих цитомегаловірусом. Современная педиатрия. 2014;(1):87-91. doi: 10.15574/SP.2014.57.87.

121. Букій СМ. Гуморальна імунна відповідь дітей, хворих на шигельоз та інфікованих цитомегаловірусом. Експериментальна і клінічна медицина. 2019;85(4):62-6. doi: 10.35339/ekm.2019.85.04.09

122. Букій СМ. Удосконалення діагностики цитомегаловірусної інфекції у дітей, хворих на шигельоз, на основі встановлення особливостей клініко-імунологічних проявів захворювання [дисертація]. Харків: ХНМУ; 2021. 165 с.

123. Волянський АЮ, Кучма МВ. Влияние герпесвирусной инфекции на иммунную систему и иммунный ответ организма на вакцинацию. Анналы Мечниковського інституту. 2016;(3):31-44.

124. Воробйова НВ, Усачова ОВ, Матвєєва ТБ. Сучасні клініко-лабораторні особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку в Запорізькій області. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;(4):45-52. doi: 10.15574/SP.2020.108.45.

125. Гилюк ОГ, Булат ЛМ. Особливості діагностики дифузних уражень гепатобіліарної системи при герпесвірусній інфекції в дітей, що зумовлена Епштейна-Барр вірусом (ізолювана та у формі мікст герпесвірусної інфекції). Запорізький медичний журнал. 2018;(4):503-8. doi: 10.14739/2310-1210.2018.4.135801.

126. Голованова ІА, Белікова ІВ, Ляхова НО. Основи медичної статистики. Полтава: УМСА; 2017. 113 с.

127. Голубовська ОА, Андрейчин МА, Шкурба АВ,. Інфекційні хвороби. 4 вид., перероб. і допов. Київ: Медицина; 2022. 684 с.
128. Горленко ОМ, Гема НМ, Піріді ВЛ. Цитокиновий профіль у дітей, хворих на ротавірусну інфекцію. Проблеми клінічної педіатрії. 2012;(3-4):41-5.
129. Дюдюн АД, Полион НН, Нагорный АЕ. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности: Клиническая лекция. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2015;(3-4):119-42.
130. Зайцева ЛЮ, Хмелевская ИГ, Калуцкий ПВ. Клинико-иммунологические особенности течения вирусных диарей у детей. Вестник современной клинической медицины. 2017;10(2):30-3.
131. Зубченко СО, Горбаль НМ. Особливості перебігу мікст-герпесвірусних інфекцій. Проблеми військової охорони здоров'я. 2015;44(2):148-53.
132. Іванова ЛА. Клініко-імунологічні особливості перебігу гострих респіраторних захворювань на фоні- цитомегаловірусної інфекції у часто та тривало хворіючих дітей раннього віку [автореферат дисертації]. Донецьк: Донецький національний медичний університет ім. М. Горького; 2007. 21 с.
133. Ігнат'єва ВІ. Реактивація вірусної інфекції Епштейн-Барр як одна з причин гіпердіагностики бронхіальної астми. *Asthma and Allergy*. 2020;(1):54-62. doi: 10.31655/2307-3373-2020-1-54-62.
134. Казмірчук ВС, Мальцев ДВ, Шевченко П. Герпесвірусні інфекції у імунокомпетентних осіб. Клінічна імунологія, інсектологія, алергологія. 2010;(9-10):7-16.
135. Кирсанова ТА. Клинико-иммунологическая характеристика ротавирусной микст-инфекции у детей. *Врачебная практика*. 2006;(5):49-52.
136. Кирсанова ТО. Клініко-імунологічні особливості ротавірусно-бактеріальної інфекції у дітей [автореферат дисертації]. Харків: Харківський національний медичний університет; 2008. 23 с.
137. Конакова ОВ, Усачова ОВ, Сіліна ЄА, Пахольчук ТМ, Дралова ОА. Вікові клініко-лабораторні особливості первинної Епштейна-Барр вірусної інфекції в дітей. *Патологія*. 2020;17(49):202-208. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212791> .

138. Крамарьов СО, Закордонєць ЛВ. Ротавірусна інфекція: профілактика та лікування.. Здоров'я дитини. 2019;(3):11-14.

139. Круглікова ІВ, Фоміна СП, Багдасарова ІВ. Герпесвірусна інфекція у дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит. Современная педиатрия. 2015;(5):115-8. doi: 10.15574/SP.2015.68.115.

140. Кузнецова ЛВ, Бабаджан ВД, Харченко НВ, редактори. Імунологія: підручник. Вінниця: Меркьюрі Поділля; 2013. 565 с.

141. Кузнецов СВ, Кірсанова ТО, Копійченко ТС, Мушенко ЛВ, Симонова ОВ. Герпесвірусні інфекції – сучасний стан проблеми. В: Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции. Сборник научных трудов, посвященный 130-летию кафедры дерматологии, венерологии и СПИДа ХНМУ. Харьков; 2014:140-52.

142. Леженко ГО, Усачова ОВ, Сіліна ЄА, Пахольчук ТМ. Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко-імунологічна характеристика. Актуальна інфектологія. 2013;(1): 56-60.

143. Майданник ВГ, Сміян-Горбунова КО, Бинда ТП, Сміян ОІ. Клінічні особливості моно-та мікст-варіантів ротавірусної кишкової інфекції у дітей раннього віку. Лечебное дело. 2016;1-2:77-81.

144. Майданник ВГ, Сміян-Горбунова КО, Сміян ОІ, Рибалко ЛВ, Мельник ЛІ. Сучасні особливості стану показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи у дітей з моно- та мікстваріантами ротавірусної інфекції. Перинатология и педиатрия. 2015;(4):50-3.

145. Малий ВП, Романцов МГ. Вірусні діареї. Інфекційні хвороби. 2013;(4):5-16.

146. Мальцев ДВ. Малі імунодефіцитні хвороби: визначення, класифікація, клінічні прояви, діагностика та лікування: ч. 1. Здоров'я України. 2015 Верес;17:52-3.

147. Міністерство охорони здоров'я України. Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей [Інтернет]: наказ № 803. Київ: МОЗ України; 2007 Груд 10 [цитовано 2019 Лист 19]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0803282-07>.

148. Незгода П, Боднарюк ОВ. Патогенетична та клініко-імунологічна характеристика застосування *Saccharomyces boulardii* при ротавірусній інфекції у дітей. Клінічна імунологія, алергологія та інфектологія. 2014;(5):37-41.

149. Незгода П, Боднарюк ОВ. Ротавірусна інфекція у дітей, сучасні підходи до лікування. Інфекційні хвороби. 2013;(1):30-4. doi: 10.11603/1681-2727.2007.1.1013.

150. Незгода П, Малий ВП, Науменко ОМ, Герман ОВ. Вірусні діареї у дітей. 2-ге вид., допов.. Вінниця: Твори; 2020. 182 с.

151. Незгода П, Науменко ОМ, Асауленко АА, Онофрійчук ОС, Бровінська ЛМ, Колесник АМ, Нікульченко ОВ, Сінчук НІ. Ефективність застосування препарату рацекадотрил у комплексній терапії ротавірусної інфекції в дітей. Актуальна інфектологія. 2020;8 (2): 30-35. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf\\_2020\\_8\\_2\\_7.30-35](http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf_2020_8_2_7.30-35).

152. *Ольховський ЄС, Кузнецов СВ. Особливості клінічного перебігу ешерихіозу у дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;(4):73-7.*

153. Осипчук ДВ, Донської БВ, Чернишов ВП. Активація Толл-подібних рецепторів у повноцінній імунній відповіді. Перинатологія и педиатрія. 2014;(1):68-73.

154. Подгорная ТГ, Кирпичева НБ, Шаповалов АГ, Демус ЕА, Бирюков ВС. Герпесвірусная инфекция у часто болеющих детей с латентно протекающей патологией центральной нервной системы. Дитячий лікар. 2016;(4):68-71.

155. Попович ВІ, Кошель ІВ. Особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу та лікування гострого вірусного назофарингіту в сучасних умовах. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2014;(6):57-68.

156. Поцілуйко НМ. Клініко-лабораторна характеристика та особливості лікування гострих кишкових інфекцій вірусної етіології у дітей перших трьох років життя [дисертація]. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2018. 194 с.

157. Слепченко М, Кузнецов С. Клініко-імунологічні особливості активації латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусну інфекцію.

Експериментальна і клінічна медицина. 2020;89(4):95-102. doi: 10.35339/ekm.2020.89.04.14.

158. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Клініко-імунологічні відмінності дітей з ротавірусним гастроентеритом який перебігає на тлі латентної чи активованої герпесвірусної інфекції. В: Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук XXI століття: матеріали 2-ї Міжнародної наукової конференціїж; 2021 Лист 5; Рівне, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа; 2021. Т. 3. с. 57-9.

159. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Клінічна характеристика та динаміка змін імунних параметрів в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит протягом захворювання. В: Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень: матеріали IV Міжнародної наукової конференції; 2022 Жовт 7; Суми, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2022. Т. 38. с. 124-5.

160. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Кореляційні зв'язки інтерлейкінів крові в дітей з ротавірусною інфекцією на тлі інфікування вірусами групи герпес. В: Наука, освіта та виробництво. Збірник матеріалів II Всеукраїнської мультидисциплінарної науково-практичної інтернет-конференції; 2021 Трав 12; Полтава, Україна. Київ; 2021. с. 122-4.

161. Слепченко МЮ, Колесник ЯВ. Вплив латентної ЦМВ інфекції, як незалежного предиктора на клініку гострого ротавірусного гастроентериту. In: Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives. 1st International Scientific and Theoretical Conference; 2021 Mar 12; Vilnius, Lithuania. Vilnius; 2021. Vol. 3. p. 34.

162. Слепченко МЮ, Колісник ЯВ. ФНП-α як діагностичний маркер наявності латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. В: Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень: матеріали IV Міжнародної наукової конференції; 2022 Жовт 7; Суми, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2022. Т. 38. с. 130-132.

163. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ, Семенічева МЮ, Дуванський ВВ. Вплив цитомегаловірусу на деякі показники гуморальної ланки імунної відповіді (CD22+, IgM) та клінічний перебіг ротавірусної інфекції в дітей. In: ВІМСО 2021. Abstract book



of the Bukovinian International Medical Congress; 2021 Apr 6-9. 2021; Chernivtsi, Ukraine. Chernivtsi: BSMU; 2021. p. 87.

164. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. ВЕБ інфекція як фактор обумовлюючий реакцію протизапальних інтерлейкінів у крові дітей хворих на ротавірусну інфекцію. В: Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів. Науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 Трав 16-17; Харків, Україна. Київ; 2019. с. 113-4.

165. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Вплив ВЕБ інфекції на рівень cd4 +, cd8 + лімфоцитів крові хворих та клінічний перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2020 Берез 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2020, с. 169.

166. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Вплив вірусу Епштейна-Барр на рівень CD16 + т-лімфоцитів та клінічний перебіг ротавірусної інфекції в дітей. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2021. с. 186.

167. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Вплив герпесвірусної інфекції на показники імунної відповіді дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит. Інфекційні хвороби. 2021;(2):58-64. doi: 10.11603/1681-2727.2021.2.12166.

168. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Вплив цитомегаловірусу на клініко-параклінічні та імунні параметри дітей хворих на ротавірусну інфекцію. Патологія. 2021;18(2):211-7. doi: 10.14739/2310-1237.2021.2.230336.

169. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Клініко-епідеміологічні особливості ротавірусної інфекції у дітей Харківського регіону. В: Актуальні проблеми парентеральних інфекцій. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету; 2018 Трав 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2018. с. 104-5

170. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Клінічні особливості гострої ротавірусної інфекції у дітей інфікованих вірусом Епштейна-Барр. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2020 Січ 20-22; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2020, с. 364-5.

171. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Клінічні особливості поєднаної ротавірусної та герпесвірусної інфекції у дітей. В: Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ; 2018 Трав 27; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2018. с. 65

172. Слепченко МЮ, Харченко ЕО, Власенко ОВ. Вплив латентної ВЕБ інфекції на вміст інтерлейкінів крові дітей з ротавірусною інфекцією. In: *Priority directions of science and technology development. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference; 2021 Apr 18-20; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2021. p. 154-5*

173. Слепченко МЮ. Вплив ВЕБ інфекції на рівень ІЛ-4 у дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Стенова доповідь представлена на: Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 Трав 21-22; Харків, Україна

174. Сміян-Горбунова КО, Бинда ТП, Сміян ОІ. Стан гуморальної ланки імунної системи в дітей з моно- та мікст-варіантами ротавірусної інфекції. *ScienceRise. Medical Science. 2015;9(3):74-9. doi: 10.15587/2313-8416.2015.50227*

175. Усачова ОВ, Пахольчук ТМ, Сіліна ЄА, Матвєєва ТБ, Шульга ОВ, Печугина ВВ, та ін. Особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку з цитомегалією та підходи до патогенетичної терапії. *Современная педиатрия. 2013;(1):134-8.*

176. Усачова ОВ, Сіліна ЄА, Пахольчук ТМ, Конакова ОВ, Корогод СМ. Алгоритми диференційної діагностики та лікування гострих кишкових інфекцій у дітей. Запоріжжя: ЗДМУ; 2015. 104 с.

177. Ханюков ОО, Гашинова КЮ, Євстігнєєв ІВ, Дитятковська ЄМ, Єгудіна ЄД, Кравченко ОІ, Хмель ОС. Імунодефіцитні стани у клінічній практиці. Навчальний

посібник для практичних занять та самостійної підготовки [Internet]. «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»; 2019 [cited 2021 Nov 20]: 228p. Доступно <https://repo.dma.dp.ua/6199/>

178. Харченко Ю, зарецька А, Юрченко І, Лаврюкова С. Особливості клінічних проявів інфекційного моноклеозу мікст-етіології в дитини 3 років життя. АІ [інтернет]. 29, Вересень 2021 [цит. за 18, Квітень 2023];6(1):48-51. доступний у: <https://ai.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/309>

179. Чернишов ВП, Радиш ТВ, Толкач СМ, Писарева СП. Серологічний статус, лімфоцитарні субпопуляції і система ФНП-рецептори у ЦМВ інфікованих вагітних жінок. Перинатология и педиатрия. 2017;(1):39-45. doi: 10.15574/PP.2017.69.39

180. Чернишова ЛП, редактор. Інфекційні хвороби у дітей. Київ: Медицина; 2016. 1072 с.

181. Чернишова ОЄ. Диференційований підхід до лікування й вторинної профілактики бронхіальної астми на тлі персистуючих інфекцій у дітей. Здоров'є ребенка. 2016;(8):26-34

182. Чернишова ОЄ. Особливості клінічних проявів бронхіальної астми у дітей на тлі персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій. Проблеми клінічної педіатрії. 2015;(3):45-56

183. Шургая М. Вірусна інфекція Епштейна – Барр: гострі та хронічні прояви. Український медичний часопис [Інтернет]. 2019 Лип 9 [cited 2019 Серп 2]. Резюме статті: Fugl A, Andersen CL. Epstein – Barr virus and its association with disease – a review of relevance to general practice. BMC Fam Pract. 2019 Apr 29;(20):62. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/159347/virusna-infektsiya-epshtejna-barr-gostri-ta-hronichni-proyavi>

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ І ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

#### **Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Slierpchenko MY, Kuznetsov SV, Kolesnyk YV, Sorokina OG. Clinical and immunological features of rotavirus infection in children infected with epstein-barr virus. Wiad Lek. 2022;75(5 pt 2):1342-6. doi: 10.36740/WLek202205221. PMID: 35758456. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*
2. Слепченко М, Кузнецов С. Клініко-імунологічні особливості активації латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусну інфекцію. Експериментальна і клінічна медицина. 2020;89(4):95-102. doi: 10.35339/ekm.2020.89.04.14. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*
3. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Вплив герпесвірусної інфекції на показники імунної відповіді дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит. Інфекційні хвороби. 2021;(2):58-64. doi: 10.11603/1681-2727.2021.2.12166. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*
4. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Вплив цитомегаловірусу на клініко-параклінічні та імунні параметри дітей хворих на ротавірусну інфекцію. Патологія. 2021;18(2):211-7. doi: 10.14739/2310-1237.2021.2.230336. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та*

*узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*

5. Slipechenko M, Olkhovska O. The influence of the Epstein-Barr virus on paraclinical indicators and cytokine levels in children with rotavirus gastroenteritis. SR:MS [Internet]. 2023Jan.31 [cited 2023Mar.4];. Available from: [http://journals.uran.ua/sr\\_med/article/view/273589](http://journals.uran.ua/sr_med/article/view/273589) *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку)*

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Клініко-епідеміологічні особливості ротавірусної інфекції у дітей Харківського регіону. В: Актуальні проблеми парентеральних інфекцій. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету; 2018 Трав 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2018. с. 104-5.
7. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. Клінічні особливості поєднаної ротавірусної та герпесвірусної інфекції у дітей. В: Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ; 2018 Трав 27; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2018. с. 65.
8. Слепченко МЮ. Вплив ВЕБ інфекції на рівень ІЛ-4 у дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Стендова доповідь представлена на: Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 Трав 21-22; Харків, Україна.
9. Слепченко МЮ, Кузнецов СВ. ВЕБ інфекція як фактор обумовлюючий реакцію протизапальних інтерлейкінів у крові дітей хворих на ротавірусну інфекцію. В: Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів,

паразитологів. Науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 Трав 16-17; Харків, Україна. Київ; 2019. с. 113-4. (Імунологія та алергологія; дод. 1).

10. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Клінічні особливості гострої ротавірусної інфекції у дітей інфікованих вірусом Епштейна-Барр. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2020 Січ 20-22; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2020, с. 364-5.
11. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Вплив ВЕБ інфекції на рівень cd4 +, cd8 + лімфоцитів крові хворих та клінічний перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2020 Берез 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2020, с. 169.
12. Слепченко МЮ, Колесник ЯВ. Вплив латентної ЦМВ інфекції, як незалежного предиктора на клініку гострого ротавірусного гастроентериту. In: Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives. 1st International Scientific and Theoretical Conference; 2021 Mar 12; Vilnius, Lithuania. Vilnius; 2021. Vol. 3. p. 34-5.
13. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ. Вплив вірусу Епштейна-Барр на рівень CD16 + т-лімфоцитів та клінічний перебіг ротавірусної інфекції в дітей. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2021. с. 186.
14. Слепченко МЮ, Кузнєцов СВ, Семенічева МЮ, Дуванський ВВ. Вплив цитомегаловірусу на деякі показники гуморальної ланки імунної відповіді (CD22+, IgM) та клінічний перебіг ротавірусної інфекції в дітей. In: BIMCO 2021. Abstract book of the Bukovinian International Medical Congress; 2021 Apr 6-9. 2021; Chernivtsi, Ukraine. Chernivtsi: BSMU; 2021. p. 87.
15. Sliepchenko MYu, Kolesnyk YV, Sorokina OG. Latent EBV infection as an independent predictor affecting clinical and paraclinical parameters of rotavirus infection in children. In: *Priority directions of science and technology development. Proceedings*

*of the 7th International scientific and practical conference; 2021 Mar 21-23; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2021. p. 118-20.*

16. Слепченко МЮ, Харченко ЕО, Власенко ОВ. Вплив латентної ВЕБ інфекції на вміст інтерлейкінів крові дітей з ротавірусною інфекцією. In: *Priority directions of science and technology development. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference; 2021 Apr 18-20; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2021. p. 154-5.*
17. Slierpchenko M, Kolesnik Y. Clinical and laboratory predictors of herpesvirus infection of children with rotavirus gastroenteritis. In: *Interaction of society and science: prospects and problems. The 22<sup>nd</sup> International Science Conference; 2021 Apr 20-23; London, UK. London; 2021. p. 270-2.*
18. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Кореляційні зв'язки інтерлейкінів крові в дітей з ротавірусною інфекцією на тлі інфікування вірусами групи герпес. В: *Наука, освіта та виробництво. Збірник матеріалів II Всеукраїнської мультидисциплінарної науково-практичної інтернет-конференції; 2021 Трав 12; Полтава, Україна. Київ; 2021. с. 122-4.*
19. Slierpchenko MYu, Medvid N. Content of interleukins in the blood of children with rotavirus infection against the activation of herpesvirus infection. In: *ISIC – 2021. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists; 2021 Oct 20-21; Kharkiv, Ukraine: abstract book. Kharkiv: KhNMU; 2021. p. 67-8.*
20. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Клініко-імунологічні відмінності дітей з ротавірусним гастроентеритом який перебігає на тлі латентної чи активованої герпесвірусної інфекції. В: *Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук XXI соліття: матеріали 2-ї Міжнародної наукової конференціїж; 2021 Лист 5; Рівне, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа; 2021. Т. 3. с. 57-9.*
21. Слепченко МЮ, Вовк ТГ. Клінічна характеристика та динаміка змін імунних параметрів в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит протягом захворювання. В: *Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень: матеріали*

IV Міжнародної наукової конференції; 2022 Жовт 7; Суми, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2022. Т. 38. с. 124-5.

22. Слєпченко МЮ, Колісник ЯВ. ФНП- $\alpha$  як діагностичний маркер наявності латентної герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. В: Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень: матеріали IV Міжнародної наукової конференції; 2022 Жовт 7; Суми, Україна. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2022. Т. 38. с. 130-132.

**Публікації, що додатково відображають наукові результати дисертації:**

23. Marharyta Yu. Sliepchenko. Clinical and laboratory predictors of latent herpesvirus infection in children with rotavirus gastroenteritis. World Science. 2021;(3). doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30032021/7509. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, проаналізувала дані та підготувала статтю до друку)*
24. Sliepchenko MY, Kuznetsov SV. Clinical and immunological features of Rotavirus gastroenteritis in children Infected with herpes viruses. World Science. 2019; 12(52):20-24. doi:10.31435/rsglobal\_ws/30122019/6826 *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку)*



## Додаток Б

## ЗАТВЕРДЖУЮ

В.О. директора КНП «Дитяча клінічна лікарня  
Святої Зінаїди» СМР

Бугаснко В.О.

(підпис)

(підпис)

## АКТ

## про впровадження у лікувальний процес.

**1. Назва пропозиції для впровадження.** Засіб прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛБ) в дітей хворих ротавірусною інфекцією (РВІ) на підставі клініко-параклінічних показників.

**2. Ким та коли запропоновано.** Кузнецов С.В., Слєпченко М.Ю., 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДІКЛ).

**3. Джерело інформації** Дані літератури, результати власного дисертаційного дослідження.

**4. Результати застосування методу:**

загальна кількість досліджень за період з 1 вересня 2019 р.

по 20 квітня 2020 р. - 112.

позитивні (кількість спостережень) - 105

невизначені (кількість спостережень) - 7

заперечні (кількість спостережень) - 0

**5. Ефективність впровадження** Застосування нижче наведеної формули допоможе з вірогідністю у 81,73% прогнозувати наявність інфікування вірусами групи герпес у хворих з РВІ вже у дебюті захворювання на підставі клініко-параклінічних показників. Це у подальшому буде сприяти прогнозуванню перебігу РВІ, своєчасній корекції терапії хворих, що пришвидшить процес одужання, та скоротить термін перебування дітей у стаціонарі.

Вірогідність (Р) наявності у пацієнта супутнього герпесвірусного інфікування буде розраховуватися за формулою:

$$P = \frac{\exp^Y}{1 + \exp^Y}$$

Де Exp- експонента, показникова функція  $f(Y) = \exp(Y) = e^Y$ , де e- число Ейлера ( $e \sim 2,718$ );

Y — значення рівняння регресії, який в даному випадку буде розраховуватися за формулою:  $Y = 139,83 - 0,961 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 3,599 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 3,102 \times [\text{Термін виникнення катаральних явищ, дїб}] + 1,275 \times [\text{Кетонів тіла сечі "+"}] - 0,718 \times [\text{Лейкоцити, } 10^9/\text{л}] + 1,333 \times [\text{П/я нейтрофіли, \%}] + 1,162 \times [\text{Еозинофіли, \%}]$ . Для отримання вірогідності в відсотках потрібно отримане значення «Р» помножити на 100 %.

**6. Зауваження та пропозиції.** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

**Відповідальні за впровадження**

Заступник головного лікаря з медичної частини

КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» СМР Спічакова Н.М.

28.06.21

(дата)

(підпис)

Асистент кафедри педіатрії СумДУ Сміян К.О.

28.06.21

(дата)

(підпис)

Зав. кафедри педіатрії СумДУ д.мед.наук, проф. Сміян О.І.

28.06.21

(дата)

(підпис)

## Додаток В

## ЗАТВЕРДЖУЮ

ДИРЕКТОР КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 1» ХМР

Золотарьова С.Г.

(П.І.Б.)

(підпис)



## АКТ

про впровадження у лікувальний процес.

**1. Назва пропозиції для впровадження.** Засіб прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛБ) в дітей хворих ротавірусною інфекцією (РВІ) на підставі клініко-параклінічних показників.

**2. Ким та коли запропоновано.** Кузнецов С.В., Слєпченко М.Ю., 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДІКЛ).

**3. Джерело інформації** Дані літератури, результати власного дисертаційного дослідження.

**4. Результати застосування методу:**

загальна кількість досліджень за період з 1 вересня 2019 р.

по 12 квітня 2021 р. - 94.

позитивні (кількість спостережень) - 88

невизначені (кількість спостережень) - 6

заперечні (кількість спостережень) - 0

**5. Ефективність впровадження** Застосування нижче наведеної формули допоможе прогнозувати наявність інфікування вірусами групи герпес у хворих з РВІ вже у дебюті захворювання на підставі клініко-параклінічних показників. Це у подальшому буде сприяти прогнозуванню перебігу РВІ, своєчасній корекції терапії хворих, що пришвидшить процес одужання.

Вірогідність (Р) наявності у пацієнта супутнього герпесвірусного інфікування буде розраховуватися за формулою:

$$P = \frac{\exp^Y}{1 + \exp^Y}$$

Де Exp- експонента, показникова функція  $f(Y) = \exp(Y) = e^Y$ , де e- число Ейлера (e~2,718);

Y — значення рівняння регресії, який в даному випадку буде розраховуватися за формулою:  $Y = 139,83 - 0,961 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 3,599 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 3,102 \times [\text{Термін виникнення катаральних явищ, діб}] + 1,275 \times [\text{Кетонів тіла сечі "+"}] - 0,718 \times [\text{Лейкоцити, } 10^9/\text{л}] + 1,333 \times [\text{П/я нейтрофіли, \%}] + 1,162 \times [\text{Еозинофіли, \%}]$ . Для отримання вірогідності в відсотках потрібно отримане значення «Р» помножити на 100 %

**6. Зауваження та пропозиції.** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

**Відповідальні за впровадження**

Заступник головного лікаря з медичної частини

КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 1» ХМР Михайлова О.М.

13.05.21

(дата)

Асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Слєпченко М.Ю.

13.05.21

(дата)

Зав.кафедри дитячих інфекційних хвороб

д.мед.наук, проф. Кузнецов С.В.

13.05.21

(дата)

(підпис)

(підпис)

(підпис)

## Додаток Г

## ЗАТВЕРДЖУЮ

ГОЛОВНИЙ ЛІКАР КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 14» ХМР



## АКТ

## про впровадження у лікувальний процес.

**1. Назва пропозиції для впровадження.** Засіб прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ6) в дітей хворих ротавірусною інфекцією (РВІ) на підставі клініко-параклінічних показників.

**2. Ким та коли запропоновано.** Кузнецов С.В., Сlepченко М.Ю., 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДКЛ).

**3. Джерело інформації** Дані літератури, результати власного дисертаційного дослідження.

**4. Результати застосування методу:**

загальна кількість досліджень за період з 1 вересня 2019 р. по 12 квітня 2021 р. - 98.

позитивні (кількість спостережень) - 93

невизначені (кількість спостережень) - 5

заперечні (кількість спостережень) - 0

**5. Ефективність впровадження** Застосування нижче наведеної формули допоможе прогнозувати наявність інфікування вірусами групи герпес у хворих з РВІ вже у дебюті захворювання на підставі клініко-параклінічних показників. Це у подальшому буде сприяти прогнозуванню перебігу РВІ, своєчасній корекції терапії хворих, що пришвидшить процес одужання.

Вірогідність (Р) наявності у пацієнта супутнього герпесвірусного інфікування буде розраховуватися за формулою:

$$P = \frac{\exp^Y}{1 + \exp^Y}$$

Де Exp- експонента, показникова функція  $f(Y) = \exp(Y) = e^Y$ , де e- число Ейлера (e~2,718);

Y — значення рівняння регресії, який в даному випадку буде розраховуватися за формулою:  $Y = 139,83 - 0,961 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 3,599 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 3,102 \times [\text{Термін виникнення катаральних явищ, діб}] + 1,275 \times [\text{Кетонів тіла сечі "+"}] - 0,718 \times [\text{Лейкоцити, } 10^9/\text{л}] + 1,333 \times [\text{П/я нейтрофіли, \%}] + 1,162 \times [\text{Еозинофіли, \%}]$ . Для отримання вірогідності в відсотках потрібно отримане значення «Р» помножити на 100 %

**6. Зауваження та пропозиції.** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

**Відповідальні за впровадження**

Заступник головного лікаря з медичної роботи

КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 14» ХМР Гаркуша І.В.

11.05.21

(дата)

Асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Сlepченко М.Ю.

11.05.21

(дата)

Зав.кафедри дитячих інфекційних хвороб

д.мед.наук, проф. Кузнецов С.В.

11.05.21

(дата)

(підпис)

(підпис)

(підпис)

## Додаток Д

ЗАТВЕРДЖУЮ

ГОЛОВНИЙ ЛІКАР КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 15» ХМР



АКТ

про впровадження у лікувальний процес.

**1. Назва пропозиції для впровадження.** Засіб прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ6) в дітей хворих ротавірусною інфекцією (РВІ) на підставі клініко-параклінічних показників.

**2. Ким та коли запропоновано.** Кузнецов С.В., Слєпченко М.Ю., 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДІКЛ).

**3. Джерело інформації** Дані літератури, результати власного дисертаційного дослідження.

**4. Результати застосування методу:**

загальна кількість досліджень за період з 1 вересня 2019 р.

по 12 квітня 2021 р. - 101.

позитивні (кількість спостережень) - 96

невизначені (кількість спостережень) - 5

заперечні (кількість спостережень) - 0

**5. Ефективність впровадження** Застосування нижче наведеної формули допоможе прогнозувати наявність інфікування вірусами групи герпес у хворих з РВІ вже у дебюті захворювання на підставі клініко-параклінічних показників. Це у подальшому буде сприяти прогнозуванню перебігу РВІ, своєчасній корекції терапії хворих, що пришвидшить процес одужання.

Вірогідність (Р) наявності у пацієнта супутнього герпесвірусного інфікування буде розраховуватися за формулою:

$$P = \frac{\exp^Y}{1 + \exp^Y}$$

Де  $\exp$ - експонента, показникова функція  $f(Y) = \exp(Y) = e^Y$ , де  $e$ - число Ейлера ( $e \approx 2,718$ );

$Y$  — значення рівняння регресії, який в даному випадку буде розраховуватися за формулою:  $Y = 139,83 - 0,961 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 3,599 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 3,102 \times [\text{Термін виникнення катаральних явищ, діб}] + 1,275 \times [\text{Кетонові тіла сечі "+"}] - 0,718 \times [\text{Лейкоцити, } 10^9/\text{л}] + 1,333 \times [\text{П/я нейтрофіли, \%}] + 1,162 \times [\text{Еозинофіли, \%}]$ . Для отримання вірогідності в відсотках потрібно отримане значення «Р» помножити на 100 %

**6. Зауваження та пропозиції.** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

**Відповідальні за впровадження**

Заступник головного лікаря з медичної частини

КНП «МІСЬКА ДИТЯЧА ПОЛІКЛІНІКА № 15» ХМР Остапенко Н.В.

30.04.21  
(дата)

Асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Слєпченко М.Ю.

30.04.21  
(дата)

Зав.кафедри дитячих інфекційних хвороб  
д.мед.наук, проф. Кузнецов С.В.

30.04.21  
(дата)

(підпис)

(підпис)

(підпис)

## Додаток Е

## ЗАТВЕРДЖУЮ

ДИРЕКТОР КНП ВОР «Вінницька обласна  
клінічна дитяча інфекційна лікарня»

Бровінська Л.М.

(п.п.)



## АКТ

## про впровадження у лікувальний процес.

**1. Назва пропозиції для впровадження.** Засіб прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ6) в дітей хворих ротавірусною інфекцією (РВІ) на підставі клініко-параклінічних показників.

**2. Ким та коли запропоновано.** Кузнецов С.В., Слєпченко М.Ю., 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДІКЛ).

**3. Джерело інформації** Дані літератури, результати власного дисертаційного дослідження.

**4. Результати застосування методу:**

загальна кількість досліджень за період з 1 вересня 2019 р.  
по 20 квітня 2020 р. - 98.

позитивні (кількість спостережень) - 93

невизначені (кількість спостережень) - 5

заперечні (кількість спостережень) - 0

**5. Ефективність впровадження** Застосування нижче наведеної формули допоможе з вірогідністю у 81,73% прогнозувати наявність інфікування вірусами групи герпес у хворих з РВІ вже у дебюті захворювання на підставі клініко-параклінічних показників. Це у подальшому буде сприяти прогнозуванню перебігу РВІ, своєчасній корекції терапії хворих, що пришвидшить процес одужання, та скоротить термін перебування дітей у стаціонарі.

Вірогідність (Р) наявності у пацієнта супутнього герпесвірусного інфікування буде розраховуватися за формулою:

$$P = \frac{\exp^Y}{1 + \exp^Y}$$

Де  $\exp$ - експонента, показникова функція  $f(Y) = \exp(Y) = e^Y$ , де  $e$ - число Ейлера ( $e \approx 2,718$ );

$Y$  — значення рівняння регресії, який в даному випадку буде розраховуватися за формулою:  $Y = 139,83 - 0,961 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 3,599 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 3,102 \times [\text{Термін виникнення катаральних явищ, днів}] + 1,275 \times [\text{Кетонів тіла сечі "+"}] - 0,718 \times [\text{Лейкоцити, } 10^9/\text{л}] + 1,333 \times [\text{П/я нейтрофіли, \%}] + 1,162 \times [\text{Еозинофіли, \%}]$ . Для отримання вірогідності в відсотках потрібно отримане значення «Р» помножити на 100 %.

**6. Зауваження та пропозиції.** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

**Відповідальні за впровадження**

Заступник головного лікаря з медичної частини

КНП ВОР «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня» Колесник А.М.

3.09.2021  
(дата)

(підпис)

Зав.кафедри дитячих інфекційних хвороб ВНМУ д.мед.наук, проф. Незгода І.І.

3.09.21  
(дата)

(підпис)

## Додаток Є

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «міська клінічна  
інфекційна лікарня» Одеської міської ради

Лаврюкова С.Я.

"30" червня 2020



## АКТ

## про впровадження у лікувальний процес.

**1. Назва пропозиції для впровадження.** Засіб прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ6) в дітей хворих ротавірусною інфекцією (РВІ) на підставі клініко-параклінічних показників.

**2. Ким та коли запропоновано.** Кузнецов С.В., Слепченко М.Ю., 2019 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДКЛ).

**3. Джерело інформації** Дані літератури, результати власного дисертаційного дослідження.

**4. Результати застосування методу:**

загальна кількість досліджень за період з 1 вересня 2019 р.  
по 30 червня 2020 р. - 92.

- ✓ позитивні (кількість спостережень) - 87
- ✓ невизначені (кількість спостережень) - 5
- заперечні (кількість спостережень) - 0

**5. Ефективність впровадження** Застосування нижче наведеної формули допоможе прогнозувати наявність інфікування вірусами групи герпес у хворих з РВІ вже у дебюті захворювання на підставі клініко-параклінічних показників. Це у подальшому буде сприяти прогнозуванню перебігу РВІ, своєчасній корекції терапії хворих, що пришвидшить процес одужання, та скоротить термін перебування дітей у стаціонарі.

Вірогідність (Р) наявності у пацієнта супутнього герпесвірусного інфікування буде розраховуватися за формулою:

$$P = \frac{exp^Y}{1 + exp^Y}$$

Де Exp- експонента, показникова функція  $f(Y) = exp(Y) = e^Y$ , де e- число Ейлера (e~2,718);

Y — значення рівняння регресії, який в даному випадку буде розраховуватися за формулою:  $Y = 139,83 - 0,961 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 3,599 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 3,102 \times [\text{Термін виникнення катаральних явищ, днів}] + 1,275 \times [\text{Кетонів тіла сечі "+"}] - 0,718 \times [\text{Лейкоцити, } 10^9/\text{л}] + 1,333 \times [\text{П/я нейтрофіли, \%}] + 1,162 \times [\text{Еозинофіли, \%}]$ . Для отримання вірогідності в відсотках потрібно отримане значення «Р» помножити на 100 %.

**6. Зауваження та пропозиції.** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

**Відповідальні за впровадження**

Заступник головного лікаря з медичної частини  
КНП «МКЛ» ОМР Пастерначенко Н.С.

30.06.20  
(дата)

[Підпис]  
(підпис)

Завідувач кафедри дитячих інфекційних  
хвороб ОНМедУ д.мед.н.,  
проф. Харченко Ю.П.

30.06.20  
(дата)

[Підпис]  
(підпис)

## Додаток Ж

## ЗАТВЕРДЖУЮ

ДИРЕКТОР КНП ХОР  
«ОБЛАСНА ДИТЯЧА ІНФЕКЦІЙНА ЛІКАРНЯ»

Кухар Д.І.

(П.І. Б.)

(підпис)



## АКТ

про впровадження у лікувальний процес

**1. Назва пропозиції для впровадження.** Засіб прогнозування наявності латентної герпесвірусної інфекції (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ6) в дітей хворих ротавірусною інфекцією (РВІ) на підставі клініко-параклінічних показників.

**2. Ким та коли запропоновано.** Кузнецов С.В., Слєпченко М.Ю., 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДКЛ).

**3. Джерело інформації** Дані літератури, результати власного дисертаційного дослідження.

**4. Результати застосування методу:**

загальна кількість досліджень за період з 1 вересня 2019 р. по 12 квітня 2021 р. - 110.

позитивні (кількість спостережень) - 99

невизначені (кількість спостережень) - 11

заперечні (кількість спостережень) - 0

**5. Ефективність впровадження** Застосування нижче наведеної формули допоможе прогнозувати наявність інфікування вірусами групи герпес у хворих з РВІ вже у дебюті захворювання на підставі клініко-параклінічних показників. Це у подальшому буде сприяти прогнозуванню перебігу РВІ, своєчасній корекції терапії хворих, що пришвидшить процес одужання, та скоротить термін перебування дітей у стаціонарі.

Вірогідність (Р) наявності у пацієнта супутнього герпесвірусного інфікування буде розраховуватися за формулою:

$$P = \frac{\exp^Y}{1 + \exp^Y}$$

Де Exp- експонента, показникова функція  $f(Y) = \exp(Y) = e^Y$ , де e- число Ейлера (e~2,718);

Y — значення рівняння регресії, який в даному випадку буде розраховуватися за формулою:  $Y = 139,83 - 0,961 \times [\text{Макс. добова кратність блювання}] - 3,599 \times [\text{Макс. підвищення температури тіла}] + 3,102 \times [\text{Термін виникнення катаральних явищ, діб}] + 1,275 \times [\text{Кетонів тіла сечі "+"}] - 0,718 \times [\text{Лейкоцити, } 10^9/\text{л}] + 1,333 \times [\text{П/я нейтрофіли, \%}] + 1,162 \times [\text{Еозинофіли, \%}]$ . Для отримання вірогідності в відсотках потрібно отримане значення «Р» помножити на 100 %

**6. Зауваження та пропозиції.** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

**Відповідальні за впровадження**

Заступник головного лікаря з медичної частини  
КНП ХОР «ОБЛАСНА ДИТЯЧА ІНФЕКЦІЙНА ЛІКАРНЯ» Білоконова Л.А.

18.06.2021

(дата)

Асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Слєпченко М.Ю.

18.06.2021

(дата)

Зав.кафедри дитячих інфекційних хвороб  
д.мед.наук, проф. Кузнецов С.В.

18.06.2021

(дата)

Білоконова Л.А.

(підпис)

Слєпченко М.Ю.

(підпис)

Кузнецов С.В.

(підпис)

## Додаток 3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор з наукової роботи

Харківського національного  
медичного університету

проф. В.В.М'ясоєдов

«17» червня 2021 р.

## АКТ

## про впровадження у педагогічний процес.

1. Назва пропозиції для впровадження. Значення клініко-параклінічних та імунних показників у прогнозуванні наявності латентного інфікування вірусами групи герпес (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ6) дітей хворих на рота вірусний гастроентерит.
2. Ким та коли запропоновано. Кузнецов С.В., Слепченко М.Ю. 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДІКЛ).
3. Джерело інформації Дані літератури, результати власного дисертаційного дослідження.
4. Де і коли впроваджено. Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ.
4. Результати застосування методу за період з 1 вересня 2019 р. по 3 червня 2021 р. Підвищення пізнавальної діяльності студентів.
5. Ефективність впровадження. Визначення клініко-імунологічних особливостей рота вірусної інфекції на тлі інфікування вірусами групи герпес дозволить студентам в більшій мірі оцінити патогенетичні механізми впливу латентної герпетичної інфекції на перебіг ротавірусного гастроентериту в дітей, що дозволить обґрунтовано підійти до терапії хворих.
6. Зауваження та пропозиції. Рекомендується до широкого впровадження у вищих навчальних закладах III - IV рівня акредитації.

## Відповідального за впровадження

Асистент.кафедри дитячих інфекційних хвороб  
Слепченко М.Ю.

17.06.2021  
(дата)

  
(підпис)

Зав.кафедри дитячих інфекційних хвороб  
д.мед.наук, проф. Кузнецов С.В.

17.06.2021  
(дата)

  
(підпис)



## Додаток И



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Сумського державного університету

А. М. Черноус

«28» червня 2021 р.

**АКТ**  
**про впровадження у педагогічний процес.**

1. Назва пропозиції для впровадження. Значення клініко-параклінічних та імунних показників у прогнозуванні наявності латентного інфікування вірусами групи герпес (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ6) дітей хворих на рота вірусний гастроентерит.
2. Ким та коли запропоновано. Кузнецов С.В., Слепченко М.Ю. 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДІКЛ).
3. Джерело інформації Дані літератури, результати власного дисертаційного дослідження.
4. Де і коли впроваджено. Кафедра педіатрії Сумського державного університету.
4. Результати застосування методу за період з 1 вересня 2019 р. по 3 червня 2021 р. Підвищення пізнавальної діяльності студентів.
5. Ефективність впровадження. Визначення клініко-імунологічних особливостей ротавірусної інфекції на тлі інфікування вірусами групи герпес дозволить студентам в більшій мірі оцінити патогенетичні механізми впливу латентної герпетичної інфекції на перебіг ротавірусного гастроентериту в дітей, що дозволить обґрунтовано підійти до терапії хворих.
6. Зауваження та пропозиції. Рекомендується до широкого впровадження у вищих навчальних закладах III - IV рівня акредитації.

**Відповідальний за впровадження**

Зав. кафедри педіатрії СумДУ д.мед.наук, проф. Сміян О.І.

28.06.21

(дата)

[Підпис]  
(підпис)

## Додаток І

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи  
Вінницького національного медичного університету  
проф. Ю.І.Гумінський

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний медичний університет імені І.П.Пирогова  
Вінницький \* Ідент. код 0201089 \* МДП

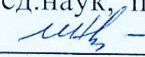
2021 р.

**АКТ**  
**про впровадження у педагогічний процес.**

1. Назва пропозиції для впровадження. Значення клініко-параклінічних та імунних показників у прогнозуванні наявності латентного інфікування вірусами групи герпес (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ6) дітей хворих на рота вірусний гастроентерит.
2. Ким та коли запропоновано. Кузнецов С.В., Слєпченко М.Ю. 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДІКЛ).
3. Джерело інформації. Дані літератури, результати власного дисертаційного дослідження.
4. Де і коли впроваджено. Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, Кафедра дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І.Пірогова.
4. Результати застосування методу за період з 1 вересня 2019 р. по 3 червня 2021 р. Підвищення пізнавальної діяльності студентів.
5. Ефективність впровадження. Визначення клініко-імунологічних особливостей рота вірусної інфекції на тлі інфікування вірусами групи герпес дозволить студентам в більшій мірі оцінити патогенетичні механізми впливу латентної герпетичної інфекції на перебіг ротавірусного гастроентериту в дітей, що дозволить обґрунтовано підійти до терапії хворих.
6. Зауваження та пропозиції. Рекомендується до широкого впровадження у вищих навчальних закладах III - IV рівня акредитації.

**Відповідального за впровадження**

Зав.кафедри дитячих інфекційних хвороб ВНМУ д.мед.наук, проф. Незгода І.І.

3.09.21р (дата)  (підпис)

## Додаток І

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи  
Одеського національного  
медичного університету  
д.мед.н проф. І.П. Шмакова

«15» червня 2021 р.

## АКТ

## про впровадження у педагогічний процес.

1. Назва пропозиції для впровадження. Значення клініко-параклінічних та імунних показників у прогнозуванні наявності латентного інфікування вірусами групи герпес (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ6) дітей хворих на рота вірусний гастроентерит.
2. Ким та коли запропоновано. Кузнецов С.В., Слепченко М.Ю. 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДІКЛ).
3. Джерело інформації Дані літератури, результати власного дисертаційного дослідження.
4. Де і коли впроваджено. Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, Кафедра дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І.Пірогова.
4. Результати застосування методу за період з 1 вересня 2019 р. по 3 червня 2021 р. Підвищення пізнавальної діяльності студентів.
5. Ефективність впровадження. Визначення клініко-імунологічних особливостей рота вірусної інфекції на тлі інфікування вірусами групи герпес дозволить студентам в більшій мірі оцінити патогенетичні механізми впливу латентної герпетичної інфекції на перебіг ротавірусного гастроентериту в дітей, що дозволить обґрунтовано підійти до терапії хворих.
6. Зауваження та пропозиції. Рекомендується до широкого впровадження у вищих навчальних закладах III - IV рівня акредитації.

**Відповідальний за впровадження**

Завідувач кафедри дитячих інфекційних  
хвороб ОНМедУ д.мед.н.,  
проф. Харченко Ю.П.

15.06.21  
(дата)

[Підпис]  
(підпис)

## Додаток Й

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
д.мед.наук, професор

2021 р.

АКТ

про впровадження у педагогічний процес.

1. **Назва пропозиції для впровадження.** Значення клініко-імунологічних показників у прогнозуванні вірогідній активації латентної герпесвірусної інфекції (ГВІ) (ЦМВ, ВЕБ, ВГЛ6) в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.
2. **Ким та коли запропоновано.** Кузнєцов С.В., Слепченко М.Ю. 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДІКЛ).
3. **Джерело інформації** Дані літератури, власні спостереження.
4. **Результати застосування методу:**  
загальна кількість досліджень за період з 1 березня 2021 р. по 30 жовтня 2021 р. – 54.  
 позитивні (кількість спостережень) - 46  
 невизначені (кількість спостережень) - 8  
 заперечні (кількість спостережень) - 0
5. **Ефективність впровадження.** Визначення клініко-імунологічних особливостей РВІ на тлі активації латентної ГВІ дозволить студентам в більшій мірі оцінити патогенетичні механізми регуляції реплікативної активності герпесвірусів в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.
6. **Зауваження та пропозиції.** Рекомендується до широкого впровадження у вищих навчальних закладах III - IV рівня акредитації.

Підпис відповідального за впровадження

Д.мед.наук, професор

Handwritten signature in blue ink, appearing to be "S.V. Kuznetsov".

Кузнєцов С.В.

Дата 2.11.21

## Додаток К



КНП ХОР «ОБЛАСНА ДИТЯЧА ІНФЕКЦІЙНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ»  
 Назва науково-профілактичної установи

**АКТ**  
**про впровадження у лікувальний процес.**

1. **Назва пропозиції для впровадження.** Засіб прогнозування активації латентної герпесвірусної інфекції (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ6) в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит на підставі клініко-параклінічних та імунних показників.
2. **Ким та коли запропоновано.** Кузнєцов С.В., Слепченко М.Ю., 2021 рік. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, ОДІКЛ).
3. **Джерело інформації** Дані літератури, власні спостереження.
4. **Результати застосування методу:**
  - загальна кількість досліджень за період з 1 березня 2021 р. по 30 жовтня 2021 р. - 54.
  - позитивні (кількість спостережень) - 46
  - невизначені (кількість спостережень) - 8
  - заперечні (кількість спостережень) - 0

5. **Ефективність впровадження** Застосування нижче наведеної формули допоможе з вірогідністю у 91,86 % прогнозувати вірогідну активацію латентної герпесвірусної інфекції у у хворих з РВІ на підставі клініко-параклінічних та імунних показників. Це у подальшому буде сприяти прогнозуванню перебігу РВІ, своєчасній корекції терапії хворих, що пришвидшить процес одужання, та скоротить термін перебування дітей у стаціонарі.

Вірогідність (Р) наявності у пацієнта супутнього герпесвірусного інфікування буде розраховуватися за формулою:

$$P = \frac{\exp^Y}{1 + \exp^Y}$$

Де Exp- експонента, показникова функція  $f(Y) = \exp(Y) = e^Y$ , де e- число Ейлера (e~2,718);  
 Y — значення рівняння регресії, який в даному випадку буде розраховуватися за формулою:

$$Y = -44,346 + [0,113 * \text{Вік, міс.}] + [1,284 * \text{Тривалість діареї, днів}] - [0,197 * \text{CD 22}^+ \text{ ПР, \%}] + [0,399 * \text{CD 16}^+ \text{ ПР, \%}] + [1,230 * \text{TNF-}\alpha \text{ ПР, пг/мл}] + [1,175 * \text{Лейкоцити ПР, } \times 10^9 \text{/л}] + [0,208 * \text{Гемоглобін ПР, г/л}] - [0,202 * \text{ШЗЕ ПР, мм/год}] - [0,228 * \text{С/я ПР, \%}] - [0,528 * \text{Моноцити ПР, \%}]$$

6. **Зауваження та пропозиції.** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата 01.11.2021.

Кузнєцов С.В.  
 Зав кафедри дитячих інфекційних хвороб ХНМУ

Слепченко М.Ю.  
 Асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб ХНМУ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ  
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 17:54:31 23.04.2023

Назва файлу з підписом: Дисертація СлєпченкоМ.Ю 1 .pdf.asice  
Розмір файлу з підписом: 6.3 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація СлєпченкоМ.Ю 1 .pdf  
Розмір файлу без підпису: 6.9 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: СЛЄПЧЕНКО МАРГАРИТА ЮРІЇВНА

П.І.Б.: СЛЄПЧЕНКО МАРГАРИТА ЮРІЇВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3261801644

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 17:54:27  
23.04.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 2B6C7DF9A3891DA104000000CD1DC700C7BF8203

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований