УДК 616.98:578.825.12:616.34-002-053.2-078
DOI: 10.14739/2310-1237.2021.2.230336

Вплив цитомегаловірусу на клініко-параклінічні та імунні параметри дітей, які хворі на ротавірусну інфекцію

М. Ю. Слєпченко[*B,C,D], **С. В. Кузнєцов**[A,E,F]

Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінити вплив цитомегаловірусу на клініко-параклінічні та імунологічні параметри в дітей, які хворі на ротавірусну інфекцію (РВІ).

Матеріали та методи. Обстежили 50 дітей віком 1–3 роки, які хворі на середньої тяжкості та тяжкі форми кишкової інфекції ротавірусної етіології. Всіх дітей обстежили на наявність інфікування вірусами герпесу 1, 2, 4, 5, 6 типів. Методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали рівень специфічних Ig G і Ig M до вірусів герпесу 1, 2, 4, 5, 6 типів. У разі позитивного результату тесту методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали наявність ДНК (якісно) названих герпесвірусів. У 1 групу (моно-РВІ), яку визначили як референсну, залучили 33 дитини, в котрих не виявили інфікування жодним із наведених вірусів групи герпес. У 2 групу ввійшли 17 пацієнтів із РВІ на тлі інфікування цитомегаловірусом (ЦМВ), інфікування іншими вірусами групи герпес виключене. Аналізували показники імунної відповіді (CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 16+, CD 22+, Ig A, Ig M, Ig G, ІЛ 1β, 4, ФНП-α) у гострий період захворювання та в період реконвалесценції.

Якісні показники наведені як абсолютне та відносне (%) значення. Вірогідність відмінностей визначали за допомогою тесту χ^2 Пірсона (Pearson's Chi-squared test). Кількісні показники наведені як медіана (Me) та нижній (LQ) і верхній (UQ) квартилі. Вірогідність відмінностей кількісних показників у двох непов'язаних групах визначали за допомогою U-тесту Манна–Вітні (Mann–Whitney U-test). Порогове значення рівня вірогідності – 0,05.

Результати. Аналіз результатів дослідження показав: у гострому періоді РВІ інфікування дітей ЦМВ призводить до нижчих показників температурної реакції, меншої кратності блювоти, подовження терміну госпіталізації, зменшення вмісту лейкоцитів, CD 16+ (%) клітин і показника імунорегуляторного індексу (CD 4+/CD 8+) на тлі збільшення рівнів моноцитів, CD 8+ (%) Т-лімфоцитів, концентрації ІЛ-4 та ФНП-α. У період реконвалесценції наявність ЦМВ асоціюється зі збільшенням тривалості лихоманки та діареї, вмісту моноцитів, CD 8+ (%) Т-клітин, концентрації ІЛ-4, ФНП-α та нижчими показниками імунорегуляторного індексу, вмісту CD 16+ (%), CD 22+ (%) Т-клітин і Ig M.

Висновки. Латентна цитомегаловірусна інфекція в дітей, які хворі на ротавірусний гастроентерит, вірогідно впливає на низку клініко-параклінічних та імунних показників, що призводить до зменшення інтенсивності клінічних проявів у гострий період захворювання та пролонгації окремих симптомів у період реконвалесценції.

Ключові слова: діти, цитомегаловірус, ротавірусний гастроентерит.

Патологія. 2021. Т. 18, № 2(52). С. 211-217

***E-mail:** Dr.margaritaSl@gmail.com

The effect of cytomegalovirus on clinical and paraclinical as well as immune parameters of children with rotavirus infection

M. Yu. Sliepchenko, S. V. Kuznietsov

The aim is to evaluate the effect of cytomegalovirus on clinical and paraclinical as well as immunological parameters in children with rotavirus infection (RVI).

Materials and methods. 50 children aged one to three years, patients with moderate and severe intestinal infections of rotavirus etiology were examined. All children were examined for herpes virus infections types 1, 2, 4, 5, 6. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the level of specific Ig G and Ig M for herpes viruses types 1, 2, 4, 5, 6, and in the case of a positive test, polymerase chain reaction (PCR) determined the presence of DNA (qualitatively) of these herpesviruses. Group 1 (mono-RVI), which was taken as a reference, included 33 children in whom no infection with any of these viruses of the herpes group was detected. Group 2 included 17 patients who underwent RVI on the background of CMV infection, the presence of infection with other viruses of the herpes group was excluded. Immune response parameters (CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 16+, CD 22+, Ig A, Ig M, Ig G, IL 1β, 4, TNF-α) in the acute period of the disease and in the period of convalescence were analyzed.

Qualitative indicators were given in the form of absolute and relative (%) value. Significance of differences was determined using Pearson's χ^2 test (Pearson's Chi-squared test). Quantitative indicators were given in the form of median (Me) and values of lower (LQ) and upper (UQ) quartiles. The significance of differences in quantitative indicators in two unrelated groups was determined using the Mann–Whitney U-test. The threshold value of the confidence level was taken as 0.05.

Results. The analysis of the obtained data allows to establish that in the acute period of RVI infection in children with CMV leads to lower figures of temperature reaction, lower vomiting rate, prolongation of hospitalization, along with decrease in leukocytes, CD 16+ (%) cells and immunoregulatory index (CD 4+/CD 8+) against the background of increased levels of monocytes, CD 8+ (%) T-lymphocytes, concentrations of IL-4 and TNF-α. During convalescence, the presence of CMV is associated with an increase in the duration of fever and diarrhea, an increase in monocytes, CD 8+ (%) T cells, concentrations of IL-4, TNF-α and lower figures of immunoregulatory index, CD 16+ (%), CD 22+ (%) T cells and Ig M.

Key words: children, cytomegalovirus, rotavirus gastroenteritis.

Pathologia 2021; 18 (2), 211-217

Conclusions. Latent cytomegalovirus infection in children with rotavirus gastroenteritis significantly affects a number of clinical and paraclinical as well as immune parameters, which leads to a decrease in the intensity of clinical manifestations in the acute period of the disease and the prolongation of some symptoms during convalescence.

Ключевые слова: дети, цитомегаловирус, ротавирусный гастроэнтерит.

Патология. 2021. Т. 18, № 2(52). С. 211-217

Влияние цитомегаловируса на клинико-параклинические и иммунные параметры детей, больных ротавирусной инфекцией

М. Ю. Слепченко, С. В. Кузнецов

Цель работы – оценить влияние цитомегаловируса на клинико-параклинические и иммунологические параметры детей, больных ротавирусной инфекцией (РВИ).

Материалы и методы. Обследовали 50 детей в возрасте 1–3 года, больных средней тяжести и тяжелыми формами кишечной инфекции ротавирусной этиологии. Всех детей обследовали на наличие инфицирования вирусами герпеса 1, 2, 4, 5, 6 типов. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровни специфических Ig G и Ig M к вирусам герпеса 1, 2, 4, 5, 6 типов. В случае положительного результата теста методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), определяли наличие ДНК (качественно) указанных герпесвирусов. В 1 группу (моно-РВИ), которую взяли как референтную, включили 33 ребенка, у которых не установлено инфицирование ни одним из названных вирусов группы герпес. Во 2 группу вошли 17 больных, которые переносили РВИ на фоне инфицирования цитомегаловируса (ЦМВ), инфицирование другими вирусами группы герпес исключено. Анализировали показатели иммунного ответа (CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 16+, CD 22+, Ig A, Ig M, Ig G, ИЛ 1β, 4, ФНО-α) в острый период заболевания и в период реконвалесценции.

Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Достоверность различий определяли с помощью теста χ^2 Пирсона (Pearson's Chi-squared test). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. Достоверность различий количественных показателей в двух несвязанных группах определяли с помощью U-теста Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Пороговое значение уровня достоверности – 0,05.

Результаты. Анализ результатов исследования показал: в остром периоде РВИ инфицирование детей ЦМВ приводит к более низким показателям температурной реакции, меньшей кратности рвоты, пролонгации сроков госпитализации, снижению содержания лейкоцитов, показателя иммунорегуляторного индекса (CD 4+/CD 8+) и CD 16+ (%) клеток на фоне повышения уровня моноцитов, CD 8 + (%) Т-лимфоцитов, концентрации ИЛ-4 и ФНО-α. В период реконвалесценции наличие ЦМВ ассоциируется с увеличением продолжительности лихорадки и диареи, увеличением содержания моноцитов, CD 8+ (%) Т-клеток, концентрации ИЛ-4, ФНО-α и меньшими показателями иммунорегуляторного индекса, содержания CD 16+ (%), CD 22+ (%) Т-клеток и Ig M.

Выводы. Латентная цитомегаловирусная инфекция у детей, больных ротавирусным гастроэнтеритом, достоверно влияет на ряд клинико-параклинических и иммунных показателей, что приводит к уменьшению интенсивности клинических проявлений в острый период заболевания и пролонгации некоторых симптомов в период реконвалесценции.

За даними ВООЗ, ротавірусна інфекція (РВІ) – найчастіша причина діареї в дітей раннього віку [1,2]. Інша актуальна проблема сучасної інфектології – поширеність інфікування дітей вірусами групи герпес, зокрема цитомегаловірусом (ЦМВ) [3,4]. Чимало дослідників вивчають механізми взаємодії ЦМВ та імунної системи [5–7]. Так, група авторів із Кейптаунського та Оксфордського університетів встановила, що наявність інфікування ЦМВ є фактором ризику розвитку туберкульозу в дітей [8]. Інші науковці визначили, що високий рівень ДНК ЦМВ у слизовій оболонці товстого кишечника – незалежний предиктор неефективності терапії кортикостероїдами в пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом [9]. Дослідники з Великої Британії встановили нижчі титри захисних антитіл у відповідь на вакцинацію проти лихоманки Ебола, у ЦМВ(+) молодих осіб, ніж у ЦМВ(-), що асоціюється з імуносупресивним впливом ЦМВ на імунну систему організму хазяїна [10]. Furman D. et al. зробили висновок, що у молодих людей, інфікованих ЦМВ, спостерігають кращу відповідь на вакцинацію проти грипу, ніж у неінфікованих, що свідчить про імуномоделювальний ефект ЦМВ [11].

За даними О. В. Усачової та Р. К. Бабік, наявність ЦМВ у дітей із ротавірусною інфекцією асоціюється з більш тривалим перебігом захворювання, збільшеним умістом нейтрофілів і моноцитів на тлі зниженого фагоцитарного числа [12,13]. Щодо імунних показників дітей із вірусними кишковими інфекціями, які перебігають на тлі інфікування ЦМВ, виявлено дещо нижчі рівні CD 3+, CD 4+, CD 16+ Т-клітин [13].

Аналіз сучасних досліджень дає підстави вважати інфікування цитомегаловірусом фактором, який змінює імунну відповідь організму, може бути тригером розвитку інших захворювань та впливати на їхній перебіг [8,10,13,14]. Але висновки дослідників щодо характеру впливу ЦМВ різняться, що підтверджує актуальність досліджень з цієї теми.

Мета роботи

Оцінити вплив цитомегаловірусу на клініко-параклінічні та імунологічні параметри в дітей, які хворі на ротавірусну інфекцію.

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації поставленої мети обстежили 50 дітей віком 1–3 роки, які хворі на середньої тяжкості та тяжкі форми кишкової інфекції ротавірусної етіології, які

перебували на лікуванні в КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» (м. Харків). Пацієнтів поділили на 2 групи: перша – 33 дитини, які не мали фонового інфікування герпесвірусами (моно-РВІ), друга – 17 пацієнтів, в яких діагностовано РВІ на тлі латентної ЦМВ інфекції (мікст-РВІ). Групи дослідження зіставні за статтю, віком дітей, тяжкістю захворювання та іншими параметрами. У першу групу залучили 15 (45,5 %) дівчат і 18 (54,5 %) хлопців, у другу – 10 (58,8 %) дівчат і 7 (41,2 %) хлопців, χ^2 = 1,666, p = 0,197. РВІ середньо-важкої форми діагностували в 15 (45,5 %) дітей першої групи та 9 (52,9 %) другої; тяжкий перебіг мали 18 (54,50 %) пацієнтів першої групи та 8 (47,1 %) другої, χ^2 = 0,252, p = 0,616. Медіанний показник віку у 1 групі – 23,0 [19,0; 26,0] міс., у 2 групі – 24,0 [20,5; 32,5] міс., p = 0,257.

Діагноз РВІ верифікували за допомогою виділення ротавірусного антигена з калових мас хворих методом імуноферментного аналізу (ІФА) і відповідних антитіл класу Ig M із крові.

Усіх дітей обстежили на наявність інфікування вірусами герпесу 1, 2, 4, 5, 6 типів. Методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали рівень специфічних Ig G та Ig M до вірусів герпесу 1, 2, 4, 5, 6 типів. У разі позитивного результату тесту методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали наявність ДНК (якісно) названих герпесвірусів. У 1 групу (моно-РВІ), яку визначили як референсну, залучили дітей, у котрих не виявили інфікування жодним із наведених вірусів групи герпес. У 2 групу включили хворих, в яких діагностували РВІ на тлі інфікування ЦМВ, інфікування іншими вірусами групи герпес виключене.

Крім клініко-лабораторного обстеження, в гострому періоді (1–3 доба) та в період реконвалесценції (8–10 доба) в сироватці крові хворих визначали вміст CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 16+ та CD 22+ лімфоцитів методом імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл (ГРАНУМ, Україна). Вміст імуноглобулінів (Ig) класу A, M, G (Ig A, Ig M, Ig G) визначали за допомогою двосайтового імуноферментного аналізу (ГРАНУМ, Україна). Рівні інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α) сироватки крові визначали твердофазним імуноферментним методом («Novamedline», ФРН).

Обстеження пацієнтів виконували, якщо батьки надавали письмову інформовану згоду. Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 7 від 11 вересня 2018 р.) встановлено: методи дослідження відповідають чинному законодавству України та міжнародним етичним вимогам, не порушують етичних норм у науці та стандартів здійснення біомедичних досліджень.

Характер розподілу кількісних ознак оцінювали візуальним графічним методом і з використанням критерію Шапіро–Вілка (Shapiro–Wilk's test of normality). Оскільки оцінювання показників встановило суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, в розрахунках використовували непараметричні статистичні методи. Якісні показники наведені як абсолютне та відносне (%) значення. Вірогідність відмінностей визначали за допомогою тесту χ^2 Пірсона (Pearson's Chi-squared test). Кількісні показники наведені як медіана (Me) та нижній (LQ) і верхній (UQ) квартилі.

Таблиця 1. Характеристика клінічних проявів РВІ в дітей, які не інфіковані та інфіковані цитомегаловірусом, Me [LQ; UQ]

Показники, одиниці вимірювання	1 група (n = 33)	2 група (n = 17)	p
Термін госпіталізації, діб	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,015
Максимальна температура, °С	38,9 [38,8; 39,2]	38,6 [38,3; 39,0]	0,004
Тривалість лихоманки протягом хвороби, діб	3,0 [2,0; 3,5]	4,0 [4,0; 5,0]	<0,001
Тривалість субфебрильної лихоманки, діб	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,001
Мах кратність блювоти, разів/добу	4,0 [3,0; 5,0]	2,0 [2,0; 3,5]	0,009
Тривалість блювоти, діб	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,099
Кратність діареї, разів/доба	5,0 [4,5; 6,0]	5,0 [4,5; 6,0]	0,717
Тривалість діареї, діб	3,0 [3,0; 4,0]	5,0 [4,0; 6,0]	<0,001
Тривалість катарального синдрому, діб	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,234

Вірогідність відмінностей кількісних показників у двох непов'язаних групах визначали за допомогою U-тесту Манна–Вітні (Mann–Whitney U-test). Критичним значенням p вважали 0,05. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм IBM SPSS 25.0® для Windows® (Trial version).

Результати

Під час аналізу терміну госпіталізації пацієнтів обох груп встановили: пацієнти 2 групи надходили у стаціонар пізніше порівняно з хворими 1 групи (2,0 [2,0; 3,0] і 2,0 [1,0; 2,0] доби, p = 0,015) (*табл. 1*). У дітей, інфікованих ЦМВ, порівняно з пацієнтами з моно-РВІ зареєстрували вірогідно нижчі показники температурної реакції (38,6 [38,3; 39,0] та 38,9 [38,8; 39,2] °С, p = 0,004), меншу кратність блювоти (2,0 [2,0; 3,5] і 4,0 [3,0; 5,0] раза на добу, p = 0,009), що свідчить про менш виражені клінічні симптоми РВІ у дебюті захворювання у хворих, інфікованих ЦМВ, та, ймовірно, зумовлює пізніше надходження в стаціонар. У хворих 2 групи зафіксували вірогідно триваліші лихоманку та діарейний синдром. Так, тривалість фебрильної та субфебрильної лихоманки в хворих 2 групи щодо дітей 1 групи становила 4,0 [4,0; 5,0] і 3,0 [2,0; 3,5] доби (p < 0,001) та 2,0 [1,0; 2,0] і 1,0 [1,0; 1,0] доби (p = 0,001), а термін збереження діарейного синдрому в дітей 2 групи майже в 1,5 раза триваліший, ніж у хворих 1 групи (5,0 [4,0; 6,0] і 3,0 [3,0; 4,0] доби відповідно, p < 0,001).

За іншими клінічними показники, як-от кратність діареї, тривалість блювоти й катарального синдрому, вірогідні відмінності груп порівняння не виявили (*табл. 1*).

За даними, що наведені в *таблиці 2*, загальна тенденція змін показників клінічного аналізу крові протягом захворювання в обох групах має односпрямований характер, між окремими параметрами встановили вірогідні відмінності. Так, у гострий період захворювання в дітей із латентною ЦМВ інфекцією визначили нижчі рівні лейкоцитів щодо хворих 1 групи (7,3 [4,6; 8,7] і 9,1 [7,5; 10,5] 10^9/л, p = 0,008), підвищений відносний вміст моноцитів (4,00 [2,50; 4,50] та 2,00 [2,00; 3,00] %, p = 0,002). У період ранньої реконвалесценції єдиний показник, що мав вірогідні відмінності у хворих 2 групи порівняно з дітьми 1 групи, – відносний уміст моноцитів, який був майже в 1,5 раза більшим у дітей із латентною ЦМВ інфекцією (6,00 [4,50; 6,50] та 4,00

Таблиця 2. Характеристика показників клінічного аналізу крові дітей, які не інфіковані та інфіковані цитомегаловірусом, протягом захворювання, Me [LQ; UQ]

Показники, одиниці вимірювання	Моно-РВІ (n = 33)		РВІ та ЦМВ (n = 17)		p_1	p_2
	ГП	ПР	ГП	ПР		
Еритроцити, $\times10^{12}$/л	4,0 [3,9; 4,2]	4,5 [4,2; 4,8]	4,1 [4,0; 4,3]	4,4 [4,2; 4,7]	0,240	0,466
Гемоглобін, г/л	112,0 [108,5; 120,0]	120,0 [116,0; 123,5]	118,0 [114,0; 120,5]	123,0 [119,0; 126,0]	0,098	0,207
Лейкоцити, $\times10^9$/л	9,1 [7,5; 10,5]	5,6 [5,1; 6,4]	7,3 [4,6; 8,7]	5,8 [5,3; 7,0]	0,008	0,238
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]	0,935	0,490
С/я нейтрофіли, %	32,0 [32,0; 41,0]	30,0 [28,0; 34,0]	36,0 [24,0; 48,5]	29,0 [26,5; 31,5]	0,806	0,275
Еозинофіли, %	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,5; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,5]	0,078	0,665
Лімфоцити, %	63,0 [53,0; 70,0]	63,0 [60,0; 65,0]	59,0 [43,5; 68,0]	62,0 [59,5; 64,0]	0,460	0,504
Моноцити, %	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [2,5; 4,5]	6,0 [4,5; 6,5]	0,002	<0,001
ШОЕ, мм/год	9,0 [6,0; 13,0]	8,00 [6,0; 10,5]	8,0 [5,5;14,5]	8,0 [5,0;10,0]	0,894	0,797

p_1: між показниками 1 і 2 груп у гострий період захворювання; **p_2:** між показниками 1 та 2 груп у період ранньої реконвалесценції.

Таблиця 3. Характеристика показників імунної відповіді дітей, які не інфіковані та інфіковані цитомегаловірусом, протягом захворювання, Me [LQ; UQ]

Показники, одиниці вимірювання	Моно-РВІ (n = 33)		РВІ та ЦМВ (n = 17)		p_1	p_2
	ГП	ПР	ГП	ПР		
Лімфоцити,абс	5,2 [3,4; 6,5]	3,5 [2,9; 3,9]	5,4 [4,2; 6,3]	4,1 [3,4; 5,3]	0,774	0,025
CD 3+, %	59,0 [55,5; 66,0]	63,0 [59,0; 66,0]	60,0 [56,0; 65,5]	64,0 [61,0; 66,0]	0,951	0,593
CD 3+, abs.	3,2 [2,2; 3,8]	2,1 [1,7; 2,5]	3,3 [2,3; 3,8]	2,30 [1,95; 3,20]	0,759	0,081
CD 4+, %	28,0 [25,0; 32,5]	40,0 [37,0; 42,0]	30,0 [28,0; 31,5]	37,0 [35,0; 38,0]	0,289	0,036
CD 4+, abs.	1,5 [1,0; 1,8]	1,2 [1,1; 1,5]	1,4 [1,3; 1,8]	1,4 [1,1; 1,8]	0,660	0,301
CD 8+, %	24,0 [22,0; 25,5]	29,0 [27,0; 32,0]	30,0 [27,5; 30,0]	35,0 [32,0; 35,0]	<0,001	<0,001
CD 8+, abs.	1,1 [0,7; 1,5]	0,9 [0,8; 1,1]	1,5 [1,2; 1,8]	1,3 [1,0; 1,6]	0,024	0,001
CD 4/CD 8	1,2 [1,0; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [1,0; 1,0]	<0,001	<0,001
CD 16+, %	25,0 [22,0; 28,5]	19,0 [17,0; 21,0]	23,0 [21,0; 24,5]	17,0 [16,0; 18,0]	0,054	0,003
CD 16+, abs.	1,2 [1,0; 1,6]	0,6 [0,5; 0,7]	1,1 [0,9; 1,4]	0,6 [0,5; 0,7]	0,373	0,601
CD 22+, %	21,0 [19,0; 23,0]	33,0 [30,5; 36,5]	22,0 [19,5; 26,5]	30,0 [28,0; 32,0]	0,289	0,009
CD 22+, abs.	1,1 [0,7; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [0,8; 1,4]	0,264	0,545
IgA, г/л	0,4 [0,3; 0,4]	0,9 [0,7; 1,0]	0,3 [0,2; 0,4]	0,8 [0,7; 1,0]	0,290	0,603
IgM, г/л	0,7 [0,6; 0,9]	1,9 [1,5; 2,1]	0,7 [0,6; 0,8]	1,4 [1,2; 1,5]	0,966	<0,001
IgG, г/л	8,0 [7,3; 8,3]	10,3 [9,8; 10,9]	8,0 [7,1; 8,8]	10,4 [9,8; 11,0]	0,738	0,890
ІЛ-1β, пг/мл	21,1 [18,5; 24,6]	8,0 [7,3; 9,5]	19,2 [16,4; 20,5]	9,0 [7,5; 9,6]	0,015	0,645
ІЛ-4, пг/мл	4,9 [3,9; 6,2]	12,6 [11,4; 13,9]	8,3 [7,0; 9,9]	17,3 [14,2; 18,2]	<0,001	<0,001
ФНП-α, пг/мл	6,3 [5,7; 7,1]	4,9 [4,0; 5,3]	10,3 [9,0; 12,2]	7,6 [6,8; 9,3]	<0,001	<0,001

p_1: між показниками 1 і 2 груп у гострий період захворювання; **p_2:** між показниками 1 і 2 груп у період ранньої реконвалесценції.

[2,50; 4,50] % відповідно, p < 0,001). З-поміж інших параметрів клінічного аналізу крові вірогідні відмінності не встановили (*табл. 2*).

За даними, що наведені в *таблиці 3*, загальний абсолютний уміст лімфоцитів та абсолютні й відносні рівні їхніх CD 3+ і CD 4+ субпопуляцій протягом захворювання не мали вірогідних розбіжностей у групах порівняння. Але в пацієнтів 2 групи у гострий період захворювання зафіксували вищий, ніж у хворих 1 групи відносний та абсолютний уміст CD 8+ Т-лімфоцитів (30,0 [27,5; 30,0] і 24,0 [22,0; 25,5] %, p < 0,001; 1,5 [1,2; 1,8] і 1,1 [0,7; 1,5], p = 0,024). Аналогічні зміни спостерігали в період ранньої реконвалесценції, для якого характерне вірогідне підвищення відносного й абсолютного рівнів CD 8+ Т-клітин у хворих 2 групи щодо показників дітей 1 групи (35,0 [32,0; 35,0] і 29,0 [27,0; 32,0] %, p < 0,001; 1,3 [1,0; 1,6] і 0,9 [0,8; 1,1], p = 0,001).

Показник імунорегуляторного індексу (IPI) у хворих, інфікованих ЦМВ, вірогідно нижче, ніж у 1 групі, у гострий період (1,3 [1,2; 1,4] проти 1,2 [1,0; 1,3], p < 0,001) та в період ранньої реконвалесценції (1,0 [1,0; 1,0] і 1,3 [1,2; 1,4], p < 0,001).

У хворих 2 групи визначили вірогідне зниження відносного вмісту CD 16+ Т-лімфоцитів у гострий період ротавірусного гастроентериту щодо відповідного показника дітей 1 групи (23,0 [21,0; 24,5] і 25,0 [22,0; 28,5] %, p = 0,054). Таку саму динаміку співвідношення медіанних значень рівнів CD 16+ Т-лімфоцитів зафіксували в період ранньої реконвалесценції (17,0 [16,0; 18,0] і 19,0 [17,0; 21,0] %, p = 0,003). Щодо абсолютних показників CD 16+ клітин у дітей із латентною ЦМВ інфекцією, вірогідне зниження не встановили, хоча була тенденція до нижчих показників.

У дебюті захворювання показники гуморальної ланки імунної відповіді не мали вірогідних розбіжностей у дітей груп порівняння. У період ранньої реконвалесценції в дітей 2 групи вміст Ig M вірогідно нижчий, ніж у хворих 1 групи (1,4 [1,2; 1,5] і 1,9 [1,5; 2,1] г/л, p < 0,001).

Під час аналізу вмісту цитокінів у дітей, які інфіковані ЦМВ, виявили вірогідно нижчу концентрацію ІЛ-1β у гострий період захворювання порівняно з дітьми 1 групи (19,2 [16,4; 20,5] і 21,1 [18,5; 24,6] пг/мл,

p = 0,015). У період ранньої реконвалесценції вірогідні відмінності за вмістом ІЛ-1β не встановили.

Цитокінова відповідь у хворих із латентною ЦМВ-інфекцією характеризується підвищеним медіанним вмістом ІЛ-4 і ФНП-α протягом усього захворювання. Так, у гострий період РВІ в дітей 2 групи концентрація ІЛ-4 перевищує відповідний показник пацієнтів 1 групи майже в 1,5 раза (8,3 [7,0; 9,9] і 4,9 [3,9; 6,2] пг/мл, p < 0,001). У період ранньої реконвалесценції таке співвідношення вмісту ІЛ-4 у дітей 2 і 1 груп зберігається (17,3 [14,2; 18,2] і 12,6 [11,4; 13,9] пг/мл, p < 0,001). Щодо медіанних показників концентрації ФНП-α, встановили вірогідно вищі рівні в дітей 2 групи порівняно з особами 1 групи у гострий період (10,3 [9,0; 12,2] та 6,3 [5,7; 7,1] пг/мл, p < 0,001) та період ранньої реконвалесценції (7,6 [6,8; 9,3] та 4,9 [4,0; 5,3] пг/мл, p < 0,001).

Обговорення

Результати дослідження здебільшого відповідають відомостям фахової літератури, що присвячена вивченню впливу латентної ЦМВ-інфекції на імунну відповідь і перебіг інших інфекційних захворювань.

За даними Р. К. Бабік, у дітей, які інфіковані ЦМВ, клінічні прояви вірусної кишкової інфекції в гострий період захворювання більш демонстративні, а в клінічному аналізі крові хворих виявлено нейтрофільоз і моноцитоз. Щодо імунної відповіді, в гострий період захворювання в цих пацієнтів виявили зниження CD 3+, CD 4+ та CD 16+ Т-лімфоцитів; у період ранньої реконвалесценції автор виявила незначущу пролонгацію клінічних симптомів, нормальну концентрацію Ig M на тлі зниженого рівня Ig G. Результати нашого дослідження лише частково збігаються з наведеними. На відміну від названого дослідження, ми виявили асоціацію ЦМВ із менш вираженими клінічними симптомами РВІ у дебюті захворювання. Втім, як і О. В. Усачова, Р. К. Бабік, встановили пролонгацію тривалості лихоманки та діареї протягом хвороби в дітей із мікст-РВІ [12,13]. Ми не визначили вірогідні відмінності за рівнями CD 3+, CD 4+ Т-клітин, але виявили вірогідне зниження вмісту CD 16+ лімфоцитів у дітей 2 групи, що може бути пов'язано з пригнічувальним впливом герпесвірусів на натуральні кілери [15]. Наведені відмінності, на нашу думку, можна пояснити тим, що в дослідження Р. К. Бабік залучено пацієнтів із кишковою інфекцією, що зумовлена не тільки ротавірусом, але й норо- та астровірусами. Також у цій роботі показано перинатальний контакт дітей із ЦМВ, що, ймовірно, спричиняє триваліший вплив вірусів герпесу на організм хазяїна.

У нашому дослідженні зафіксували вірогідне підвищення відносного вмісту CD 8+ клітин на тлі знижених показників ІРІ протягом усього захворювання в дітей 2 групи, що збігається з даними інших дослідників, які вивчали вплив ЦМВ на імунні параметри хворих на гострі респіраторні інфекції у відповідь на вакцинацію та порівнюючи імунний статус ЦМВ(+) та ЦМВ(-) дітей [11,16,17]. Підвищення вмісту CD 8+ клітин, на нашу думку, пов'язано з їхньою цитотоксичною, противірусною функціями [18]. Вважаємо, зниження ІРІ зумовлене власне підвищеним вмістом CD 8+ лімфоцитів, який використовують під час обрахунку ІРІ.

У нашому дослідженні, на відміну від наведених, додатково проаналізували концентрації про- та протизапальних цитокінів у динаміці захворювання, що сприяло поглибленню розуміння змін, що викликані наявністю ЦМВ у дітей із РВІ.

Як і в нашому дослідженні, науковці A. Pachnio, M. Ciaurriz, які вивчали функціональні властивості ЦМВ-специфічних Т-клітин у пацієнтів з ураженням серцево-судинної системи, зареєстрували не тільки підвищення вмісту CD 8+ лімфоцитів, але й більшу концентрацію ІЛ-4 і ФНП-α [7].

У хворих 2 групи виявили підвищення вмісту протизапального фактора ІЛ-4 в гострий період РВІ, що, ймовірно, може зумовлювати нижчі показники температурної реакції та меншу кратність блювоти; це, на нашу думку, спричинило пізнішу госпіталізацію дітей. З іншого боку, такий вплив ЦМВ на клінічні прояви РВІ може зменшувати ризик розвитку ексикозу в дебюті захворювання, сприятиме здійсненню ефективної оральної регідратації на догоспітальному етапі та, можливо, навіть зниженню випадків госпіталізації пацієнтів.

Аналіз співвідношення імунних показників у період ранньої реконвалесценції РВІ показав: інфікування ЦМВ асоціюється зі збереженням високого вмісту ІЛ-4 і ФНП-α, затримкою активації продукції CD 22+ Т-клітин на тлі нижчого, ніж у контрольній групі, вмісту Ig M. Це свідчить про дисбаланс про- та протизапальних цитокінів, затримку активації гуморальної відповіді імунної системи. Припускаємо, що ці зміни призвели до збільшення тривалості лихоманки та діарейного синдрому в пацієнтів із мікст-РВІ.

Результати дослідження показали, що наявність цитомегаловірусної інфекції безпосередньо впливає на механізм імунної відповіді, змінюючи вміст Т-лімфоцитів, особливо цитотоксичних, інтерлейкінів та імуноглобулінів, що врешті впливає на клінічні прояви захворювання.

Висновки

1. До клінічних особливостей перебігу РВІ в дітей, інфікованих ЦМВ, належать пізніший термін госпіталізації, нижчі показники температурної реакції, менша кратність блювоти в дебюті захворювання та більша тривалість збереження лихоманки та діареї в період ранньої реконвалесценції.

2. Наявність латентної ЦМВ-інфекції в дітей із РВІ характеризується вірогідним зменшенням умісту лейкоцитів у гострий період ротавірусного гастроентериту та підвищеним рівнем моноцитів протягом усього захворювання в периферичній крові дітей.

3. З-поміж імунних показників у дітей із латентною ЦМВ-інфекцією спостерігали збільшення відносного й абсолютного вмісту CD 8+ (%) Т-лімфоцитів, концентрації ІЛ-4 і ФНП-α пг/мл на тлі зниженого рівня CD 16+ (%) клітин та ІРІ протягом усього захворювання. У період ранньої реконвалесценції зафіксували нижчі рівні CD 22+ (%) клітин та Ig M (г/л).

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження можна застосовувати для розроблення моделі прогнозування наявності латентної ЦМВ-інфекції в дітей із ротавірусним гастроентеритом, а також сприятимуть пошуку нових перспективних шляхів оптимізації лікування таких хворих.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.04.2021
Після доопрацювання / Revised: 11.05.2021
Прийнято до друку / Accepted: 27.07.2021

Відомості про авторів:
Слєпченко М. Ю., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-5539-2177
Кузнєцов С. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-9145-3915

Information about the authors:
Sliepchenko M. Yu., MD, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Kuznietsov S. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:
Слепченко М. Ю., ассистент каф. детских инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
Кузнецов С. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детских инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

[1] Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region / S. Badur, S. Öztürk, P. Pereira et al. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 2019. Vol. 11, Iss. 15. P. 2754-2768. https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1603984
[2] Rotavirus infection / S. E. Crawford, S. Ramani, J. E. Tate et al. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017. Vol. 3. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83
[3] Cytomegalovirus (CMV) Shedding in French Day-Care Centers: A Nationwide Study of Epidemiology, Risk Factors, Centers' Practices, and Parents' Awareness of CMV / S. Alain, F. Garnier-Geoffroy, A. Labrunie et al. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society,* 2020. Vol. 9, Iss. 6. P. 686-694. https://doi.org/10.1093/jpids/piz097
[4] Incidence, Risk Factors, and Morbidity of Acquired Postnatal Cytomegalovirus Infection among Preterm Infants Fed Maternal Milk in a Hlg hly Seropositive Population / F. P. Martins-Celini, A. Y. Yamamoto, D. M. Passos et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. Vol. 63, Iss. 7. P. 929-936. https://doi.org/10.1093/cid/ciw394
[5] Picarda G., Benedict C. A. Cytomegalovirus: Shape-Shifting the Immune System. *The Journal of Immunology*. 2018. Vol. 200, Iss. 12. P. 3881-3889. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800171
[6] The hallmarks of CMV-specific CD8 T-cell differentiation / S. P. H. Van den Berg, I. N. Pardieck, J. Lanfermeijer et al. *Medical Microbiology and Immunology*. 2019. Vol. 208, Iss. 3-4. P. 365-373. https://doi.org/10.1007/s00430-019-00608-7
[7] Cytomegalovirus Infection Leads to Development of Hlg h Frequencies of Cytotoxic Virus-Specific CD4+ T Cells Targeted to Vascular Endothelium / A. Pachnio, M. Ciaurriz, J. Begum et al. *PLoS Pathogens*. 2016. Vol. 12, Iss. 9. P. e1005832. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005832
[8] Cytomegalovirus infection is a risk factor for tuberculosis disease in infants / J. Müller, R. Tanner, M. Matsumiya et al. *JCI insight*. 2019. Vol. 4, Iss. 23. P. e130090. https://doi.org/10.1172/jci.inslg ht.130090
[9] HIgh mucosal cytomegalovirus DNA helps predict adverse short-term outcome in acute severe ulcerative colitis / S. Jain, D. Namdeo, P. Sahu et al. *Intestinal Research*. 2020. 10.5217/ir.2020.00055. https://doi.org/10.5217/ir.2020.00055
[10] Reduced Ebola vaccine responses in CMV+ young adults is associated with expansion of CD57+KLRG1+ T cells / G. Bowyer, H. Sharpe, N. Venkatraman et al. *The Journal of experimental medicine*. 2020. Vol. 217, Iss. 7. e20200004. https://doi.org/10.1084/jem.20200004
[11] Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza / D. Furman, V. Jojic, S. Sharma et al. *Science Translational Medicine*. 2015. Vol. 7, Iss. 281. 281ra43. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa2293
[12] Особливості перебігу рота вірусної інфекції в дітей раннього віку з цитомегалією та підходи до патогенетичної терапії / О. В. Усачова, Т. М. Пахольчук, Е. А. Силина та ін. *Современная педиатрия*. 2013. № 1. С. 134-138.
[13] Бабик Р. К. Клинико-иммунологические особенности вирусных кишечных инфекций у детей : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.01.09 ; 14.03.09. Москва, 2013.
[14] Herpesvirus Evasion of Natural Killer Cells / S. De Pelsmaeker, N. Romero, M. Vitale, H. W. Favoreel. *Journal of virology*. 2018. Vol. 92, Iss. 11. P. e02105-17. https://doi.org/10.1128/JVI.02105-17
[15] Klenerman P., Oxenius A. T cell responses to cytomegalovirus. *Nature Reviews Immunology*. 2016. Vol. 16, Iss. 6. P. 367-377. https://doi.org/10.1038/nri.2016.38
[16] Cytomegalovirus-Mediated T Cell Receptor Repertoire Perturbation Is Present in Early Life / M. Attaf, J. Roider, A. Malik et al. *Frontiers in immunology*. 2020. Vol. 11. P. 1587. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01587
[17] Клініко-імунологічні особливості перебігу гострих респіраторних інфекцій у дітей раннього віку, інфікованих цитомегаловірусом / Л. М. Боярська, О. В. Усачова, Т. С. Герасімчук та ін. *Современная педиатрия*. 2014. № 1. С. 87-91.
[18] Клінічна імунологія та алергологія : навчальний посібник медичних ВНЗ IV рівня акредитації та медичних факультетів університетів / О. М. Біловол, П. Г. Кравчун, В. Д. Бабаджан та ін. Харків : Гриф, 2011. 550 с.

References

[1] Badur, S., Öztürk, S., Pereira, P., AbdelGhany, M., Khalaf, M., Lagoubi, Y., Ozudogru, O., Hanif, K., & Saha, D. (2019). Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, *15*(11), 2754-2768. https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1603984
[2] Crawford, S. E., Ramani, S., Tate, J. E., Parashar, U. D., Svensson, L., Hagbom, M., Franco, M. A., Greenberg, H. B., O'Ryan, M., Kang, G., Desselberger, U., & Estes, M. K. (2017). Rotavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83
[3] Alain, S., Garnier-Geoffroy, F., Labrunie, A., Montané, A., Marin, B., Gatet, M., Grosjean, J., Dufour, V., Saugeras, M., Postil, D., & Hantz, S. (2020). Cytomegalovirus (CMV) Shedding in French Day-Care Centers: A Nationwide Study of Epidemiology, Risk Factors, Centers' Practices, and Parents' Awareness of CMV. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, *9*(6), 686-694. https://doi.org/10.1093/jpids/piz097
[4] Martins-Celini, F. P., Yamamoto, A. Y., Passos, D. M., Do Nascimento, S. D., Lima, E. V., Di Giovanni, C. M., Quadrado, E. R. S., Barta, R., Aragon, D. C., Do Prado, S. I., De Almeida, M. F. B., & Mussi-Pinhata, M. M. (2016). Incidence, Risk Factors, and Morbidity of Acquired Postnatal Cytomegalovirus Infection among Preterm Infants Fed Maternal Milk in a Hlg hly Seropositive Population. *Clinical Infectious Diseases*, *63*(7), 929-936. https://doi.org/10.1093/cid/ciw394
[5] Picarda, G., & Benedict, C. A. (2018). Cytomegalovirus: Shape-Shifting the Immune System. *The Journal of Immunology*, *200*(12), 3881-3889. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800171
[6] Van den Berg, S. P. H., Pardieck, I. N., Lanfermeijer, J., Sauce, D., Klenerman, P., van Baarle, D., & Arens, R. (2019). The hallmarks of CMV-specific CD8 T-cell differentiation. *Medical Microbiology and Immunology*, *208*(3-4), 365-373. https://doi.org/10.1007/s00430-019-00608-7
[7] Pachnio, A., Ciaurriz, M., Begum, J., Lal, N., Zuo, J., Beggs, A., & Moss, P. (2016). Cytomegalovirus Infection Leads to Development of High Frequencies of Cytotoxic Virus-Specific CD4+ T Cells Targeted to Vascular Endothelium. *PLoS pathogens*, *12*(9), e1005832. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005832
[8] Müller, J., Tanner, R., Matsumiya, M., Snowden, M. A., Landry, B., Satti, I., Harris, S. A., O'Shea, M. K., Stockdale, L., Marsay, L., Chomka, A., Harrington-Kandt, R., Thomas, Z. M., Naranbhai, V., Stylianou, E., Mbandi, S. K., Hatherill, M., Hussey, G., Mahomed, H., Tameris, M., … Fletcher, H. A. (2019). Cytomegalovirus infection is a risk factor for tuberculosis disease in infants. *JCI insight*, *4*(23), e130090. https://doi.org/10.1172/jci.insight.130090

[9] Jain, S., Namdeo, D., Sahu, P., Kedia, S., Sahni, P., Das, P., Sharma, R., Gupta, V., Makharia, G., Dar, L., Travis, S. P., & Ahuja, V. (2020). High mucosal cytomegalovirus DNA helps predict adverse short-term outcome in acute severe ulcerative colitis. *Intestinal research*, 10.5217/ir.2020.00055. Advance online publication. https://doi.org/10.5217/ir.2020.00055

[10] Bowyer, G., Sharpe, H., Venkatraman, N., Ndiaye, P. B., Wade, D., Brenner, N., Mentzer, A., Mair, C., Waterboer, T., Lambe, T., Dieye, T., Mboup, S., Hill, A., & Ewer, K. J. (2020). Reduced Ebola vaccine responses in CMV+ young adults is associated with expansion of CD57+KLRG1+ T cells. *The Journal of experimental medicine*, *217*(7), e20200004. https://doi.org/10.1084/jem.20200004

[11] Furman, D., Jojic, V., Sharma, S., Shen-Orr, S. S., Angel, C. J., Onengut-Gumuscu, S., Kidd, B. A., Maecker, H. T., Concannon, P., Dekker, C. L., Thomas, P. G., & Davis, M. M. (2015). Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza. *Science translational medicine*, 7(281), 281ra43. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa2293

[12] Usachova, E. V., Paholchuk, T. M., Silina, E. A., Matveeva, T. B., Shulga, O. V., Pechugina, V. V., Berestovaya, I. V., Shtibler, A. V., & Turlyun, V. A. (2013). Osoblyvosti perebihu rota virusnoi infektsii v ditei rannoho viku z tsytomehaliieiu ta pidkhody do patohenetychnoi terapii [Features of rotavirus infection course in infants with cytomegalovirus and the way of pathogenic therapy]. *Sovremennaya pediatriya*, (1), 134-138. [in Ukrainian].

[13] Babik R. K. (2013). *Kliniko-immunologicheskie osobennosti virusnykh kishechnykh infektsii u detei* [Clinical and immunological features of viral intestinal infections in children]. Extended abstract of Doctor's thesis. Moscow. [in Russian].

[14] Klenerman, P., & Oxenius, A. (2016). T cell responses to cytomegalovirus. *Nature reviews. Immunology*, *16*(6), 367-377. https://doi.org/10.1038/nri.2016.38

[15] De Pelsmaeker, S., Romero, N., Vitale, M., & Favoreel, H. W. (2018). Herpesvirus Evasion of Natural Killer Cells. *Journal of virology*, *92*(11), e02105-17. https://doi.org/10.1128/JVI.02105-17

[16] Attaf, M., Roider, J., Malik, A., Rius Rafael, C., Dolton, G., Predergast, A. J., Leslie, A., Ndung'u, T., Kløverpris, H. N., Sewell, A. K., & Goulder, P. J. (2020). Cytomegalovirus-Mediated T Cell Receptor Repertoire Perturbation Is Present in Early Life. *Frontiers in immunology*, *11*, 1587. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01587

[17] Boyarskaya, L. N., Usacheva, E. V., Gerasimchuk, T. S., Silina, E. A., Paholchuk, T. N., Konakova, O. V., Slipko, V. A., & Turlyun, V. A. (2014). Kliniko-imunolohichni osoblyvosti perebihu hostrykh respiratornykh infektsii u ditei rannoho viku, infikovanykh tsytomehalovirusom [Clinical and immunological features of acute respiratory infections in infants infected with cytomegalovirus]. *Sovremennaya pediatriya*, (1), 87-91. [in Ukrainian].

[18] Bilovol, O. M., Kravchun, P. H., Babadzhan, V. D., Kuznetsova, L. V., Tsyhanenko, A. Y., Olkhovskyi, D. V., Kozhyn, M. I., Sydorov, O. P., Borzova, O. Y., Ryndina, N. H., & Tytova, H. Y. (2011). *Klinichna imunolohiia ta alerholohiia* [Clinical immunology and allergology], (pp. 38-71). Kharkiv: Grif. [in Ukrainian].