

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ TLR3 И TLR7 ПРИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА



С.Г. Горбунов, Л.Н. Мазанкова, А.Н. Оськин

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

Резюме. *Введение.* Ротавирусная инфекция является актуальной проблемой для детской инфектологии. Заболевание не всегда протекает гладко, предполагается, что важную роль в его прогнозе играют TLR3 и TLR7. Исходное количество клеток, экспрессирующих эти рецепторы, у детей раннего возраста, вероятно, может считаться предиктором неблагоприятного течения и исходов ротавирусной инфекции. *Материалы и методы.* Дети с ротавирусной инфекцией были разделены на группы в зависимости от исходного количества иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3 и TLR7. Все пациенты обследованы с применением общеклинических методов. Диагноз ротавирусной инфекции установлен молекулярно-генетическим методом (определение РНК с помощью ПЦР) и иммунохроматографически (определение антигена). Показатели клеточного иммунитета определялись методом проточной цитометрии. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 8.0 для независимых выборок с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и χ^2 критерия Пирсона. *Результаты.* Установлено, что у пациентов с исходно малым количеством клеток, экспрессирующих TLR3, симптомы эксикоза наблюдались достоверно дольше по сравнению с детьми, у которых количество этих клеток было большим, что определяло достоверно более длительную инфузионную регидратационную терапию. У пациентов с исходно малым количеством клеток, экспрессирующих TLR7, существенных различий в течении заболевания не отмечалось, однако только им, как и детям с небольшим количеством клеток, экспрессирующих TLR3, в курс лечения добавляли антибиотики по причине присоединения к ротавирусу бактериальной флоры. Только у реконвалесцентов с малым количеством клеток, экспрессирующих как TLR3, так и TLR7, в катамнезе наблюдались повторные эпизоды ОРИ и аллергические заболевания, а у детей с исходно низким количеством клеток, экспрессирующих TLR3, кроме того развивался неблагоприятный исход в виде реактивной панкреатопатии. *Заключение.* Исходно низкое количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3 и TLR7, приводит к более тяжелому течению ротавирусной инфекции у детей раннего возраста, требующему коррекции терапии с включением антибактериальных средств, а также способствует формированию в ряде случаев неблагоприятных исходов и последствий этого заболевания в катамнезе на протяжении 6–12 месяцев.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, клиническая картина, исходы заболевания, TLR, дети раннего возраста, иммунокомпетентные клетки.

Адрес для переписки:

Горбунов Сергей Георгиевич
123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1,
ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования.
Тел.: 8 (495) 949-17-22.
E-mail: gsgsg70@mail.ru

Contacts:

Sergey G. Gorbunov
123995, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1,
Russian Medical Academy of Continuig Professional Education.
Phone: +7 (495) 949-17-22.
E-mail: gsgsg70@mail.ru

Для цитирования:

Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Оськин А.Н. Прогностическая роль
TLR3 и TLR7 при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста //
Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 3. С. 579–585. doi: 10.15789/2220-
7619-TAT-2045

Citation:

Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Os'kin A.N. TLR3 and TLR7 prognostic
role in early pediatric rotavirus infection // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 3, pp. 579–585.
doi: 10.15789/2220-7619-TAT-2045

TLR3 AND TLR7 PROGNOSTIC ROLE IN EARLY PEDIATRIC ROTAVIRUS INFECTION

Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Os'kin A.N.

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract. *Introduction.* Rotavirus infection is an urgent problem for pediatric infectology. The disease does not always proceed smoothly, it is assumed that TLR3 and TLR7 play an important role in its prognosis. The initial number of cells expressing such receptors in early children can probably be considered a predictor of unfavorable course and outcomes of rotavirus infection. *Materials and methods.* Infants with rotavirus infection were divided into groups depending on the initial count of TLR3- and TLR7-expressing immunocompetent cells. All patients were examined using general clinical methods. Rotavirus infection was diagnosed by molecular genetic (RNA detected by PCR) and immunochromatographic (determination of antigen) method. Parameters of cellular immunity were assessed by flow cytometry. Statistical data processing was carried out using the Statistica 8.0 program for independent samples using the nonparametric Mann–Whitney criterion and the Pearson criterion χ^2 . *Results.* It was found that in patients with an initially small vs. high count of TLR3-expressing cells, the symptoms of exicosis were observed significantly longer, which determined a significantly longer infusion rehydration therapy. In patients with an initially small count of TLR7-expressing cells, no significant differences were observed during disease course. However, only this group similar to infants with a small count of TLR3-expressing cells were treated with antibiotics due to concomitant bacterial infections. Only convalescents with small count of simultaneously TLR3- and TLR7-expressing cells had repeated episodes of ARI and allergic diseases in catamnesis, whereas infants with extremely low count of TLR3-expressing cells developed additionally an unfavorable outcome such as reactive pancreatopathy. *Conclusion.* The initially low count of TLR3- and TLR7-expressing immunocompetent cells leads to a more severe course of rotavirus infection in infants requiring adjusted therapy by introducing antibacterial drugs and in some cases also contributes to arising adverse outcomes and consequences in 6–12 month catamnesis.

Key words: rotavirus infection, clinical picture, disease outcomes, TLR, infants, immunocompetent cells.

Введение

Ротавирусная инфекция сохраняет лидирующие позиции среди острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей в возрасте до 5 лет не только в России, но и во всем мире, несмотря на внедрение в ряде стран вакцинации против этого заболевания [2, 8]. По данным Роспотребнадзора показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией в нашей стране в 2021 г. составил 49,77 на 100 тыс. населения, что на 46,6% больше по сравнению с предыдущим годом. Особенно высока заболеваемость среди детей до 1 года (593,48 на 100 тыс.) и 1–2 лет (890,49 на 100 тыс.), при этом охват вакцинацией целевой когорты составил всего 6,23% [1]. Приведенные статистические данные свидетельствуют о высокой медицинской и социальной значимости ротавирусной инфекции для здравоохранения многих стран, в том числе и Российской Федерации.

В патогенезе ротавирусной инфекции ведущую роль играет прямое цитопатическое действие возбудителя на зрелые энтероциты с развитием атрофии их ворсинок и гибелью клеток слизистой оболочки тонкой кишки. Процесс внедрения ротавируса начинается с преодоления защитного слоя слизи, взаимодействия с молекулами клеточной мембраны энтероцитов (сиаловой кислотой, интегринами и пр.) и кишечной микробиотой, что в конечном итоге ведет к поражению слизистой оболочки. При этом энтероциты, противостоя инфекции, задействуют ряд факторов врожденной иммун-

ной защиты для предотвращения инвазии ротавируса, одним из которых является передача сигнала Toll-подобных рецепторов (TLR) [2].

TLR относятся к ведущим структурам врожденного клеточного иммунитета, распознающим различные патогены, в том числе и ротавирусы. Наибольшее значение в определении РНК ротавируса играют TLR3 и TLR7. Их активация координирует длительный адаптивный иммунный ответ на инфекционный агент. Однако при этом возможна активация провоспалительных цитокинов, что ведет в конечном итоге к повреждению энтероцитов. Активация TLR3 индуцирует, кроме того, хемокины и IFN I типа. В эксперименте на мышах, у которых отсутствовали TLR3, установлено снижение выработки IFN I типа и более высокая вирусная нагрузка при заражении ротавирусом по сравнению с дикими мышами [6]. Ингибитор TLR3 норкураинол (лавандулированный флаванон, выделенный из корней растения *Sophora flavescens*) способен подавлять цитопатические эффекты, вызванные ротавирусом, и влиять на его репликацию, что открывает новые перспективы в поиске эффективных этиотропных препаратов для лечения ротавирусной инфекции [5].

Проведенные на сегодняшний день исследования показали, что TLR-зависимая передача сигналов в дендритных клетках участвует в процессе секреции IFN I типа при ротавирусной инфекции. Заражение плазматоидных дендритных клеток ротавирусом приводит к эндосомозависимой (и, возможно, опосредо-

ванной TLR7) секреции IFN I типа, которая запускается вирусной двухцепочечной РНК. На центральную роль TLR-зависимой защиты от ротавируса также указывает тот факт, что отсутствие MyD88 (важного адаптерного белка, участвующего в передаче сигналов от различных TLR) приводит к повышению вирулентности этого возбудителя, тяжести диареи и нарушению гуморального иммунитета [8].

Способность TLR3 распознавать ротавирус и, таким образом, формировать иммунный ответ связана с возрастозависимой экспрессией TLR3 в кишечнике. Поскольку ротавирусная инфекция обычно протекает более тяжело в раннем детском возрасте, что совпадает с более низким уровнем в данной группе пациентов экспрессии TLR3 по сравнению со взрослыми, одной из возможных причин этого является усиление с возрастом передачи сигналов TLR3 в энтероцитах [7]. Установлено, что низкая экспрессия TLR3 способствует восприимчивости к ротавирусной инфекции [3]. TLR3 и TLR7 влияют на выработку антител класса IgA и сероконверсию к вакцине «Rotarix» [4]. Следовательно, данные типы рецепторов могут играть важную роль не только в течении ротавирусной инфекции, но и определять в известной мере исходы этого заболевания у детей.

Цель исследования — определить значение TLR3 и TLR7 у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией как предикторов неблагоприятного течения и исходов заболевания.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ и ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» ДЗМ в 2020–2021 гг. находилось 20 детей от 1 месяца до 3 лет с ротавирусной инфекцией средней тяжести, которые были разделены на несколько групп в зависимости от исходного количества у них иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3 и TLR7. Эти клетки определялись в первые сутки госпитализации методом проточной цитометрии на приборе «Navios™ BC» с использованием реагентов фирмы «Beckman Coulter» сотрудниками кафедры клинической лабораторной диагностики Академического образовательного центра ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (проф. С.А. Луговская, доц. Е.В. Наумова, доц. М.Е. Почтарь). Средние уровни количества иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3 и TLR7, у практически здоровых детей возраста от 1 месяца до 3 лет были определены ими ранее (0,6 (0,5–0,7) и 0,7 (0,6–0,8) соответственно, в абсолютном выражении).

Диагноз ротавирусной инфекции устанавливался путем обнаружения в фекалиях РНК

ротавируса методом ПЦР и антигена данного микроорганизма методом иммунохроматографии в лабораториях указанных стационаров. Кроме того, всем пациентам с ротавирусной инфекцией проводилось общеклиническое динамическое обследование, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ионограмма, определение кислотно-щелочного состояния (КЩС), бактериологический посев кала, копрограмма, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям пациенты консультированы аллергологом, оториноларингологом, пульмонологом. После выписки из стационара за детьми устанавливалось катамнестическое наблюдение на 6–12 месяцев, в течение которых регистрировался характер стула, наличие в нем патологических примесей, количество эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ), аллергических заболеваний и патологии со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

У всех обследуемых детей исключались сопутствующие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, наследственные генетические заболевания, иммунодефицитные состояния, а также прием антибактериальных и/или иммуномодулирующих препаратов, пробиотиков за 1 месяц до настоящего исследования. Пациенты с ротавирусной инфекцией получали комплексное лечение согласно официально утвержденным стандартам и клиническим рекомендациям, а также дополнительно препарат человеческого рекомбинантного $\alpha 2b$ -интерферона (ВИФЕРОН®, ООО «Ферон», Россия) по 150 тыс. МЕ 2 р/сут курсом 5 дней ректально. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

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

Результаты

Исходя из количества иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3 (CD3⁺/TLR3⁺), пациенты были разделены на 2 группы — с низким (17 человек) и высоким (3 человека) их уровнем. Длительность основных клинических симптомов заболевания у них представлена на рис. 1.

Оказалось, что продолжительность лихорадки, интоксикации, снижения тургора мягких тканей, жажды, метеоризма, диареи и олигурии в обеих группах существенно не отличались. В 2 раза более продолжительная рвота наблюдалась у пациентов с низким содержанием CD3⁺/

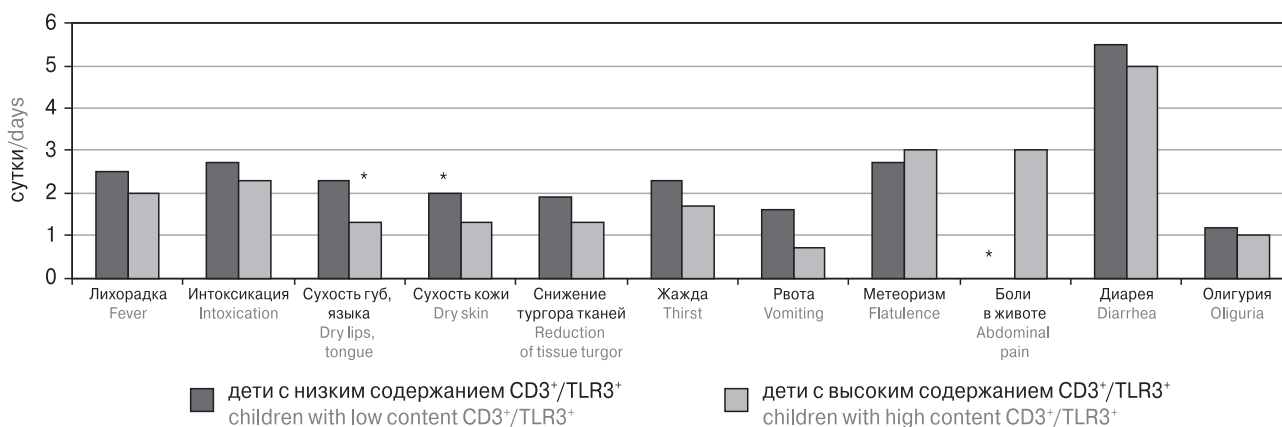


Рисунок 1. Длительность клинических симптомов ротавирусной инфекции у детей с различным содержанием иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3

Figure 1. Duration of clinical symptoms of rotavirus infection in children with different levels of TLR3-expressing immunocompetent cells

Примечание. * — $p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона и критерию Манна–Уитни между исследуемыми группами.

Note. * — $p < 0.05$ according to the χ^2 Pearson criterion and the Mann–Whitney criterion between the study groups.

TLR3⁺ (1,6 (1,4–1,8) против 0,7 (0,0–1,4) суток), однако эта разница не была достоверной. Такие симптомы, как сухость губ, языка и кожи, достоверно дольше сохранялись в этой же группе (соответственно, 2,3 (2,2–2,4) против 1,3 (1,0–1,6) и 2,0 (1,9–2,1) против 1,3 (1,0–1,6) суток при $p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона и критерию Манна–Уитни). При этом боли в животе были характерны только для детей с высоким содержанием клеток, экспрессирующих TLR3, в течение 3,0 (0,0–6,0) суток. Обращал на себя внимание тот факт, что в группе пациентов с низким содержанием CD3⁺/TLR3⁺ максимальная

частота стула оказалась немного меньше (5,8 (4,7–6,9) против 7,7 (5,5–9,9) р/сут), а максимальная частота рвоты и выраженность лихорадки больше (соответственно, 6,3 (5,3–7,3) против 1,7 (0,0–3,4) р/сут и 38,3°C (38,1–38,5) против 37,1 (36,9–37,3)°C) по сравнению с группой детей, у которых количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3, было высоким, хотя данные различия не являлись достоверными. В гемограмме достоверных различий между группами не зарегистрировано, хотя и наблюдалось некоторое преобладание общего количества лейкоцитов и нейтрофилов при незначительно меньшем количестве лимфоцитов у пациентов с низким содержанием CD3⁺/TLR3⁺ относительно пациентов с высоким содержанием клеток, экспрессирующих TLR3 (табл. 1). Количество моноцитов в обеих группах было практически одинаковым.

Учитывая более продолжительное сохранение признаков эксикоза в группе детей с низким содержанием CD3⁺/TLR3⁺, вполне логично, что длительность инфузионной терапии у них, проводимой с целью регидратации и дезинтоксикации, оказалась достоверно выше по сравнению с детьми, у которых количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3, было высоким — 3,0 (2,7–3,3) против 0,7 (0,0–1,4) суток ($p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона и критерию Манна–Уитни). Также лишь в этой группе к проводимому лечению была добавлена антибактериальная терапия на протяжении 2,1 (1,4–2,8) суток по причине присоединения к ротавирусу бактериальной флоры, что выражалось в появлении на 2–3 день с момента госпитализации у пациентов патологических примесей — зелени и слизи — в кале, сохранении лихорадки.

Таблица 1. Гемограмма пациентов с ротавирусной инфекцией с различным содержанием иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3

Table 1. Hemogram of patients with rotavirus infection with different contents of immunocompetent cells expressing TLR3

Показатель Indicator	Дети с низким содержанием CD3 ⁺ /TLR3 ⁺ Children with low CD3 ⁺ /TLR3 ⁺ level (n = 17)	Дети с высоким содержанием CD3 ⁺ /TLR3 ⁺ Children with high CD3 ⁺ /TLR3 ⁺ level (n = 3)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	9,6 (8,4–10,8)	8,8 (1,3 (7,5–10,1)
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	53,3 (49,1–57,5)	43,5 (39,1–47,9)
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	22,6 (19,5–25,7)	32,2 (15,3–49,1)
Моноциты, % Monocytes, %	6,9 (6,0–7,8)	6,4 (5,0–7,8)

Примечание. Достоверных различий нет.

Note. No significant differences.

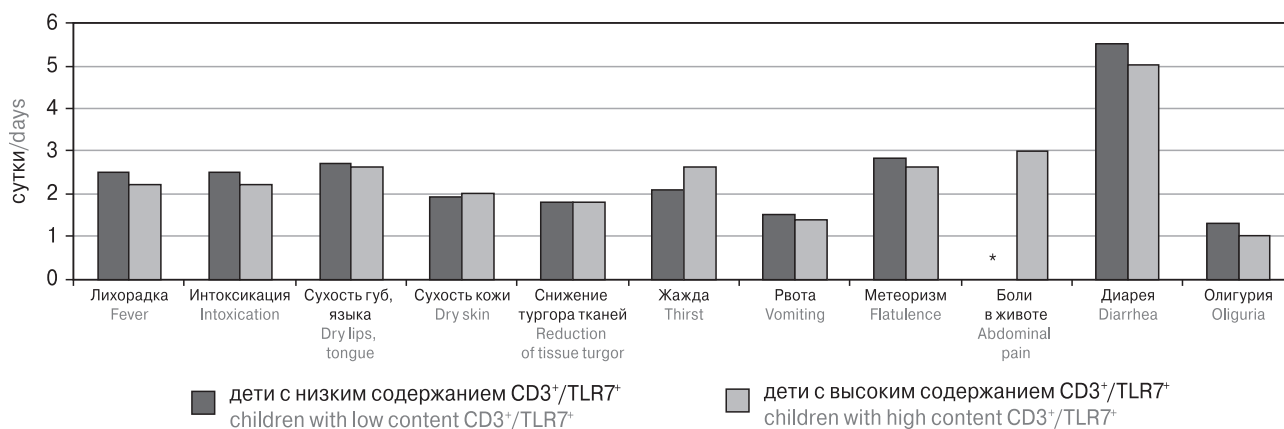


Рисунок 2. Длительность клинических симптомов ротавирусной инфекции у детей с различным содержанием иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR7

Figure 2. Duration of clinical symptoms of rotavirus infection in children with different levels of TLR7-expressing immunocompetent cells

Примечание. * — $p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона и критерию Манна–Уитни между исследуемыми группами.
Note. * — $p < 0.05$ according to the χ^2 Pearson criterion and the Mann–Whitney criterion between the study groups.

Для оценки количества CD3⁺/TLR7⁺ у этих же 20 наблюдаемых нами детей с ротавирусной инфекцией, их также разделили на 2 группы в зависимости от уровня экспрессии TLR7 — с низким (15 человек) и высоким (5 человек) уровнем экспрессии. Длительность основных клинических симптомов заболевания у них представлена на рис. 2.

Как видно, продолжительность лихорадки, интоксикации, признаков эксикоза и симптомов поражения ЖКТ в обеих группах оказалась практически идентичной. Только боли в животе наблюдались лишь у пациентов с высоким содержанием иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR7 — 3,0 (0,0–6,0) суток ($p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона и критерию Манна–Уитни). Максимальная частота стула (6,0 (4,8–7,2) против 6,4 (4,4–8,4) р/сут) и рвоты (5,9 (4,7–7,1) против 4,6 (3,0–6,2) р/сут), а также степень выраженности лихорадки (38,0 (37,8–38,2)°C против 38,4 (37,8–39,0)°C) в обеих группах существенно не различались. В гемограмме детей этой группы количество моноцитов было немного ниже нормы и достоверно меньше по сравнению с пациентами, у которых содержание CD3⁺/TLR7⁺ являлось низким (табл. 2).

Продолжительность инфузионной терапии оказалась у детей с низким содержанием иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR7, почти на сутки дольше относительно пациентов с высоким их содержанием — 2,9 (2,5–3,3) против 2,0 (1,1–2,9) суток (различия недостоверны). При этом антибактериальные средства были добавлены на 2,5 (1,8–3,2) сутки к комплексному лечению, включающему интерферонотерапию, только детям с низким содержанием CD3⁺/TLR7⁺ из-за развития микст-

инфекции за счет присоединения бактериальных возбудителей, о чем свидетельствовало появление в стуле примесей зелени и слизи ($p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона и критерию Манна–Уитни).

После купирования острой фазы заболевания пациенты выписывались из стационара, и за ними на протяжении 6–12 месяцев устанавливалось катамнестическое наблюдение, результаты которого представлены в табл. 3.

Выявлено, что только у детей с низким содержанием иммунокомпетентных клеток, экс-

Таблица 2. Гемограмма пациентов с ротавирусной инфекцией с различным содержанием иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR7

Table 2. Hemogram of patients with rotavirus infection with varying TLR7-expressing immunocompetent cell level

Показатель Indicator	Дети с низким содержанием CD3 ⁺ /TLR7 ⁺ Children with low CD3 ⁺ /TLR7 ⁺ level (n = 15)	Дети с высоким содержанием CD3 ⁺ /TLR7 ⁺ Children with high CD3 ⁺ /TLR7 ⁺ level (n = 5)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	9,1 (7,9–10,3)	10,7 (8,8–12,6)
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	53,9 (49,4–58,4)	45,4 (39,6–51,2)
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	21,2 (18,2–24,2)	32,7 (22,2–43,2)
Моноциты, % Monocytes, %	7,8 (6,9–8,7)	3,7 (3,2–4,2)*

Примечание. * — $p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона и критерию Манна–Уитни между исследуемыми группами.
Note. * — $p < 0.05$ inter-group difference according to χ^2 Pearson criterion and Mann–Whitney criterion.

прессирующих как TLR3, так и TLR7, в течение срока катamnестического наблюдения регистрировались повторные эпизоды ОРВИ и случаи аллергических заболеваний (атопический дерматит, пищевая аллергия). Патология со стороны ЖКТ в виде реактивной панкреатопатии достоверно чаще формировалась у детей с низким содержанием CD3⁺/TLR3⁺.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о важной роли TLR3 и TLR7 в течении и исходах ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. В частности показано, что заболевание протекает с более выраженными симптомами эксикоза у пациентов с низким содержанием иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3. Тот факт, что боли в животе наблюдались лишь у детей с высоким содержанием CD3⁺/TLR3⁺ и CD3⁺/TLR7⁺, на наш взгляд не является характерной особенностью, а обусловлен, скорее всего, немногочисленностью пациентов в этих группах. Этим же обстоятельством, вероятно, можно объяснить меньшее количество моноцитов в гемограмме у детей с высоким содержанием клеток, экспрессирующих TLR7, по сравнению с пациентами, у которых оно было высоким.

Немаловажным представляется то обстоятельство, что продолжительность инфузионной терапии оказалась достоверно более длительной у детей с низким содержанием CD3⁺/TLR3⁺, коррелируя с выраженностью у них эксикоза, о чем сказано выше. Другой особенностью проводимого лечения явилась необходимость добавления к комплексу лечебных мероприятий антибактериальных средств пациентам с низким содержанием иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3 и TLR7, вследствие присоединения к ротавирусу бактериальной флоры на 2–3 день с момента госпитализации, что выражалось в появлении зелени и слизи в кале, сохранении лихорадки.

Катamnестическое наблюдение в течение 6–12 месяцев за детьми, перенесшими ротавирусную инфекцию, продемонстрировало, что неблагоприятное течение данного периода имело место в группах, у которых было низкое содержание CD3⁺/TLR3⁺ и CD3⁺/TLR7⁺. Можно предположить, что как более тяжелое течение заболевания в острый период, так и негладкое течение в катamnезе с формированием неблагоприятных исходов со стороны ЖКТ у детей в этих группах обусловлено значительной вирусной нагрузкой относительно пациентов с высоким содержанием иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих оба типа исследуемых TLR [6].

Таблица 3. Результаты катamnестического наблюдения за детьми, перенесшими ротавирусную инфекцию, с различным содержанием иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3 и TLR7

Table 3. Results of catamnestic observation of children with rotavirus infection with varying level of TLR3- and TLR7-expressing immunocompetent cells

Показатель, % Indicator, %	Дети с низким содержанием CD3 ⁺ /TLR3 ⁺ Children with low CD3 ⁺ /TLR3 ⁺ level (n = 17)	Дети с высоким содержанием CD3 ⁺ /TLR3 ⁺ Children with high CD3 ⁺ /TLR3 ⁺ level (n = 3)	Дети с низким содержанием CD3 ⁺ /TLR7 ⁺ Children with low CD3 ⁺ /TLR7 ⁺ level (n = 15)	Дети с высоким содержанием CD3 ⁺ /TLR7 ⁺ Children with high CD3 ⁺ /TLR7 ⁺ level (n = 5)
Жидкий стул после выписки Loose stools after discharge	52,9 (40,4–65,4)	66,7 (33,4–100,0)	53,3 (40,0–66,6)	60,0 (35,5–84,5)
Патологические примеси в стуле после выписки Pathological impurities in the stool after discharge	29,4 (18,0–40,8)	33,3 (6,1–60,5)	20,0 (9,3–30,7)	40,0 (15,5–64,5)
Эпизоды ОРВИ (всего) Episodes of ARI (total)	41,2 (28,9–53,5)	33,3 (6,1–60,5)	40,0 (26,9–53,1)	40,0 (15,5–64,5)
Эпизоды ОРВИ (повторные) Episodes of ARI (repeated)	17,6 (8,1–27,1)*	0,0	20,0 (9,3–30,7)#	0,0
Эпизоды аллергических заболеваний Episodes of allergic diseases	11,8 (3,7–19,9)*	0,0	13,3 (4,2–22,4)#	0,0
Патология со стороны ЖКТ Pathology from the GIT	23,5 (12,9–34,1)*	0,0	20,0 (9,3–30,7)	20,0 (2,1–37,9)

Примечание. * — $p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона и критерию Манна–Уитни между группами детей с низким и высоким содержанием CD3⁺/TLR3⁺; # — $p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона и критерию Манна–Уитни между группами детей с низким и высоким содержанием CD3⁺/TLR7⁺.
Note. * — $p < 0.05$ according to the χ^2 Pearson criterion and Mann–Whitney criterion between groups of children with low and high CD3⁺/TLR3⁺ count; # — $p < 0.05$ according to the χ^2 Pearson criterion and Mann–Whitney criterion between groups of children with low and high CD3⁺/TLR7⁺ count.

Несомненно, что важную роль в течении и исходах ротавирусной инфекции играет возрастная фактор, как это было отмечено для детей раннего возраста J. Pott и соавт., подчеркивавшими более низкий уровень у них экспрессии TLR3 по сравнению со взрослыми [7]. «Порочный круг» замыкается в результате того, что низкая экспрессия TLR3 способствует восприимчивости к ротавирусной инфекции [3].

Заключение

Исходя из полученных в проведенном исследовании данных, можно считать исходно низкое количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR3 и TLR7, предикторами неблагоприятного течения и исходов

ротавирусной инфекции у детей раннего возраста, что необходимо учитывать при определении тактики лечения данного заболевания в этой группе пациентов и при наличии показаний дополнять терапию не только препаратами интерферона, но и антибактериальными средствами.

Конфликт интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Ферон», которому была предоставлена возможность ознакомиться с предварительной версией этой публикации на предмет фактической точности, но авторы несут полную ответственность за окончательное содержание и интерпретацию.

Список литературы/References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 2022. 340 p. (In Russ.)]
2. Amimo J.O., Raev S.A., Chepngeno J., Mainga A.O., Guo Y., Saif L., Vlasova A.N. Rotavirus interactions with host intestinal epithelial cells. *Front. Immunol.*, 2021, no. 12: 793841. doi: 10.3389/fimmu.2021.793841
3. Günaydin G., Nordgren J., Svensson L., Hammarström L. Mutations in toll-like receptor 3 are associated with elevated levels of rotavirus-specific IgG antibodies in IgA-deficient but not IgA-sufficient individuals. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2014, vol. 21, no. 3, pp. 298–301. doi: 10.1128/CVI.00666-13
4. Miya T.V., Groome M.J., de Assis Rosa D. TLR genetic variation is associated with rotavirus-specific IgA seroconversion in South African black infants after two doses of Rotarix vaccine. *Vaccine*, 2021, vol. 39, no. 48, pp. 7028–7035. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.051
5. Oh H.-M., Lee S.W., Park M.H., Kim M.H., Ryu Y.B., Kim M.S., Kim H.-H., Park K.H., Lee W.S., Park S.-J., Rho M.-C. Norkurarinol inhibits toll-like receptor 3 (TLR3)-mediated pro-inflammatory signaling pathway and rotavirus replication. *J. Pharmacol. Sci.*, 2012, vol. 118, no. 2, pp. 161–170. doi: 10.1254/jphs.11077fp
6. Patel M.C., Shirey K.A., Pletneva L.M., Boukhvalova M.S., Garzino-Demo A., Vogel S.N., Blanco J.C. Novel drugs targeting toll-like receptors for antiviral therapy. *Future Virology*, 2014, vol. 9, no. 9, pp. 811–829. doi: 10.2217/fvl.14.70
7. Pott J., Stockinger S., Torow N., Smoczek A., Lindner C., McInerney G., Bäckhed F., Baumann U., Pabst O., Bleich A., Hornef M.W. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 5: e1002670. doi: 10.1371/journal.ppat.1002670
8. Sen A., Ding S., Greenberg H.B. The role of innate immunity in regulating rotavirus replication, pathogenesis, and host range restriction and the implications for live rotaviral vaccine development. *Mucosal Vaccines*, 2020, no. 40, pp. 683–697. doi: 10.1016/b978-0-12-811924-2.00041.9

Авторы:

Горбунов С.Г., д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия;

Мазанкова Л.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия;

Оськин А.Н., аспирант кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Authors:

Gorbunov S.G., DSc (Medicine), Professor of the Department of Children's Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuig Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Mazankova L.N., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Children's Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuig Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Os'kin A.N., PhD Student, Department of Children's Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuig Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 30.09.2022
Принята к печати 21.06.2023

Received 30.09.2022
Accepted 21.06.2023