

Триско А.А.<sup>2</sup>, Колесникова Н.В.<sup>1</sup>, Авдеева М.Г.<sup>1</sup>, Чудилова Г.А.<sup>1</sup>, Ломтатидзе Л.В.<sup>1</sup>

## ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ОСТРОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204; <sup>2</sup>ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Минздрава Краснодарского края, 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204

С целью оптимизации дифференциальной диагностики проведена оценка показателей клеточного иммунитета у больных острой вирусной (инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр – ВЭБ) и острой бактериальной инфекцией (бактериальный тонзиллит). Группу обследования составили 22 больных инфекционным мононуклеозом, группу сравнения – 19 больных острым бактериальным тонзиллитом. Выявлены ряд достоверных изменений, характерных для острого инфекционного процесса различной этиологии. Особенности клеточного иммунитета при острой вирусной инфекции на примере ВЭБ-ассоциированного инфекционного мононуклеоза являются: увеличение цитотоксических CD8<sup>+</sup>-Т-клеток; количественный дефицит популяций и субпопуляций CD19<sup>(+)</sup>-В-лимфоцитов; достоверное увеличение плотности (MFI) экспрессии CD19-, CD21-, CD81-рецепторов в различных субпопуляциях В-лимфоцитов. Выявленные закономерности изменения клеточного иммунитета при острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции обусловлены биологическими особенностями возбудителя и могут быть использованы для оптимизации лабораторной диагностики инфекционного мононуклеоза.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз; лимфоциты; вирусная инфекция; клеточный иммунитет.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (4): 13–15.

Trisko A.A.<sup>2</sup>, Kolesnikova N.V.<sup>1</sup>, Avdeeva M.G.<sup>1</sup>, Chudilova G.A.<sup>1</sup>, Lomtadze L.V.<sup>1</sup>

Peculiarities of Cellular Immunity in Acute Epstein-Barr Virus Infection

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, 4, Sedina Str., Krasnodar, Russian Federation, 350063

<sup>2</sup>Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, 204, Sedina Str., Krasnodar, Russian Federation, 350901

With the aim of the optimization of the differential diagnosis there was performed an assessment of cellular immunity in patients with acute viral (infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus) and acute bacterial infection (bacterial tonsillitis). Study groups consisted of 22 patients with infectious mononucleosis, the comparison group - 19 patients with acute bacterial tonsillitis. There was revealed a number of significant changes typical for acute infectious process of various etiology. The features of cellular immunity in acute viral infection in terms of EBV-associated infectious mononucleosis are: the increase of cytotoxic CD8<sup>(+)</sup>-T-cells; consistent deficiency of populations and subpopulations of CD19<sup>(+)</sup>-B lymphocytes; a significant increase in density (MFI) expression of CD19-, CD21-, CD81-receptors in various subpopulations of B lymphocytes. Revealed regularities of changes in cellular immunity in acute Epstein-Barr virus infection are caused by biological characteristics of the pathogen and can be used for the optimization of the laboratory diagnosis of infectious mononucleosis.

Key words: infectious mononucleosis; lymphocytes; viral infection; cell-mediated immunity

For citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(4): 13–15. (In Russ.)

### Введение

В настоящее время не ослабевают внимание исследователей к оппортунистическим инфекциям, способным индуцировать вторичные дефекты в иммунной системе [1]. В этом отношении интерес представляет Эпштейн–Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) как одно из распространенных заболеваний человека. Так, по данным ВОЗ, вирусом Эпштейн–Барр (ВЭБ) инфицировано около 55–60% детей раннего возраста (до 3-х лет), подавляющее большинство взрослого населения планеты (90–98%) имеют специфические сывороточные антитела к ВЭБ, а заболеваемость различными формами ЭБВИ в разных странах мира колеблет-

ся от 3–5 до 45 случаев на 100 тыс. населения [2]. Уровень заболеваемости ЭБВИ во многом связан с тем, что данный вид инфекции относится к группе неуправляемых, при которых отсутствует специфическая профилактика, а развивающаяся при патологии иммуносупрессия (специфическая ингибция апоптоза лимфоцитов) вносит существенный вклад в течение патологического процесса при суперинфекции другими инфекционными агентами [3–5]. Отсутствие настороженности врачей в отношении атипичного течения острой ВЭБ-инфекции, а зачастую и типичного течения приводит к частым (до 60%) диагностическим ошибкам при первичном обращении за медицинской помощью [6]. Таким образом, распространенность, изменчивость клинических проявлений и высокий процент ошибочных диагнозов требует оптимизации дифференциальной диагностики и прогноза течения острой ВЭБ-инфекции.

Для корреспонденции: Авдеева Марина Геннадьевна, зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, доктор мед. наук, проф., e-mail: avdeevam@mail.ru

Целью нашего исследования явилась оптимизация дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с острой ЭВБИ у взрослых, на основе использования в комплексном лабораторном обследовании параметров клеточного иммунитета.

### Материалы и методы

Проведено комплексное обследование больных инфекционным мононуклеозом, проходивших лечение в специализированной клинической инфекционной больнице Краснодара в 2013–2014 гг. В группу обследования вошли 22 больных инфекционным мононуклеозом (ИМ), ассоциированным с ВЭБ. Среди них мужчин 41%, женщин 59%, возраст пациентов колебался от 18 до 25 лет, заболевание в 64% случаев имело тяжелое течение. Группу сравнения составило 19 больных острым бактериальным тонзиллитом (ОБТ), из них мужчин 68,4%, среднетяжелое течение наблюдалось в 79% случаев, возраст составил от 18 до 42 лет, в группу контроля вошли относительно здоровые лица в количестве 19 человек (12 женщин и 7 мужчин) в возрасте 21–22 лет. Диагноз ИМ установлен на основании клинико-лабораторных данных и подтвержден с помощью определения антител к антигенам ВЭБ методом иммуноферментного анализа и методом ПЦР. Исследования проводились в разгаре заболевания при поступлении в ГБУЗ СКИБ на стационарное лечение.

Методом лазерной проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC-500, BeckmanCoulter, США) проведена оценка состояния клеточного звена иммунитета с применением моноклональных антител к CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD19-рецепторам лимфоцитов, а также определен уровень содержания В-лимфоцитов, одновременно экспрессирующих

CD19-, CD21-, CD81-рецепторы) и интенсивность их свечения (MFI), соответствующая плотности экспрессии указанных рецепторов.

Для расчета статистических показателей с определением *T*-критерия Стьюдента использовались программы «Microsoft Excel» и пакет прикладных программ STATISTICA 6.0.

### Результаты и обсуждение

При оценке показателей клеточного иммунитета у больных с острой вирусной и острой бактериальной инфекцией был выявлен целый ряд изменений относительно возрастной нормы с достоверными межгрупповыми различиями, позволяющими определить дифференциально-диагностические критерии инфекционного процесса определенной этиологии (табл. 1). Типичными для вирусного процесса изменениями были повышение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов, в то время как при остром тонзиллите наблюдалась достоверная лимфопения ( $p < 0,01$ ).

Что же касается популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, то наибольшие изменения были выявлены при острой вирусной инфекции. Так, общее содержание Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и доли среди них CD8<sup>(+)</sup>-клеток достоверно возрастало у больных ВЭБИ, тогда как при ОБТ данные показатели находились в пределах возрастной нормы. Сходный разнонаправленный характер изменений в виде снижения показателей при острой вирусной инфекции и сохранения нормального уровня реагирования при ОБТ был выявлен в отношении CD4<sup>(+)</sup>-лимфоцитов, их соотношения с содержанием Т-цитотоксических (CD8<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и относительного содержания НК-клеток (см. табл. 1). Несмотря на

Таблица 1

Изменение показателей лимфоцитарного иммунитета у пациентов с острой вирусной и острой бактериальной инфекцией ( $M \pm m, p$ )

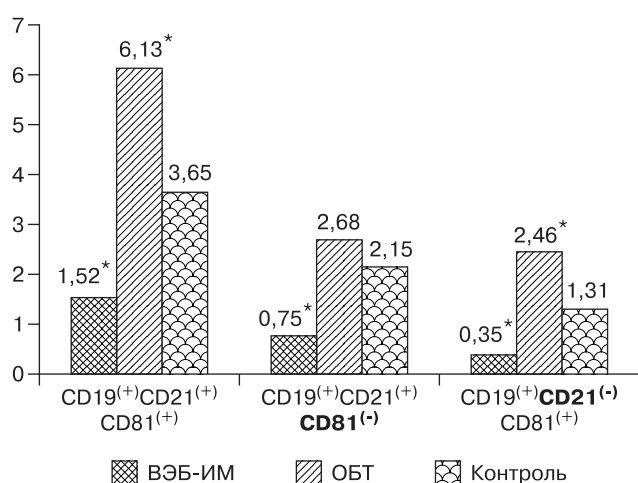
Показатель	Группа		
	инфекционный мононуклеоз	острый тонзиллит	контрольная (здоровые)
Лимфоциты, %	52,40±3,90#	22,6±3,6*	43,7±4,5
Лимфоциты, абс.	3,50±0,50#	1,7±0,2*	3,2±0,5
CD3 <sup>(+)</sup> , %	87,10±1,80*#	73,4±2,5	73,2±2,5
CD3 <sup>(+)</sup> , абс.	2,70±0,30#	1,30±0,21	2,3±0,4
CD4 <sup>(+)</sup> , %	22,60±2,00*#	44,1±1,9	42,1±1,8
CD4 <sup>(+)</sup> , абс.	0,70±0,10*	0,8±0,10*	1,3±0,2
CD8 <sup>(+)</sup> , %	63,30±2,80*#	31,90±1,80	33,7±1,6
CD8 <sup>(+)</sup> , абс.	2,00±0,20*#	0,60±0,10*	1,1±0,2
CD4 <sup>(+)</sup> /CD8 <sup>(+)</sup> , усл. ед.	0,40±0,02*#	1,40±0,10	1,3±0,1
CD19 <sup>(+)</sup> , %	2,60±0,60*#	12,10±1,10	10,00±1,32
CD19 <sup>(+)</sup> , абс.	0,10±0,01*#	0,20±0,01*	0,30±0,10
CD16 <sup>(+)</sup> , %	9,40±1,70*#	14,30±2,80	16,20±2,40
CD16 <sup>(+)</sup> , абс.	0,30±0,10*	0,20±0,01*	0,50±0,10

Примечание. \* – достоверность отличий от группы контроля ( $p < 0,01$ ); # – достоверные различия в клинических группах.

Субпопуляционный состав В-лимфоцитов при остром инфекционном процессе различной этиологии ( $M \pm m, p$ )

Показатель	Группа		
	инфекционный мононуклеоз	острый тонзиллит	контрольная
(CD21 <sup>+</sup> CD81 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> )-лимфоциты	1,52±0,27*	6,13±0,88*	3,65±1,06
MFI 21	8,23±4,55*	2,95±0,48	2,52±0,34
MFI 81	4,55±0,73*	3,74±0,52	3,10±0,31
MFI 19	8,82±0,84*	7,02±0,34	6,59±0,33
(CD19 <sup>+</sup> CD21 <sup>+</sup> CD81 <sup>-</sup> )-лимфоциты	0,75±0,37*	2,68±0,64	2,15±0,57
MFI 21	4,05±0,46*	2,28±0,14	2,22±0,20
MFI 19	8,82±0,84*	7,02±0,34	6,59±0,33
(CD19 <sup>+</sup> CD81 <sup>+</sup> CD21 <sup>-</sup> )-лимфоциты	0,35±0,05*	2,46±0,28*	1,31±0,32
MFI 81	11,18±2,07*	5,45±0,91	4,70±0,84
MFI 19	8,82±0,84*	7,02±0,34	6,59±0,33

Примечание. \* – достоверность отличий от контроля ( $p < 0,01$ ).



Уровень популяций В-лимфоцитов, одновременно несущих CD19-, CD81- и CD21-антигены при инфекционном процессе вирусной и бактериальной патологии.

то что НК-клетки врожденного иммунитета также принимают активное участие в противовирусной защите, выявленный факт их достоверного снижения у больных ИМ свидетельствует о ведущей роли Т-киллеров в уничтожении ВЭБ. Тем не менее с точки зрения иммунопатогенеза острой вирусной инфекции, наиболее диагностически значимыми показателями следует считать двукратное увеличение цитотоксических Т-клеток и резкое снижение содержания (в 4,5 раза) В-лимфоцитов, что может быть обусловлено биологическими особенностями ВЭБ, к которому на В-лимфоцитах имеются специфические рецепторы – CD21. Учитывая последнее, была проанализирована структура В-лимфоцитарной популяции с учетом клеток, одновременно несущих мембранные рецепторы – CD19, CD21, CD81, как у здоровых лиц, так и у больных ИМ и ОБТ. Исследованиями показано,

что среди В-лимфоцитов содержание лимфоцитов с фенотипом “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>+</sup>” достоверно превышает уровень нормы только при острой бактериальной инфекции, тогда как при ВЭБИ имеет место достоверное его снижение (табл. 2).

Наряду с этим в общей популяции В-лимфоцитов, экспрессирующих CD19-антигены, обнаружены две субпопуляции, отличающиеся редукцией одного из функционально значимых рецепторов: “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>-</sup>” и “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>-</sup>CD81<sup>+</sup>”. При анализе содержания редуцированной по CD21-антигену субпопуляции В-клеток выявлено ее достоверное и выраженное снижение при острой вирусной инфекции (ИМ), тогда как при ОБТ содержание (CD19<sup>+</sup>CD21<sup>-</sup>CD81<sup>+</sup>)-В-лимфоцитов было достоверно повышено (см. рисунок). Похожая динамика наблюдалась и по содержанию редуцированной по CD81-антигену субпопуляции В-клеток: достоверное снижение уровня “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>-</sup>” при ИМ и сохранение показателя в пределах нормальных значений при ОБТ (см. рисунок). При исследовании величины MFI, отражающей плотность экспрессии рецепторов на поверхности клетки, выявлено, что исключительно при острой вирусной инфекции наблюдается достоверное ее увеличение в отношении всех видов рецепторов на трех субпопуляциях В-лимфоцитов, а сравнительная оценка величины MFI при острой вирусной и острой бактериальной инфекциях позволяет получить дополнительные дифференциально-диагностические критерии (см. табл. 2).

Таким образом, анализируя полученные данные в целом, следует заключить, что особенностями клеточного иммунитета при острой вирусной инфекции на примере ВЭБ-ассоциированного ИМ являются:

1. Увеличение цитотоксических CD8<sup>(+)</sup>-Т-клеток.
2. Количественный дефицит CD19<sup>(+)</sup>-В-лимфоцитов, включая субпопуляции с фенотипом

“CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>+</sup>”, “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>-</sup>CD81<sup>+</sup>” и “CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>-</sup>”.

3. Достоверное увеличение плотности (MFI) экспрессии CD19-, CD21-, CD81-рецепторов в различных субпопуляциях В-лимфоцитов.

Выявленные закономерности изменения клеточного иммунитета при ИМ обусловлены биологическими особенностями возбудителя острой ВЭБ-инфекции и могут быть использованы для оптимизации клинико-лабораторной диагностики заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барр инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус. *Медицинские новости*. 2006; 7: 14–22.
2. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М. А., Литвиненко Е. Н., Щепеткова И. Н. и др. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2003; 9: 32–8.
3. Уразова О.И., Новицкий В.В., Помогаева А.П. Наследникова И.О. Горбачева А.В. Структурно-метаболический статус мононуклеаров периферической крови при инфекционном мононуклеозе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2001; 131 (5): 571–3.
4. Уразова О.И., Новицкий В.В., Литвинова Л.С., Помогаева А.П. Хромосомные нарушения, апоптоз и активность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002; 133 (3): 323–7.
5. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. *Инфекционный про-*

*цесс и системный воспалительный ответ*. Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Т»; 2010.

6. Авдеева М.Г., Намитокков Х.А., Полянский А.В., Триско А.А. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза у взрослых. *Инфекционные болезни*. 2009; 7 (2): 22–5.

Поступила 22.05.15

#### REFERENCES

1. Kudin A.P. This “harmless” Epstein-Barr virus infection. Part 1. Characteristics of the pathogen. The reaction of the immune system to the virus. *Meditsinskie novosti*. 2006; 7: 14–22. (in Russian)
2. Malashenkova I.K., Didkovskiy N.A., Sarsaniya Zh.Sh. Zharova M.A., Litvinenko E.N., Shchepetkova I.N. et al. Clinical forms of chronic Epstein-Barr virus infection: problems of diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach*. 2003; 9: 32–8. (in Russian)
3. Urazova O.I., Novitskiy V.V., Pomogaeva A.P. Naslednikova I.O. Gorbacheva A.V. Structural and metabolic status of peripheral blood mononuclear cells in infectious mononucleosis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2001; 131 (5): 571–3. (in Russian)
4. Urazova O.I., Novitskiy V.V., Litvinova L.S., Pomogaeva A.P. Chromosomal abnormalities, apoptosis and DNA repair activity in peripheral blood lymphocytes in infectious mononucleosis in children. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2002; 133 (3): 323–7. (in Russian)
5. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. *Infection and Systemic Inflammatory Response. [Infektsionnyy protsess i sistemnyy vospalitel'nyy onvet]*. Nal'chik: ООО «Poligrafservis i T»; 2010. (in Russian)
- Avdeeva M.G., Namitokov Kh.A., Polyanskiy A.V., Trisko A.A. Modern features of infectious mononucleosis in adults. *Infektsionnye bolezni*. 2009; 7 (2): 22–5. (in Russian)

Received 22.05.15