

## ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ДИНАМИКЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

© 2019 г. М. Ф. Иванов<sup>1</sup>, А. В. Жестков<sup>1</sup>, А. А. Суздальцев<sup>1</sup>,  
Л. Л. Попова<sup>1</sup>, И. П. Балмасова<sup>2,3\*</sup>

\*E-mail: iri.balm@mail.ru

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Минздрава РФ, Самара, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический  
университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ,  
Москва, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 28.03.2019

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является острой зоонозной вирусной инфекцией, клинически проявляющейся геморрагическим синдромом и острой почечной недостаточностью. Целью работы послужило исследование динамики лимфоцитов врожденного и адаптивного иммунного ответа у больных ГЛПС в ходе лихорадочного, олигурического, полиурического периодов и в реконвалесценцию. Были зафиксированы некоторые особенности иммунопатогенеза ГЛПС – высокое содержание в крови регуляторных Т-лимфоцитов, преобладание на начальных этапах заболевания реакции естественных киллеров, запаздывание развития адаптивного клеточного иммунного ответа с участием цитотоксических Т-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** ГЛПС, Т-лимфоциты, естественные киллеры

DOI: 10.31857/S102872210006601-6

**Адрес:** 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, лаборатория патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний. Балмасова Ирина Петровна.  
Тел./факс: +7 (910) 4689772, +7 (495) 3659855.

**E-mail:** iri.balm@mail.ru

**Авторы:**

**Иванов М. Ф.**, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия;

**Жестков А. В.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия;

**Суздальцев А. А.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия;

**Попова Л. Л.**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия;

**Балмасова И. П.**, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболе-

ваний ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия; профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФНМО Минститута ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ, Москва, Россия.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – инфекционное зоонозное заболевание, вызываемое хантавирусами и имеющее природно-очаговый характер. Ежегодно в мире регистрируется более 150000 случаев ГЛПС. Это острая инфекция с аэрогенным механизмом передачи возбудителя, характеризуется системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек. ГЛПС имеет циклическое течение, в течении этого заболевания несколько периодов [1]. Согласно клинической классификации Б. З. Сиротина [2], различают начальный (долигурический, лихорадочный) период, олигурический, полиурический, восстановительный периоды.

Учитывая многообразие клинических проявлений заболевания, цикличность течения, сложность его патогенеза, определенный интерес представляет изменение характера иммунного ответа на разных стадиях инфекционного процесса, что и является основной целью данной работы. Этой теме посвящен ряд исследований последних лет [3, 4, 5], однако динамике иммунного ответа организма больного как на вирусного возбудителя, так и на те патологические изменения, которые происходят в организме под его воздействием, уделяется мало внимания.

Под наблюдением находились 54 больных ГЛПС, клинический диагноз у которых был верифицирован на основе эпидемиологических и серологических данных. Контрольная группа клинически здоровых людей включала 16 человек.

Кровь пациентов исследовалась методом проточной цитофлуориметрии. Фенотипирование лимфоцитов осуществлялось с определением  $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+CD56^+$ ,  $CD3^+CD25^{high}$ ,  $CD3^+CD4^+FoxP3^+$ ,  $CD3^+CD8^+FoxP3^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD3^+CD8^+NKG2D^+$ ,  $CD16^+CD56^+$ ,  $CD56^+NKG2D^+$  лимфоцитов. Исследования проводились на протяжении всего заболевания в соответствии с периодами ГЛПС. Продолжительность периодов имела индивидуальные колебания, но в среднем инкубационный период ГЛПС составлял 2–3 недели, продромальный период – 2–3 дня, лихорадочный период – 3–6 дней, олигурический период – с 3–6-го по 8–10-й день, полиурический период начинался с 9–13-го дня, период реконвалесценции продолжался в большинстве случаев от 3-х недель до 2 месяцев.

Было установлено, что в лихорадочный период отклонения иммунного статуса больных ГЛПС от контроля были минимальными и затрагивали только лимфоциты врожденного иммунитета – естественные киллеры (ЕК,  $CD16^+CD56^+$ ), причем не их количественный состав, а функциональную активность. Это проявлялось значительным ростом в крови относительного числа клеток, экспрессирующих активирующий лектиновый рецептор NKG2D ( $CD314$ ), – с 12,6% до 38,5% от общего числа ЕК ( $p=0,027$ ). Возрастало и число регуляторных Т-клеток ( $CD3^+FoxP3^+$ ) – примерно в 3 раза по сравнению с контролем ( $p=0,039$ ).

В олигурический период увеличивалась не только функциональная активность ЕК, но и их количество. Последний показатель возрастал в крови в 1,3 раза, а доля этих клеток, экспрессирующих рецептор NKG2D, поднималась до

49,4% ( $p<0,001$ ). В этот период отмечался достоверный рост числа В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ) с 10,5% до 13,6% ( $p=0,048$ ). Число Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) снижалось с 75% до 67,8% ( $p=0,033$ ), что может быть интерпретировано как процесс их активной миграции в основной орган поражения этого периода – почки. Интересно, что с этого периода число регуляторных Т-клеток ( $CD3^+FoxP3^+$ ), проявляющих супрессорную активность, возрастает уже в десятки раз.

В полиурический период активное участие в развитии адаптивного иммунного ответа начинают проявлять все категории Т-лимфоцитов. При этом общее число Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) остается на прежнем уровне, а основные субпопуляции этих клеток демонстрируют неоднозначную динамику: число Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ) падает с 45,4% до 34,3% ( $p=0,024$ ), а процент цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+$ ), наоборот, возрастает с 22,3% до 34,2% ( $p=0,048$ ). В этот период достоверно (в 2 раза) увеличивается содержание в крови еще одной категории Т-лимфоцитов – ЕКТ-лимфоцитов врожденного иммунитета, определяющих соотношение клеток гуморального и клеточного иммунного ответа. Судя по наблюдаемой динамике Т-клеток, свидетельствующей о преобладании цитотоксических Т-лимфоцитов, это равновесие сдвигается в пользу клеточного иммунного ответа. Число В-лимфоцитов и ЕК на этом этапе инфекционного процесса возвращается к исходным значениям, однако число ЕК, экспрессирующих активирующий рецептор, еще продолжает нарастать и достигает 54,7% ( $p<0,001$ ). Высокое содержание регуляторных Т-лимфоцитов остается на прежнем уровне ( $p<0,001$ ).

В период реконвалесценции из всех отмеченных сдвигов продолжает фиксироваться сниженное общее количество Т-лимфоцитов, высокий уровень ЕК, экспрессирующих активирующий рецептор NKG2D, и значительное количество регуляторных Т-клеток.

Таким образом, при ГЛПС вплоть до полиурического периода отмечается запаздывание развития адаптивного иммунного ответа клеточного типа – основного способа элиминации вирусных возбудителей, в то время как гуморальный иммунный ответ формируется раньше. На начальных этапах ГЛПС основные функции по элиминации хантавирусов берут на себя лимфоциты врожденного иммунитета – естественные киллеры. Такая динамика инфекционного процесса может быть связана с высоким содержанием в крови на протяжении всего заболева-

ния регуляторных Т-клеток с их способностью подавлять как функции лимфоцитов, так и воспалительные реакции, что в условиях системного воспаления при ГЛПС следует расценивать как защитную реакцию.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ткаченко Е. А., Дзагурова Т. К., Бернштейн А. Д., Коротина Н. А., Окулова Н. М., Мутных Е. С., Иванов А. П., Ишмухаметов А. А., Юничева Ю. В., Пиликова О. М., Морозов В. Г., Транквилевский Д. В., Городин В. Н., Бахтина В. А., Соцкова С. Е. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016, 15(3): 23–34. [Tkachenko E. A., Dzagurova T. K., Bernshtein A. D., Korotina N. A., Okulova N. M., Mutnih E. S., Ivanov A. P., Ishmukhametov A. A., Junicheva Yu. V., Pilikova O. M., Morozov V. G., Trankvilevskij D. V., Gorodin V. N., Bakhtina V. A., Sockova S. E. Hemorrhagic fever with renal syndrome (history, problems and prospects of the study). Epidemiology and vaccines. 2016, 15(3): 23–34].
2. Сиротин Б. З. Вопросы классификации геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Клиническая медицина. 1977, 55(2): 117–123. [Siro-tin B. Z. Questions the classification of hemorrhagic fever with renal syndrome. Clinical medicine. 1977, 55(2): 117–123].
3. Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. Front Cell Infect Microbiol. 2016; 6: 1–11.
4. Scholz S., Baharom F., Rankin G., Maleki K. T., Gupta S., Vangeti S., Pourazar J., Discacciati A., Hoijer J., Bottai M., Bjorkstrom N. K., Rasmuson J., Evander M., Blomberg A., Ljunggren H. G., Klingstrom J., Ahlm C., Smed-Sorensen A. Human hantavirus infection elicits pronounced redistribution of mononuclear phagocytes in peripheral blood and airways. PLoS Pathol. 2017, 13(6): e1006462.
5. Zheng X, Ye C, Zhao J, Bian P, Zhang Y, Jia Z. Alterations and clinical significance of exosome-containing innate immunity related lncRNAs in patients of hemorrhagic fever with renal syndrome. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2016, 32(11):1522–1526.

## IMMUNOPATOGENIC FEATURES OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN THE DYNAMICS OF THE INFECTIOUS PROCESS

© 2019 M. F. Ivanov<sup>1</sup>, A. V. Zhestkov<sup>1</sup>, A. A. Suzdalcev<sup>1</sup>,  
L. L. Popova<sup>1</sup>, I. P. Balmasova<sup>2,3\*</sup>

\*E-mail: iri.balm@mail.ru

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup>A. I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 28.03.2019

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute zoonotic viral infection, clinically manifested by a hemorrhagic syndrome and acute renal failure. The aim of the work was to study the dynamics of lymphocytes of innate and adaptive immune response in patients with HFRS during feverish, oliguric, polyuric periods and in convalescence. There were some features of the immunopathogenesis of HFRS: a high content in blood of regulatory T-lymphocytes, the prevalence in the initial stages of the disease reaction of natural killer cells, the delay of the development of adaptive cellular immune response involving cytotoxic T-lymphocytes.

*Key words:* HFRS, T-lymphocytes, natural killer cells

#### Authors:

**Ivanov M. F.**, PhD, associate professor of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology of Samara State Medical University, Samara, Russia;

**Zhestkov A. V.**, MD, professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology of Samara State Medical University, Samara, Russia;

**Suzdalcev A. A.**, MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Samara State Medical University, Samara, Russia;

**Popova L. L.**, MD, Professor of the Department of infectious diseases and Epidemiology of Samara State Medical University, Samara, Russia;

**Balmasova I. P.**, MD, Professor, Head of the Laboratory of the Pathogenesis and Treatment of Infectious Diseases of A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; Professor of Allergology and Immunology Department of Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. **E-mail:** iri.balm@mail.ru