



ЗНАЧЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО И АБСОЛЮТНОГО СОДЕРЖАНИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНОГО И БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА У ДЕТЕЙ

А.А. Жирков, Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, Г.Ф. Железникова

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Significance of relative and absolute content of blood lymphocyte subpopulations for differential diagnosis of viral and bacterial meningitis in children

A.A. Zhirkov, L.A. Alekseeva, T.V. Bessonova, G.F. Zheleznikova

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Поиск маркеров ранней этиологической верификации менингитов является актуальной задачей клинической лабораторной диагностики.

Цель: определить значение относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови для ранней дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных менингитов у детей.

Материалы и методы: проведено клинико-лабораторное обследование 61 ребенка, из которых 37 перенесли вирусный менингит, 24 — бактериальный гнойный менингит. 15 практически здоровых детей составили контрольную группу. Проведена оценка относительного и абсолютного содержания основных (Т-лимфоциты: Т-хелперы (Th), цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), NK, В-клетки) и малых субпопуляций (NKT, DNT- и DPT-лимфоциты, CD3⁺CD8^{br}, CD3⁺CD8^{dim}, CD3⁺CD8⁺NK) лимфоцитов методом проточной цитометрии. Проведен статистический анализ данных.

Результаты: в остром периоде бактериального гнойного менингита выявлено снижение по сравнению с контрольной группой относительного и абсолютного содержания всех исследованных субпопуляций, за исключением В-лимфоцитов, количество которых было увеличено. При вирусном менингите по сравнению с контролем абсолютное содержание всех субпопуляций было снижено, относительное содержание не имело достоверных отличий, за исключением увеличения относительного содержания В-лимфоцитов. Расчёт диагностической чувствительности и специфичности выявил эффективность определения как относительного, так и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов для дифференциальной диагностики вирусной или бактериальной природы менингита. Максимально высокой диагностической эффективностью (площадь под ROC-кривой (AUC) в пределах от 0,9 до 1) имело определение в крови В-лимфоцитов, NKT, CD3⁺CD8^{dim}.

Заключение: оценка относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови является эффективным инструментом лабораторной дифференциальной диагностики менингитов вирусной и бактериальной природы и может быть использовано в ка-

Abstract

The search for markers of early etiological verification of meningitis is an urgent task for clinical laboratory diagnostics.

Objective of the study is to determine the significance of relative and absolute content of blood lymphocyte subpopulations for early differential diagnosis of viral and bacterial meningitis in children.

Materials and methods. There was performed a clinical and laboratory examination of 61 children, 37 of them were diagnosed with viral meningitis, and 24 ones — with bacterial purulent meningitis. The control group included 15 healthy children. The relative and absolute content of the main subpopulations (T-lymphocytes: T-helpers (Th), cytotoxic T-lymphocytes (CTL), NK, B-cells) and small subpopulations (NKT, DNT- and DPT-lymphocytes, CD3⁺CD8^{br}, CD3⁺CD8^{dim}, CD3⁺CD8⁺NK) of lymphocytes was assessed by flow cytometry. Statistical analysis of the data was carried out.

Results. The decrease of relative and absolute content of all studied subpopulations was identified during an acute period of bacterial purulent meningitis, in comparison with the control group, with the exception of B-lymphocytes, the number of them was increased. Absolute content of all subpopulations was reduced in case of viral meningitis compared with the control group, the relative content did not have any significant differences, with the exception of an increase in the relative content of B-lymphocytes. Calculation of diagnostic sensitivity and specificity revealed the effectiveness of identification of both relative and absolute content of lymphocyte subpopulations for differential diagnosis of viral or bacterial meningitis. Identification of B-lymphocytes, NKT, CD3⁺CD8^{dim} in the blood had the highest diagnostic efficiency (area under the ROC curve (AUC) ranging from 0,9 to 1).

Conclusion. Assessment of relative and absolute content of blood lymphocyte subpopulations is an effective tool for laboratory differential diagnosis of viral and bacterial meningitis and can be used as an early differential diagnostic criterion, especially in case of impossibility to analyze the composition of cerebrospinal fluid.

честве раннего дифференциально-диагностического критерия, особенно в случае невозможности исследования состава цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: субпопуляции лимфоцитов, кровь, проточная цитометрия, вирусный менингит, бактериальный гнойный менингит, дети.

Введение

Инфекционные заболевания центральной нервной системы, включая вирусные и бактериальные менингиты, остаются серьёзной проблемой в связи с тяжестью течения, высоким риском летальных исходов, возможностью формирования неврологического дефицита в резидуальном периоде, а также низкой верификацией возбудителя [1–3]. Диагностика менингитов основывается прежде всего на результатах исследования цереброспинальной жидкости (общий белок, цитоз с дифференциацией на моно- и полинуклеары), однако в ряде случаев имеются противопоказания к проведению люмбальной пункции. В современной литературе обсуждается необходимость расширения критериев ранней диагностики заболеваний ЦНС путем более детальной оценки клеточного состава крови и поиска новых диагностических маркеров [4]. В развитии адаптивного иммунного ответа центральную роль играют лимфоциты. В клинической лабораторной диагностике анализ показателей клеточного иммунитета включает оценку как относительного, так и абсолютного содержания лимфоцитов и их субпопуляций, однако сведения о возможностях их использования для дифференциальной диагностики менингитов вирусной или бактериальной природы единичны [4–6].

Цель исследования — определить значение относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального менингита у детей.

Материалы и методы исследования

Исследовано относительное и абсолютное содержание субпопуляций лимфоцитов крови в остром периоде заболевания в группах детей с верифицированным диагнозом вирусного и бактериального менингита, проведенном с использованием стандартных микробиологических и вирусологических методов. В группу с бактериальным гнойным менингитом (БГМ) включены 24 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, среди которых у 66,7% ($n = 16$) установлен менингококковый менингит (возбудитель *Neisseria meningitidis*), у 5 (20,8%) — гемофильный менингит (возбудитель *Haemophilus influenzae*), у 3 (12,5%) — пнев-

Key words: lymphocyte subpopulations, blood, flow cytometry, viral meningitis, bacterial purulent meningitis, children.

мококковый менингит (возбудитель *Streptococcus pneumoniae*). 37 переносили вирусный менингит (ВМ) энтеровирусной этиологии — 100% ($n = 37$). В контрольную группу вошли 15 практически здоровых детей.

Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Beckton Dickinson, BD) с использованием программы MultiSET (BD) в автоматическом режиме и тест-системы BD MultiTEST IMK Kit (cat. № 350503). Выделение основных и малых субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+T$ -клетки, $CD3^+CD4^+T$ -хелперы (Th), $CD3^+CD8^+$ цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), $CD3^+CD4^+CD8^-(DN)$, $CD3^+CD4^+CD8^+(DP)$, $CD3^+CD8^{br}$, $CD3^+CD8^{dim}$, $CD3^+CD16^+CD56^+(NKT)$, $CD3^+CD8^+NK$, $CD3^+CD16^+56^+NK$, $CD3^+CD19^+B$ -клетки) с расчетом их относительного содержания проведено с помощью программного обеспечения FlowJo, согласно разработанному ранее алгоритму [7]. Для расчета абсолютного содержания субпопуляций использованы данные абсолютного содержания пула лимфоцитов в клиническом анализе крови, выполненном на анализаторе Sysmex XP-300 (Япония).

Статистическая обработка данных проведена с использованием стандартной программы GraphPad Prism 5. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха ($Me[Q_{25} - Q_{75}]$). Для оценки достоверности различий выборок использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки эффективности применения субпопуляций лимфоцитов в качестве маркеров дифференциальной диагностики менингита использовали ROC-анализ с оценкой чувствительности, специфичности и показателя AUC (Area Under Curve).

Результаты исследования

Анализ относительного содержания субпопуляционного состава лимфоцитов крови показал, что при ВМ в сравнении с контрольной группой достоверно увеличено содержание только В-лимфоцитов. При этом абсолютное содержание всех исследованных субпопуляций при ВМ в остром периоде снижено, в максимальной степени субпопуляций Т-клеточного звена (табл. 1). При БГМ в крови в сравнении с контрольными значениями снижено как относительное, так и абсолютное содержание

Таблица 1

Относительное и абсолютное содержание лимфоцитов крови детей с вирусным и бактериальным гнойным менингитом в остром периоде (Ме [Q₂₅ – Q₇₅])

Субпопуляции и лимфоцитов	Контрольная группа N = 15		Вирусный менингит N = 37		Бактериальный гнойный менингит N = 24	
	Относительное содержание, %	Абсолютное содержание, *10 ⁹ /л	Относительное содержание, %	Абсолютное содержание, *10 ⁹ /л	Относительное содержание, %	Абсолютное содержание, *10 ⁹ /л
T-cells	72,5 [66,0 – 79,8]	2,157 [2,018 – 2,587]	70,0 [63,3 – 74,8]	1,306 [0,942 – 1,616] *	50,7 [43,7 – 61,8] *, **	0,955 [0,695 – 1,876] *
Th	35,6 [32,0 – 52,9]	1,231 [0,997 – 1,309]	38,0 [33,2 – 42,4]	0,704 [0,517 – 0,944] *	30,9 [25,4 – 37,7] *, **	0,622 [0,383 – 1,083] *
CTL	27,8 [21,6 – 34,4]	0,787 [0,623 – 1,161]	24,4 [21,2 – 27,8]	0,453 [0,331 – 0,563] *	16,0 [11,7 – 23,2] *, **	0,338 [0,197 – 0,537] *
NK	9,0 [6,0 – 13,8]	0,317 [0,159 – 0,441]	8,3 [5,6 – 15,1]	0,179 [0,106 – 0,235] *	3,1 [1,8 – 5,4] *, **	0,061 [0,031 – 0,109] *, **
B-cells	14,6 [13,3 – 19,9]	0,452 [0,356 – 0,710]	19,0 [15,8 – 21,6] *	0,352 [0,251 – 0,455] *	43,8 [29,1 – 52,4] *, **	0,857 [0,526 – 1,308] *, **
CD3 ⁺ CD8 ⁺	4,4 [2,1 – 6,7]	0,152 [0,067 – 0,223]	2,4 [1,9 – 6,2]	0,050 [0,037 – 0,086] *	1,4 [0,8 – 1,9] *, **	0,029 [0,019 – 0,039] *, **
NK	2,5 [1,6 – 4,6]	0,075 [0,046 – 0,148]	2,7 [1,8 – 3,6]	0,050 [0,031 – 0,074] *	0,4 [0,2 – 1,3] *, **	0,009 [0,006 – 0,027] *, **
NKT	5,1 [4,0 – 6,3]	0,146 [0,119 – 0,202]	4,7 [3,7 – 6,6]	0,106 [0,057 – 0,142] *	2,1 [1,3 – 4,6] *, **	0,050 [0,030 – 0,078] *, **
DN	0,8 [0,6 – 1,2]	0,026 [0,021 – 0,040]	0,6 [0,5 – 1,0]	0,014 [0,009 – 0,019] *	0,5 [0,3 – 0,8]	0,009 [0,005 – 0,021] *
DP	25,2 [19,1 – 31,6]	0,727 [0,579 – 1,109]	21,3 [18,8 – 23,1]	0,385 [0,292 – 0,497] *	15,0 [10,5 – 22,0] *, **	0,330 [0,190 – 0,502] *
CD3 ⁺ CD8 ^{br}	3,3 [2,6 – 4,6]	0,106 [0,073 – 0,135]	4,1 [3,2 – 5,6]	0,086 [0,052 – 0,107] *	1,6 [1,1 – 2,3] *, **	0,035 [0,019 – 0,046] *, **
CD3 ⁺ CD8 ^{dim}						

* – отличие от контрольной группы (относительного и абсолютного содержания);

** – отличие от вирусного менингита (относительного и абсолютного содержания).

Уровень достоверности $p < 0,05$.

всех основных и малых субпопуляций, тогда как количество В-лимфоцитов увеличено почти в 2 раза (см. табл. 1). Снижение абсолютного содержания большинства субпопуляций лимфоцитов как при вирусном, так и при бактериальном менингитах в сравнении с показателями нормы связано, очевидно, с миграцией иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления (менингеальные оболочки мозга, цереброспинальная жидкость).

Сопоставление субпопуляционного состава лимфоцитов (ССЛ) крови при БГМ и ВМ в целом выявило общие закономерности изменений относительного и абсолютного их содержания – уровень большинства субпопуляций при БГМ был ниже по сравнению с ВМ, а В-лимфоцитов выше (см. табл. 1).

С использованием ROC-анализа проведено сопоставление чувствительности и специфичности для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального менингита у детей относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови при различных точках отсечения (табл. 2).

Таблица 2

Показатели чувствительности и специфичности относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови пациентов с вирусным и бактериальным менингитом в остром периоде заболевания

Субпопуляции лимфоцитов	Cutoff	Specificity (%)	Sensitivity (%)	AUC
<i>Относительное содержание (%)</i>				
T-cells	<58,0	70,8	91,7	0,85
CTL	<19,0	66,7	88,9	0,80
NK	<5,9	83,3	75,0	0,83
B-cells	>24,9	87,5	86,1	0,92
CD3 ⁺ CD8 ⁺ NK	<2,0	79,2	75,0	0,80
NKT	<0,9	70,8	97,2	0,87
DN	<2,8	66,7	91,7	0,79
CD3 ⁺ CD8 ^{dim}	<2,5	83,3	97,2	0,94
<i>Абсолютное содержание (*10⁹/л)</i>				
B-cells	>0,492	79,2	83,3	0,83
NK	<0,121	83,3	72,2	0,82

Окончание таблицы 2

Субпопуляции лимфоцитов	Cutoff	Specificity (%)	Sensitivity (%)	AUC
NKT	<0,036	91,7	72,2	0,91
CD3 ⁺ CD8 ^{dim}	<0,051	83,3	80,6	0,87
CD3 ⁻ CD8 ⁺ NK	<0,036	75,0	80,6	0,80
DN	<0,068	75,0	69,4	0,76

Все представленные показатели в сравниваемых группах достоверно различаются. AUC — площадь под кривой, Cutoff — отсечка, Specificity — специфичность, Sensitivity — чувствительность.

Установлено, что относительное содержание В-клеток выше 24,9% (AUC — 0,92), CD3⁺CD8^{dim} лимфоцитов ниже 2,5% (AUC — 0,94) и NKT ниже 0,9% (AUC — 0,87) с высокой чувствительностью и специфичностью указывают на бактериальную природу менингита. При анализе результатов исследования чувствительности и специфичности абсолютного содержания ССЛ крови установлено, что увеличение В-лимфоцитов свыше $0,492 \cdot 10^9/\text{л}$ (AUC — 0,83), снижение NKT менее $0,036 \cdot 10^9/\text{л}$ (AUC — 0,91) и CD3⁺CD8^{dim} менее $0,051 \cdot 10^9/\text{л}$ (AUC — 0,87) также указывают на бактериальную этиологию менингита и могут использоваться с дифференциально-диагностической целью, что наглядно демонстрируют ROC-кривые (рис.).

Обсуждение

Ранняя этиологическая диагностика менингитов имеет решающее значение для своевременного назначения этиотропной терапии, оказывающей влияние на течение и исход заболевания. Для верификации менингита определяющим является анализ цереброспинальной жидкости, однако проведение люмбальной пункции не всегда возможно по медицинским показаниям. Современные методы микробиологической и вирусологической верификации не всегда эффективны и требуют достаточно продолжительного времени, что обуславливает необходимость разработки дополнительных клиничко-лабораторных критериев.

В качестве таких критериев могут быть использованы реакции клеточного иммунитета. Известно, что для борьбы с экстраклеточными патогенами (большинство бактерий, грибы) возрастает активность В-лимфоцитов, ответственных за выработку антител, тогда как для борьбы с внутриклеточными паразитами (вирусы, некоторые бактерии) эффективен клеточно-опосредованный иммунитет, основную роль в котором играют Т-лимфоциты и НК. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов определяется общими иммунологическими реакциями на внедрение вирусного или бактериального возбудителя. Увеличение относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов,

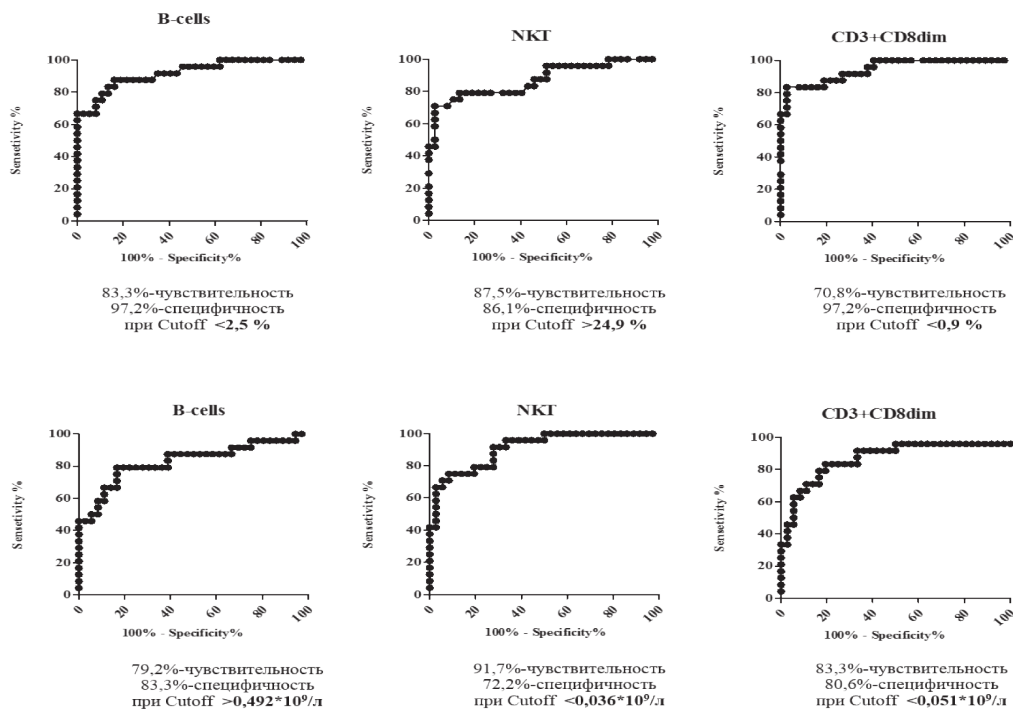


Рис. Показатели чувствительности (Sensitivity), специфичности (Spesificity) и точка осечки (Cutoff) относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови пациентов с вирусным и бактериальным менингитом в остром периоде заболевания (AUC выше 0,85): B-cells (В-лимфоциты), NKT — естественные Т-киллеры, CD3⁺CD8^{dim} — малая субпопуляция цитотоксических Т-лимфоцитов

синтезирующих нейтрализующие антитела, при БГМ свидетельствует о разворачивании системного гуморального иммунного ответа на бактериальную инфекцию с преимущественно экстраклеточным типом паразитирования (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza* и *Streptococcus pneumoniae*) [8]. Превазирование уровня CD3⁺CD8^{dim} при вирусной природе процесса может быть обусловлено способностью вируса воздействовать на дифференциацию CTL, тем самым ослабляя их функциональные свойства. Показано, что CD3⁺CD8^{dim} проявляют слабую цитотоксическую активность, имеют замедленную пролиферацию, нарушенную передачу сигналов Т-клеточного рецептора и экспрессируют отличный от CD3⁺CD8^{br} профиль цитокинов, что позволяет патогену уклоняться от эффективного клеточного иммунного ответа [9].

В настоящем исследовании показано, что иммунофенотипирование лимфоцитов крови с определением как относительного, так и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов может быть использовано для быстрого предварительного определения природы нейроинфекционного процесса у детей с подозрением на менингит. При этом относительное содержание отражает перераспределение субпопуляций, обладающих разными функциональными свойствами, и обусловлено особенностями патогенеза вирусного и бактериального процесса. Следует учитывать, что для расчёта абсолютного содержания необходимо предварительное проведение клинического анализа крови, что увеличивает время получения результата.

Заключение

Выявленные различия в содержании относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови при вирусном и бактериальном менингите у детей обусловлены спецификой иммунных реакций в ответ на внедрение возбудителя вирусной или бактериальной природы. Анализ чувствительности и специфичности относительного и абсолютного содержания ряда субпопуляций лимфоцитов крови, таких как В-клетки, NKT, CD3⁺CD8^{dim}, показал эффективность использования данных показателей для ранней дифференциальной диагностики природы инфекционного процесса, особенно в случае невозможности исследования состава цереброспинальной жидкости.

Литература

1. Жданов, К.В. Менингококковая инфекция: ранняя клиническая диагностика и неотложная помощь / К.В. Жданов [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2015. — Т. 336, №1. — С. 29–35. — <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26169005>
2. Лобзин, Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. — СПб.: Фолиант, 2006. — 128 с.
3. Оганесян, А.Н. Эффективность методов лабораторной диагностики гнойного бактериального менингита / А.Н. Оганесян [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2019. — Т. 64, № 2. — С. 117–121.
4. Алексеева, Л.А. Субпопуляции лимфоцитов и цитокины в крови и цереброспинальной жидкости при вирусных и бактериальных менингитах у детей / Л.А. Алексеева [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, № 1. — С. 33–44. — DOI: 10.15789/2220-7619-2016-1-33-44
5. Жирков, А.А. Основные и малые субпопуляции лимфоцитов крови и цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / А.А. Жирков [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т. 11, №1. — С. 111–122. — DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-1255
6. Ярец, Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы / Ю.И. Ярец, — Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020. — 38 с.
7. Жирков, А.А. Субпопуляционный состав лимфоцитов цереброспинальной жидкости детей с острой респираторной вирусной инфекцией, протекающей с синдромом менингизма / А.А. Жирков [и др.] // Медицинская иммунология. — 2019. — Т. 21, № 6. — С. 1033–1042. — DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1033-1042
8. Silva, M.T. Classical labeling of bacterial pathogens according to their lifestyle in the host: Inconsistencies and alternatives / M.T. Silva // Frontiers in Microbiology. — 2012. — Vol. 3. — P. 71. — <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00071>
9. Eller, M.A. Expansion of inefficient HIV-specific CD8⁺ T cells during acute infection / M.A. Eller, N. Goonetilleke, B. Tassaneetrithep et. al. // Journal of Virology. — 2016. — Vol. 90, № 8. — P. 4005–4016.

References

1. Zhdanov, K.V. Meningokokkovaya infekciya: rannaya klinicheskaya diagnostika i neotlozhnaya pomoshch' / K.V. Zhdanov, K.S. Ivanov, S.M. Zaharenko i dr. // Voenno-meditsinskij zhurnal. — 2015. — Vol. 336, №1. — P. 29-35. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26169005>
2. Lobzin, Yu.V. Meningity i encefality / Yu.V. Lobzin, V.V. Pilipenko, Yu.N. Gromyko. — SPb.: Foliant, 2006. — 128 s.
3. Oganessian, A.N. Effektivnost' metodov laboratornoj diagnostiki gnojnogo bakterial'nogo meningita / A.N. Oganessian, E.A. Voropaeva, A.A. Mel'nikova i dr. // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. — 2019. — Vol. 64, №2. — P. 117–121.
4. Alekseeva, L.A. Lymphocyte subsets and cytokines in blood and cerebrospinal fluid in children with viral and bacterial meningitis / L.A. Alekseeva, G.F. Zheleznikova, A.A. Zhirkov, N.V. Skripchenko, A.A. Vilnits, N.E. Monakhova, T.V. Bessonova // Russian Journal of Infection and Immunity. — 2016. — Vol. 6. — N. 1. — P. 33-44. doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-33-44
5. Zhirkov, A.A. Major and minor lymphocytes subpopulations in peripheral blood and cerebrospinal fluid of children with meningitis / A.A. Zhirkov, L.A. Alekseeva, G.F. Zheleznikova, N.V. Skripchenko, N.E. Monakhova, T.V. Bessonova // Russian Journal of Infection and Immunity. — 2021. — Vol. 11, №. 1. — P. 111-122. DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-1255
6. Yarec, Yu.I. Interpretatsiya rezul'tatov immunogrammy / Yu.I. Yarec, — Gomel': GU «RNPC RMiECh», 2020. — 38 s.
7. Zhirkov, A.A. Subsets of cerebrospinal fluid lymphocytes in acute pediatric respiratory viral infection with meningeal syndrome / A.A. Zhirkov, L.A. Alekseeva, G.F. Zheleznikova, N.E. Monakhova, T.V. Bessonova // Medical Immunology (Russia). — 2019. — Vol. 21, №6. — P. 1033-1042. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1033-1042

8. Silva, M.T. Classical labeling of bacterial pathogens according to their lifestyle in the host: Inconsistencies and alternatives / M.T. Silva // *Frontiers in Microbiology*. — 2012. — Vol. 3. — 71. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00071>

9. Eller, M.A. Expansion of inefficient HIV-specific CD8+ T cells during acute infection / M.A. Eller, N. Goonetilleke, B. Tassaneetrithep et. al. // *Journal of Virology*. — 2016. — Vol. 90, № 8. — P. 4005–4016.

Авторский коллектив:

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Алексеева Лидия Аркадьевна — заведующий научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: bioximiya@mail.ru

Железникова Галина Фёдоровна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com