



УДК 616-022.7:578.825.13]-053.2-085:612.017.1

КРАМАРЕВ С.А.<sup>1</sup>, ВЫГОВСКАЯ О.В.<sup>1</sup>, ТАРАДИЙ Н.Н.<sup>2</sup><sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев<sup>2</sup>Международный центр астрономических и медико-экологических исследований НАНУ, г. Киев

## ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИПРОБИОТИКА НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ПРИ ЭПШТЕЙНА — БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

**Резюме.** В статье приведены результаты исследования иммунологического статуса у 185 детей, больных острой Эпштейна — Барр вирусной инфекцией в виде инфекционного мононуклеоза, в возрасте 6–18 лет и описаны результаты лечения этих детей с включением мультипробиотика. Детально проанализировано влияние мультипробиотика на выявленные изменения в иммунном статусе у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна — Барр вирусной этиологии.

**Ключевые слова:** Эпштейна — Барр вирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, иммунитет, дети, мультипробиотик, дифференцировочные маркеры, иммунокомпетентные клетки, CD.

Эпштейна — Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) является инфекционной болезнью иммунной системы с хронической персистенцией вируса. Вирус Эпштейна — Барр (ЭБВ) обладает тропизмом к различным клеткам, но основной мишенью для него являются В-лимфоциты и дендритные клетки, несущие на себе рецептор CD21 (или CR2-рецептор для C3d-компонента системы комплемента) [1–3]. Он может также поражать эпителий слизистой носо- и ротоглотки, протоков слюнных желез, шейки матки, желудочно-кишечного тракта, эндотелий сосудов, гладкомышечных клеток [4, 5]. Также есть сообщение о возможном инфицировании вирусом иммунокомпетентных клеток — Т-лимфоцитов (CD3), клеток естественных киллеров (NK-клетки — CD16), макрофагов, моноцитов, нейтрофилов [6, 7]. При ЭБВ-инфекции можно наблюдать иммунологический образ, присущий персистирующим инфекциям в целом.

Разные авторы описывают различные изменения со стороны всех звеньев иммунитета при ЭБВИ, очень часто даже противоречивые [8–10]. Так, G. Niedobitek et al. отмечают отсутствие достоверных изменений уровня В-лимфоцитов с фенотипом CD20+ у детей с инфекционным мононуклеозом (ИМ) разной степени тяжести по сравнению со здоровыми детьми и между собой [11]. В исследованиях Y. Kasahara, A. Yachie, S. Ohga et al. отмечалось повышение концентрации В-клеток CD21+

в первые 3 недели болезни у детей с более тяжелым течением ИМ [4, 12]. Об увеличении количества В-лимфоцитов (с фенотипом CD72+) в эти же сроки говорится и в других работах [5, 13]. В литературе есть данные о снижении содержания в периферической крови клеток с фенотипом CD19+ (В-лимфоциты) и CD19+CD23+ (зрелые В-лимфоциты) в острую фазу ИМ и в периоде ранней реконвалесценции, причем степень выраженности этого уменьшения и его продолжительность прямо коррелировали с тяжестью заболевания [14]. При острой ЭБВ-инфекции также происходят значительные изменения со стороны Т-клеточного иммунитета, проявляющиеся нарушениями в содержании и уровне функциональной активности Т-лимфоцитов. Эти изменения, по данным разных авторов, также носят разнонаправленный характер [1, 8, 14]. Так, в работах L.S. Zidovec et al., В.В. Новицкого и соавт. указывается на повышение при острой ЭБВИ относительного и/или абсолютного уровня Т-лимфоцитов (CD3+-клеток) [15, 16]. Другие исследователи отмечают некоторое снижение содержания клеток с данным фенотипом в острый период ИМ [5, 13]. Изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в доступной нам литературе также описываются по-разному. Повышенное содержание (или тенденция

© Крамарев С.А., Выговская О.В., Тарадий Н.Н., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

к повышению содержания) CD4+-клеток в острый период ИМ и в период ранней реконвалесценции показано в работах Y. Kasahara et al., G. Niedobitek et al., L. Quintanilla-Martinez et al. [11, 12, 17]. В исследованиях D.H. Stawford, B.A. Кельцева и соавт., В.В. Новицкого и соавт. обнаружено, что уровень этих клеток при остром ИМ не изменяется или снижается [10, 14, 16]. В отношении содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD8+ данные различных исследователей также противоречивы. Большинство авторов указывает на повышение уровня этих клеток в острую фазу ИМ [10, 13, 14, 16]. При этом отмечается увеличение содержания активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD8+CD38+ и CD8+HLA-DR+ [14, 16]. Причем если инфекция переходит в хроническую форму, маркеры активности CD8+-клеток сохраняются и через 4 месяца от начала острой ЭБВ-инфекции [18]. Однако существуют работы, в которых отмечается тенденция к уменьшению содержания CD8+-клеток при острой ЭБВ-инфекции или зависимость этого показателя от тяжести заболевания: при легкой форме ИМ уровень CD8+-клеток повышен, а при тяжелой — снижен [4, 12]. Разбалансированность в работе клеточного иммунитета проявляется также повышением в крови клеток-предшественников кортикальных тимоцитов (CD3+CD4+CD8+) в острую фазу ИМ, различным соотношением среди Т-лимфоцитов клеток с фенотипом CD45RO+ (клетки памяти) и CD45RA+ (зрелые неиммунные, или «наивные», лимфоциты) [5, 10]. Популяция больших незрелых тимоцитов (с фенотипом CD3+CD4+CD8+) экспрессирует рецептор CD21+. Очевидно, это способствует инфицированию этих клеток вирусом и объясняет способность ЭБВ поражать Т-лимфоциты на ранних этапах Т-лимфопоэза, еще в тимусе [13]. По содержанию еще одних эффекторных клеток — естественных киллеров, или НК-клеток (CD16+), также существуют противоречивые данные. В некоторых исследованиях указывается на повышение (абсолютное и/или относительное) уровня этих клеток в острый период ИМ [5, 13, 17]. Другие авторы констатировали снижение содержания НК-клеток в тот же период заболевания, причем более выраженное при тяжелом течении ИМ [4, 12].

ЭБВ модулирует как функционирование системы естественной цитотоксичности, так и иммуногенез, что может помогать вирусу избегать действия защитных факторов организма человека.

С учетом всего вышеизложенного **целью нашего исследования** было изучить состояние Т- и В-клеточного иммунитета у больных с острой ЭБВ-инфекцией и провести коррекцию выявленных изменений путем использования мультипробиотика, который представляет собой симбиотическую ассоциацию бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium* и *Lactococcus*. В зависимости от вида мультипробиотик содержит от 14 до 25 штаммов пробиотических бактерий в концентрации от  $10^9$  до  $10^{13}$  живых клеток в одной дозе препарата [19].

## Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 185 детей, больных инфекционным мононуклеозом ЭБВ-этиологии, в возрасте 6–18 лет, проходивших лечение в городской детской клинической инфекционной больнице г. Киева в течение последних семи лет. Диагноз устанавливался на основании типичной клинической картины заболевания. В план обследования входило определение специфических антител к ЭБВ — иммуноглобулинов классов М и G к капсидному антигену (VCA), IgG к раннему антигену (EA), IgG к ядерному антигену (EBNA) методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови с использованием диагностической иммуноферментной системы «Вектор-Бест», Россия. Полимеразная цепная реакция использовалась для обнаружения ДНК ЭБВ в крови и слюне («Вектор-Бест», Россия).

Исследование экспрессии дифференцировочных маркеров CD проводилось в лаборатории иммунологии Международного центра астрономических и медико-экологических исследований Национальной академии наук Украины (заведующая лабораторией иммунологии — Тарадий Н.Н., к.м.н.) и включало изучение экспрессии антигенов: CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (супрессорно-цитотоксическая субпопуляция, цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ)), CD7+ (Т-лимфоциты, FcγR-маркер), CD16+ (естественные киллеры, или НК-клетки), CD20+ (В-лимфоциты), CD22+ (В-лимфоциты), CD25+ (IL-2R), Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецептор к интерлейкину-2 (IL-2), CD45RA+ (зрелые неиммунные, или «наивные», лимфоциты), CD95+ (Fas/Apo, маркер апоптоза). Состояние Т- и В-клеточного звена иммунитета определяли в остром периоде болезни.

Референтные значения (n = 15) исследовали в группе сравнения, в которую вошло 15 практически здоровых детей в возрасте от 6 до 18 лет. При отборе детей в эту группу учитывали анамнестические данные: отсутствие на протяжении последних трех месяцев любых заболеваний, вакцинации и инъекции биологически активных препаратов. В разработку не включались дети с признаками гипогаммаглобулинемии, проявлениями аллергических и хронических заболеваний.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием современных методов медицинской статистики. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью MS Excel 2007 [20].

## Результаты исследования и их обсуждение

При иммунологическом обследовании детей с ЭБВ-инфекцией отмечались изменения как в Т-, так и в В-клеточном звеньях иммунитета. Состояние Т-клеточного звена иммунитета характеризовалось у детей с острым течением ЭБВ-инфекции значительным дисбалансом, признаками актива-

ции противовирусных механизмов защиты и признаками нарушения регуляции иммунной системы (рис. 1).

Достоверно, по сравнению с группой сравнения, повышен общий уровень лимфоцитов за счет относительного и абсолютного увеличения содержания Т- и В-лимфоцитов. Повышенный уровень экспансии CD3<sup>+</sup>-клеток (Т-лимфоциты) отмечается в первую очередь за счет увеличения экспрессии дифференцировочных маркеров CD95<sup>+</sup> (Fas-лиганд), CD45RA<sup>+</sup> (зрелые неиммунные, или «наивные», лимфоциты), CD25<sup>+</sup> (IL-2R), CD4<sup>+</sup>-клеток (Т-хелперы) и Т-лимфоцитов CD7<sup>+</sup> (FcyR-маркер) ( $p < 0,05$ ). Со стороны экспрессии дифференцировочных маркеров клеток, вносящих основной вклад в противовирусную защиту организма от ЭБВ — CD8<sup>+</sup>-клеток (ЦТЛ) и CD16<sup>+</sup>-клеток (NK-клетки), имеет место следующая ситуация: уровень экспрессии CD16<sup>+</sup>-клеток повышен ( $p < 0,01$ ), а уровень экспрессии цитотоксических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup> снижен ( $p < 0,05$ ). Показатели В-клеточного иммунитета при острой ЭБВИ также изменяются и характеризуются повышением уровня экспрессии дифференцировочных маркеров В-лимфоцитов — CD20<sup>+</sup> и CD22<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у обследованных нами детей с острой ЭБВ-инфекцией мы наблюдали изменения со стороны экспрессии дифференцировочных маркеров, характеризующих состояние Т- и В-клеточного иммунитета, которые мы расцениваем как проявления иммунной дисфункции, по Т-клеточному типу и проявления выраженной активации противовирусной защиты — больше по В-клеточному типу.

Повышение численности лимфоцитов в периферической крови при острой ЭБВ-инфекции происходит как за счет экспансии клеток костномозгового происхождения — NK-клеток CD16, В-лимфоцитов CD20 и CD22, так и за счет повышения уровня экспрессии дифференцировочных маркеров Т-лимфоцитов (CD3-клетки). Через CD7 (FcyR)-маркер осуществляется повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция, перекрестное реагирование с CD25 (IL-2R), CD71, CD54, HLA-DR, стимуляция секреции интерферона (ИФН- $\gamma$ ), повышается цитотоксическая активность NK-клеток, инициируется пролиферация NK-клеток и опосредуется адгезия к фибронектину. При острой ЭБВ-инфекции происходит значительное повышение экспрессии маркера апоптоза (CD95/Fas) Fas-лиганда, который связывается с Fas-рецептором на активированных Т-лимфоцитах и запускает тем самым апоптоз последних. Уровень экспрессии дифференцировочных маркеров стимулированных лимфоцитов — CD45RA и высокоаффинного рецептора IL-2 CD25 (IL-2R) отражает интенсивность иммунного ответа: повышение количества этих клеток соответствует высокой активности иммунного ответа, что соответствует острой фазе инфекционного процесса и выраженному инфекционному воспалению [1].

При острой ЭБВ-инфекции за счет выраженной антигенной нагрузки происходит активация антиген-специфических и антиген-неспецифических механизмов иммунитета, связанных с естественными киллерами и В-клетками. Антиген-неспецифический механизм иммунитета является, с одной стороны, малоэффективным для элиминации ЭБВ-антигенов, с другой стороны, является основой формирования аутоиммунных реакций и лимфопролиферативных заболеваний в отдаленном катамнезе, после перенесенной острой ЭБВ-инфекции [2, 8]. Значимость экспрессии дифференцировочных маркеров естественных киллеров (CD16-клетки) объясняется тем, что эти клетки занимают важнейшее место в противоинойфекционной и противоопухолевой защите и тесно связаны с аутоиммунными цитотоксическими и лимфопролиферативными процессами [4, 12]. CD16-клетки относят иммунокомпетентные клетки (ИКК) не к рециркулирующим между кровью и лимфой клеткам, а к циркулирующим только в крови, которые могут додифференцироваться в зрелые формы при циркуляции в кровяном русле. Кроме рецепторов для цитокинов, на мембране естественных киллеров размещаются рецепторы для антигенов МНС-1 и рецептор для Fc-концов — IgG-FcyRIIIa (CD16) — единственный из ингибиторных, работающий с растворимыми лигандами. Естественные киллеры CD16 участвуют в распознавании антигенов непептидной природы в комплексе с молекулами CD1, вырабатывают интерлейкин-4 (IL-4) и через стимуляцию дифференцировки Th0 в Th2 активируют гуморальный иммунный ответ; они также экспрессируют большое количество Fas-лиганда (CD95), который связывается с Fas-рецептором на активированных Т-лимфоцитах и запускает апоптоз этих клеток [4, 12]. Увеличение уровня экспрессии дифференцировочных маркеров В-лимфоцитов при острой ЭБВ-инфекции, с одной стороны, может быть компенсаторным, с другой — может свидетельствовать о том, что активной элиминации ЭБВ-инфицированных (ЭБВ<sup>+</sup>) В-лимфоцитов не происходит (может быть, за счет снижения уровня экспрессии дифференцировочного маркера ЦТЛ (CD8-клетки)).

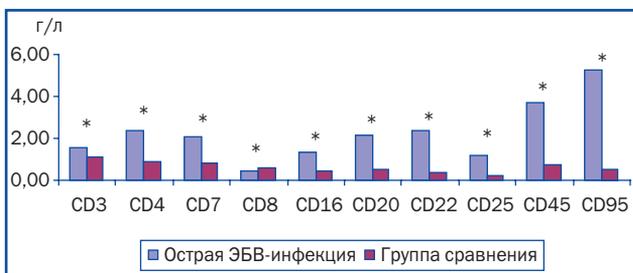
Из изученных показателей Т- и В-клеточного иммунитета, с нашей точки зрения, *предикторами перехода острой ЭБВ-инфекции в хроническую форму* выступают: уровень экспрессии Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, естественных киллеров CD16<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> (Fas-лиганд, маркер апоптоза), В-лимфоцитов CD20<sup>+</sup> и CD22<sup>+</sup>. Именно уровень экспрессии дифференцировочных маркеров этих клеток в остром периоде и в динамике болезни свидетельствует о переходе острой инфекции в хроническую.

В связи с тем, что у всех обследуемых пациентов с острой ЭБВ-инфекцией были выявлены изменения со стороны экспрессии всех исследуемых дифференцировочных маркеров Т- и В-клеточного иммунитета, **с целью коррекции выявленных нарушений** дети, участвующие в исследовании, получали

мультипробиотик по 1 пакету 1 раз в день в течение 1 месяца. Все дети получали базисную терапию, которая включала антибактериальные, антигистаминные препараты, энтеросорбенты, симптоматическую и местную терапию, при необходимости — дезинтоксикационную инфузионную терапию с включением глюкозо-солевых растворов. Параметры иммунитета у детей исследовали через 1 месяц от начала терапии.

Мы провели оценку влияния разработанной схемы терапии у детей с включением мультипробиотика на иммунологические показатели с помощью метода однофакторного дисперсионного анализа и получили данные, представленные на рис. 2.

Через 1 месяц от начала терапии у детей с острой ЭБВ-инфекцией отмечали, что уровень экспрессии CD4+Т-лимфоцитов-хелперов, CD8+Т-лимфоцитов (ЦТЛ), CD7+Т-лимфоцитов (FcγR-маркер), дифференцировочных маркеров активированных лимфоцитов — CD25+ (IL-2R), CD45RA+ (зрелые неиммунные лимфоциты) и CD95+ (Fas-лиганд, маркер апоптоза) приблизился к показателям у детей из группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Уровень экспрессии дифференцировочных маркеров остальных ИКК — CD3+лимфоцитов (общий пул лимфоцитов за счет как Т-, так и В-лимфоцитов), CD16+клеток (NK-клетки — естественные киллеры), В-лимфоцитов CD20+ и CD22+ — оставался повышенным по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). В динамике заболевания на фоне проведенной терапии с включением мультипробиотика у наших пациентов регистрировали следующие изменения: уровень экспрессии дифференцировочного маркера CD3+лимфоцитов, отображающий общее количество Т- и В-лимфоцитов, сохранялся повышенным и составил  $1,58 \pm 0,08$  г/л по сравнению с аналогичным показателем при поступлении —  $1,53 \pm 0,05$  г/л ( $p > 0,05$ ). Уровень экспрессии дифференцировочных маркеров основных клеток, принимающих участие в противовирусной защите, — CD4+Т-лимфоцитов-хелперов, CD7+Т-лимфоцитов (FcγR-маркер), соответствующий выраженной воспалительной реакции как со стороны иммунной системы, так и со стороны всего орга-



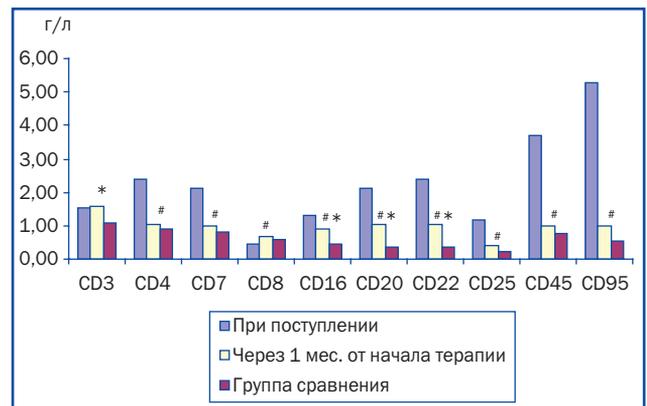
**Рисунок 1. Экспрессия дифференцировочных маркеров ИКК у детей, больных острой ЭБВ-инфекцией**

Примечания: \* — достоверность разницы изучаемых показателей у детей с острой ЭБВ-инфекцией по сравнению с группой сравнения (с референтными значениями).

низма, снижался в 2 раза по сравнению с этими же показателями при поступлении ( $p < 0,05$ ). Уровень экспрессии цитотоксических Т-лимфоцитов — CD8+Т-лимфоцитов в динамике на фоне терапии повысился и достиг показателя  $0,68 \pm 0,06$  г/л по сравнению с уровнем при поступлении —  $0,43 \pm 0,03$  г/л ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Уровень экспрессии дифференцировочных маркеров В-лимфоцитов CD20+ и CD22+ на фоне проведенной терапии снизился в 2 раза по сравнению с аналогичным уровнем при госпитализации ( $p < 0,05$ ). Уровень экспрессии натуральных киллеров, принимающих активное участие в противовирусной защите и являющихся предиктором перехода острой ЭБВ-инфекции в хроническую, у исследуемых детей также снизился в 2 раза ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Уровень экспрессии дифференцировочных маркеров активированных ИКК снизился: CD25+лимфоцитов (IL-2R) — в 3 раза, CD45RA+лимфоцитов (зрелые неиммунные лимфоциты) — в 4 раза и CD95+лимфоцитов (Fas-лиганд, маркер апоптоза) — в 5 раз сравнительно с показателем при поступлении в клинику ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у детей с острой ЭБВ-инфекцией на фоне назначенной терапии с включением мультипробиотика в динамике заболевания измененные показатели Т- и В-клеточного иммунитета имели выраженную позитивную динамику, свидетельствующую о ликвидации выраженной воспалительной реакции со стороны всего организма и соответствующую клиническому выздоровлению, отсутствию затяжного инфекционного процесса, отсутствию угрозы перехода в хроническую ЭБВИ.

Остановимся более детально на динамике уровня экспрессии дифференцировочных маркеров ИКК, выступающих предикторами перехо-



**Рисунок 2. Экспрессия дифференцировочных маркеров ИКК у детей, больных острой ЭБВ-инфекцией, при поступлении и через 1 месяц от начала терапии**

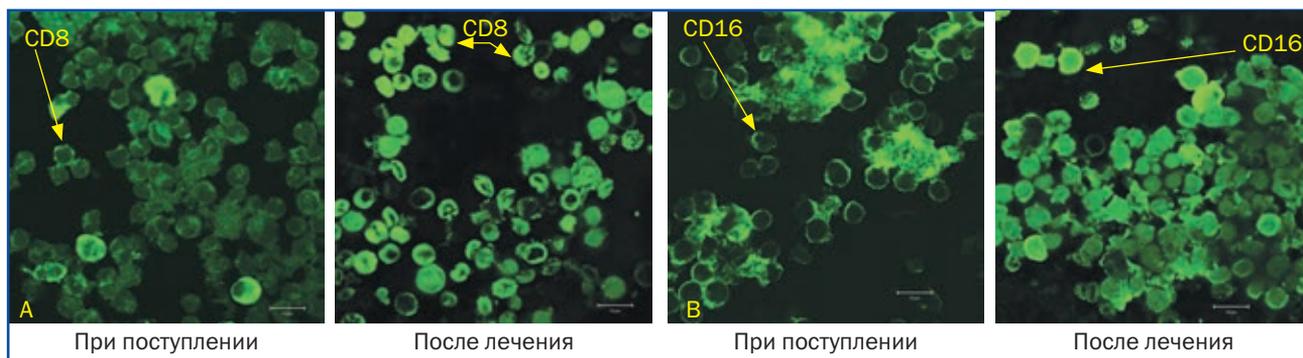
Примечания: \* — достоверность разницы изучаемых показателей у детей с острой ЭБВ-инфекцией через 1 месяц от начала лечения по сравнению с группой сравнения (с референтными значениями); # — достоверность разницы изучаемых показателей у детей с острой ЭБВ-инфекцией через 1 месяц от начала лечения по сравнению с показателями при поступлении.

да *острой ЭБВ-инфекции в хроническую форму*, — CD8+ -Т-лимфоцитов, естественных киллеров CD16+, CD95+ (Fas-лиганд, маркер апоптоза), В-лимфоцитов CD20+ и CD22+. Уровень экспрессии цитолитических CD8+ -Т-лимфоцитов при поступлении в стационар был снижен ( $0,53 \pm 0,03$  г/л) по сравнению с показателем у детей из группы сравнения ( $p < 0,05$ ) (рис. 3А). В динамике заболевания на фоне проведенной терапии их уровень повысился ( $0,68 \pm 0,06$  г/л) и достиг значения аналогичного показателя у детей из группы сравнения ( $p > 0,05$ ) (рис. 3А). Уровень экспрессии CD16+ -естественных киллеров у детей с *острой ЭБВ-инфекцией* при поступлении в стационар был повышен в 3 раза ( $1,32 \pm 0,07$  г/л) по сравнению с показателем в группе сравнения ( $0,45 \pm 0,02$  г/л) ( $p < 0,01$ ) (рис. 3Б). На фоне лечения этот показатель снизился в 2 раза ( $1,02 \pm 0,13$ ) ( $p < 0,05$ ) (рис. 3Б), но еще оставался незначительно повышенным по сравнению с контрольным значением ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). Уровень экспрессии дифференцировочных маркеров В-лимфоцитов при поступлении в стационар был повышен: CD20+ — в 4 раза ( $2,12 \pm 0,30$  г/л), CD22+ — в 7 раз ( $2,38 \pm 0,40$ ) по сравнению с показателем у детей из группы сравнения ( $p < 0,05$ ) (рис. 4А, 4Б).

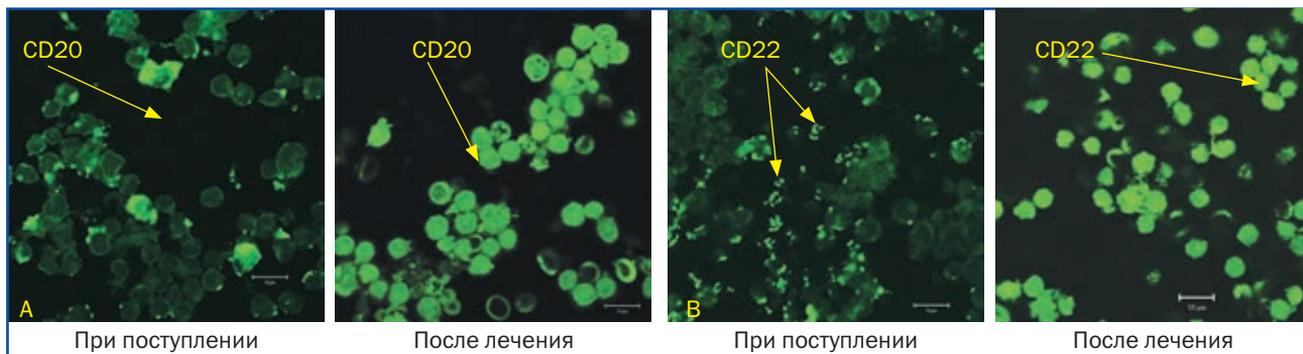
На фоне проводимой терапии их уровень снизился в 2 раза ( $1,02 \pm 0,13$  г/л и  $1,02 \pm 0,02$  г/л) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4А, 4Б), но еще оставался незначительно повышенным по сравнению с показателем в группе сравнения ( $0,54 \pm 0,06$  г/л и  $0,34 \pm 0,04$  г/л) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Уровень экспрессии CD95+ -Т-лимфоцитов (Fas-лиганд, маркер апоптоза) у больных с *острой ЭБВ-инфекцией* при поступлении был резко повышен ( $5,29 \pm 0,50$  г/л) и превышал аналогичный показатель в группе сравнения ( $0,54 \pm 0,09$  г/л) в 10 раз ( $p < 0,001$ ). В динамике заболевания его уровень снизился в 5 раз ( $1,0 \pm 0,2$  г/л) ( $p < 0,001$ ), но значения показателя группы сравнения еще не достиг ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, включение мультипробиотика в терапию *острой ЭБВ-инфекции* улучшает эффективность лечения этого заболевания, имеет выраженную клиническую эффективность, способствует клиническому выздоровлению, препятствует формированию затяжного течения заболевания и переходу в хроническую ЭБВ-инфекцию. Мультипробиотик действует на следующие звенья иммунитета: Т- и В-клеточное путем нормализации уровня экспрессии дифференцировочных маркеров основных ИКК, проявляет иммунорегулирующее действие, особенно при активации клеточного иммун-



**Рисунок 3. А.** Уровень экспрессии CD8+ -Т-лимфоцитов у детей, больных *острой ЭБВ-инфекцией*, по данным КЛСМ, в остром периоде болезни и в динамике через 1 месяц от начала лечения. **Б.** Уровень экспрессии естественных киллеров CD16+ в остром периоде болезни и в динамике через 1 месяц от начала лечения. Методика: метод ИФА с моноклональными антителами, мечеными флуоресцеином (CD-маркер — имеет зеленое свечение). Больная Г., 7 лет, диагноз «*острая ЭБВ-инфекция*»



**Рисунок 4. А.** Уровень экспрессии В-лимфоцитов CD20+ у детей, больных *острой ЭБВ-инфекцией*, по данным КЛСМ, в остром периоде болезни и в динамике через 1 месяц от начала лечения. **Б.** Уровень экспрессии CD22+ -В-лимфоцитов в остром периоде болезни и в динамике через 1 месяц от начала лечения. Методика: метод ИФА с моноклональными антителами, мечеными флуоресцеином (CD-маркер — имеет зеленое свечение). Больная Г., 7 лет, диагноз «*острая ЭБВ-инфекция*»

ного ответа, имеет иммуномодулирующий эффект, который особенно выражен при недостаточности клеточного иммунитета.

## Список литературы

1. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 343. — 481-92.
2. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 65-70.
3. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна — Барра инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус // *Медицинские новости.* — 2006. — № 7. — С. 14-22.
4. Ohga S., Nomura A., Takada H. Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2002. — Vol. 44, № 3. — P. 203-215.
5. Ikuta K., Satoh Y., Hoshikawa Y. et al. Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children // *Microbes Infect.* — 2000. — Vol. 2, № 2. — P. 115-120.
6. Precopio M.L. et al. Differential kinetics and specificity of EBV-specific CD4+ and CD8+ T cells during primary infection // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170, № 5. — P. 2590-2598.
7. Mittrucker H.W., Kaufmann S.H. Mini-review: regulatory T cells and infection: suppression revisited // *Eur. J. Immunol.* — 2004. — 34. — 306-312.
8. Кудин А.П., Романовская Т.Р., Белевцев М.В. Состояние специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей // *Медицинский журнал.* — 2007. — № 1. — С. 102-106.
9. Железникова Г.Ф., Васекина Л.И., Мочакова П.Е. и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом // *Имунопатология. Аллергология. Инфектология.* — 2000. — № 4. — С. 87-94.
10. Кельцев В.А., Гребенкина Л.И., Петрова Е.В. и др. Функциональное состояние и взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у больных Эпштейна — Барра вирусным мононуклеозом // *Детские инфекции.* — 2005. — № 1. — С. 29-32.

11. Niedobitek G., Agathangelou A., Herbst H. et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells // *J. Pathol.* — 1997. — Vol. 182, № 2. — P. 151-159.

12. Kasahara Y., Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2002. — Vol. 44, № 3. — P. 283-294.

13. Иванова В.В., Родионова О.В., Железникова Г.Ф. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии // *Инфекционные болезни.* — 2004. — Т. 2, № 4. — С. 5-12.

14. Crawford D.H. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2001. — Vol. 356, № 1408. — P. 461-473.

15. Zidovec L.S., Vince A., Dakovic R.O. Increased numbers of CD 38 molecules on bright CD8+ T lymphocytes in infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus infection // *Clin. Exp. Immunol.* — 2003. — Vol. 133, № 3. — P. 384-390.

16. Новицкий В.В., Уразова О.И., Наследникова И.О. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2002. — № 7. — С. 66-68.

17. Quintanilla-Martinez L., Kumar S., Fend F. et al. Fulminant EBV+ T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome // *Blood.* — 2000. — Vol. 96, № 2. — P. 443-451.

18. Hjalgrim H., Askling J., Sorensen P. et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000 Sep. — Vol. 92, № 18. — P. 1522-1528.

19. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. — К.: Эксперт ЛТД, 2005. — 362 с.

20. Методы обработки медицинской информации: Уч. пособие / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов. — К.: Высшая школа, 1991. — 271 с.

Получено 28.11.13 □

Крамарев С.О.<sup>1</sup>, Виговська О.В.<sup>1</sup>, Тарадій Н.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>Міжнародний центр астрономічних і медико-екологічних досліджень НАНУ, м. Київ

## ВЛИВ МУЛЬТИПРОБИОТИКА НА ПОКАЗАНИКИ ІМУНІТЕТУ ПРИ ЕПШТЕЙНА — БАРР ВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ В ДІТЕЙ

**Резюме.** У статті наведено результати дослідження імунологічного статусу в 185 дітей, хворих на гостру Епштейна — Барр вірусну інфекцію у вигляді інфекційного мононуклеозу, віком 6—18 років і описані результати лікування цих дітей із включенням мультипробиотика. Детально проаналізовано вплив мультипробиотика на виявлені зміни в імунному статусі в дітей із інфекційним мононуклеозом Епштейна — Барр вірусної етіології.

**Ключові слова:** Епштейна — Барр вірусна інфекція, інфекційний мононуклеоз, імунітет, діти, мультипробиотик, диференціальні маркери, імунокомпетентні клітини, CD.

Kramarev S.A.<sup>1</sup>, Vygovskaya O.V.<sup>1</sup>, Taradiy N.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical University named after A.A. Bogomolets

<sup>2</sup>International Center for Astronomical, Medical and Ecological Researches of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## INFLUENCE OF MULTIPROBIOTIC ON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN CHILDREN

**Summary.** The paper contains results on immunological status investigation of 185 children aged 6—18 years with acute Epstein-Barr virus infection in the form of infectious mononucleosis; results of these children's treatment with application of multiprobiotic are described. Detailed analysis of the multiprobiotic effect on revealed changes in immune status of children with infectious mononucleosis of Epstein-Barr virus etiology is also performed.

**Key words:** Epstein-Barr virus infection, infectious mononucleosis, immunity, children, multiprobiotic, differential markers, immunocompetent cells, CD.