

РЕАКТИВАЦІЯ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЕПШТЕЙН-БАРР ЯК ОДНА З ПРИЧИН ГІПЕРДІАГНОСТИКИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

В. І. Ігнат'єва

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Резюме. Метою даної роботи було проведення аналізу літературних джерел та демонстрація на клінічному прикладі, як реактивація вірусної інфекції Епштейн-Барр у хворої з затяжним запальним процесом у верхніх дихальних шляхах та бронхітом з обструктивним синдромом стала причиною гіпердіагностики бронхіальної астми (БА). Вірус Епштейн-Барр (EBV) є найпотужнішим трансформуючим γ-герпесвірусом людини 4-го типу, якому належить значуща роль у формуванні вторинних імунodefіцитних станів та в розповсюдженості захворювань, які індуковані або асоційовані з EBV-інфекцією — злоякісних новоутворень, аутоімунних захворювань, ідіопатичного легеневого фіброзу, у формуванні алергопатології. За літературними даними визначено, що дисбаланс у функціонуванні системи противірусних і регуляторних цитокінів при EBV-інфекції може потенціювати механізми розвитку будь-якої патології. У зв'язку з тим, що дослідження на вірусну інфекцію Епштейн-Барр не є обов'язковими, часто реактивація цієї інфекції залишається не діагностованою. Наведений клінічний випадок демонструє, як реактивація вірусної інфекції Епштейн-Барр у хворої з затяжним запальним процесом у верхніх дихальних шляхах та бронхітом з обструктивним синдромом стала причиною гіпердіагностики БА. **Висновок.** Імуноферментний аналіз (ІФА) та полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) — методи, які доповнюють один одного, є найбільш інформативними при виявленні первинної форми EBV-інфекції та рецидивної. Дані методи доцільно призначати для виявлення активності EBV-інфекції у хворих з затяжним запальним процесом у верхніх дихальних шляхах та бронхітом з обструктивним синдромом, а також пацієнтам на хронічні бронхообструктивні захворювання при інфекційних загостреннях, які не піддаються лікуванню стандартними методами.

Ключові слова: бронхіальна астма, вірус Епштейн-Барр, діагностика.

В. І. Ігнат'єва

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

*Старший науковий співробітник відділення діагностики,
терапії та клінічної фармакології захворювань легень,*

Кандидат мед. наук,

03038, Київ, вул. Амосова, 10,

e-mail: ignatieva@ifp.kiev.ua

Астма та алергія, 2020, № 1, С. 54–62.

EPSTEIN-BARR VIRUS REACTIVATION AS ONE CAUSE OF OVERDIAGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA

V. I. Ignatieva

Abstract. The purpose of this study was to analyze the literature data and to demonstrate in a clinical example how Epstein-Barr virus reactivation in patient with a protracted inflammatory process in the upper airways and bronchitis with obstructive syndrome caused overdiagnosis of bronchial asthma (BA). Epstein-Barr virus (EBV) is the most potent transforming type 4 human γ-herpesvirus, which plays a significant role in the formation of secondary immunodeficiency states and in the prevalence of diseases that are induced or associated with EBV infection, malignancies, autoimmune diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, in the formation of allergic pathologies. According to the literature, it was determined that the imbalance in the functioning of antiviral and regulatory cytokines in EBV infection can potentiate the mechanisms of any pathology development. Due to the fact that studies on the EBV infection are not mandatory, reactivation of this infection is often not diagnosed. This clinical case demonstrates how Epstein-Barr virus reactivation in patient with a protracted inflammatory process in the upper airways and bronchitis with obstructive syndrome caused overdiagnosis of BA. **Conclusion:** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR) — the methods that complement each other, are

most informative in identifying the primary and recurrent form of EBV infection. These methods should be used to detect the activity of EBV infection in patients with prolonged inflammatory processes in the upper airways and bronchitis with obstructive syndrome, as well as in patients with exacerbations of chronic obstructive lung disease that do not respond to standard therapy.

Key words: bronchial asthma, Epstein-Barr virus, diagnosis.

V. I. Ignatieva

SO "National institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine"

Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases,

Candidate of Medical Science,

03038, Kyiv, st. Amosova, 10,

e-mail: ignatieva@ifp.kiev.ua

Asthma and allergy, 2020, № 1, P. 54–62.

РЕАКТИВАЦИЯ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЭПШТЕЙНА-БАРР КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН ГИПЕРДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В. И. Игнатъева

Резюме. Целью данной работы было провести анализ литературных источников и продемонстрировать на клиническом примере как реактивация вирусной инфекции Эпштейн-Барр у больной с затяжным воспалительным процессом в верхних дыхательных путях и бронхитом с обструктивным синдромом стала причиной гипердиагностики бронхиальной астмы (БА). Вирус Эпштейн-Барр (EBV) является самым мощным трансформирующим γ-герпесвирусом человека 4-го типа, которому принадлежит важная роль в формировании вторичных иммунодефицитных состояний и в распространенности заболеваний, индуцированных или ассоциированных с EBV-инфекцией — злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний, идиопатического легочного фиброза, в формировании аллергопатологии. По литературным данным определено, что дисбаланс в функционировании системы противовирусных и регуляторных цитокинов при EBV-инфекции может усиливать механизмы развития любой патологии. В связи с тем, что исследования на вирусную инфекцию Эпштейн-Барр не являются обязательными, часто реактивация этой инфекции остается недиагностированной. Приведенный клинический случай демонстрирует, как реактивация вирусной инфекции Эпштейн-Барр у больной с затяжным воспалительным процессом в верхних дыхательных путях и бронхитом с обструктивным синдромом стала причиной гипердиагностики БА. **Выводы.** Иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) — методы, которые дополняют друг друга, являются наиболее информативными при выявлении первичной формы EBV-инфекции и рецидивирующей. Данные методы целесообразно назначать для выявления активности EBV-инфекции у больных с затяжным воспалительным процессом в верхних дыхательных путях и бронхитом с обструктивным синдромом, а также пациентам с хроническими бронхообструктивными заболеваниями при инфекционных обострениях, которые не поддаются лечению стандартными методами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, вирус Эпштейн-Барр, диагностика.

В. И. Игнатъева

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких,

Кандидат мед. наук,

03038, Киев, ул. Амосова, 10,

e-mail: ignatieva@ifp.kiev.ua

Астма и аллергия, 2020, № 1, С. 54–62.

Зростання захворюваності на герпесвірусні інфекції та їх ускладнення є актуальною медико-соціальною проблемою [5, 12]. На теперішній час відомо понад 100 герпесвірусів, із яких виділено вісім типів, які здатні спричиняти захворювання у людини. За даними ВООЗ, одним або декількома типами герпесвірусів інфіковано від 90 до 100 % дорослих та дітей. Від 12 до 25 % із них страждають на рецидивні форми захворювання і потребують медичної допо-

моги протягом життя. У 30 % інфекція має субклінічний та латентний перебіг [9]. Особливої уваги потребує вірус Епштейн-Барр (EBV), який є найпотужнішим трансформуючим γ-герпесвірусом людини 4-го типу [16]. При цій інфекції можуть формуватися вторинні імунodefіцитні стани, обумовлені недостатністю різних ланок імунної системи та її нездатністю елімінувати вірус із організму людини. Реактивація даної інфекції у дорослих із

затяжним запальним процесом у верхніх дихальних шляхах та бронхітом з обструктивним синдромом може стати причиною гіпердіагностики бронхіальної астми (БА) на первинній ланці медичної допомоги.

Метою даної роботи було проведення аналізу літературних джерел та демонстрація на клінічному прикладі, як реактивація вірусної інфекції Епштейн-Барр у хворої з затяжним запальним процесом у верхніх дихальних шляхах та бронхітом з обструктивним синдромом стала причиною гіпердіагностики бронхіальної астми.

EBV відкрито в 1964 р. канадськими вченими М. Епштейном та І. Барр. Вірус виділено в матеріалі, який було отримано при біопсії у хворого на лімфому Беркитта [10]. Вірус EBV є ДНК-геномним герпесвірусом людини. Інфікування EBV в ранньому дитячому віці характеризується неспецифічними клінічними проявами, які практично не відрізняються від інших вірусних інфекцій. При інфікуванні EBV в підлітковому віці більше ніж в 50 % випадків відмічаються прояви типового інфекційного мононуклеозу [11, 12].

Вірус передається повітряно-крапельним шляхом, через слину та інші біологічні середовища. На теперішній час встановлено тісні патогенетичні зв'язки EBV зі змінами в імунній системі та його лімфотропністю [4, 7, 29]. EBV проникає в епітеліальні клітини та В-лімфоцити лімфоепітеліального кільця Пирогова, активуючи літичний тип реплікації вірусу в епісомах [1, 16]. У подальшому відбувається розповсюдження вірусу з включенням в патологічний процес слинних залоз, розвитком віремії, в ході якої інфікуються В-лімфоцити, які є основною мішенню для збудника. Разом з В-лімфоцитами вірус розноситься по організму, розповсюджуючись по всіх лімфоїдних органах — лімфовузлах, печінці, селезінці. Інфікування В-лімфоцитів EBV може призводити до необмеженого розмноження вірусу в клітинах організму людини, що обумовлює його онкогенний потенціал [7, 11]. Рідше вірус може інтегрувати в геном клітин господаря, що значно підвищує вірогідність мутацій та виникнення онкозахворювань [7, 28].

EBV також може вражати Т-лімфоцити, НК-клітини, моноцити та макрофаги. Підтвердженням того є виявлення EBV в клітинах Т-лімфоми та епітеліальних клітин карциноми носоглотки, шлунку та волосистої лейкоплагії [5–7, 28]. EBV, як один із імунотропних вірусів, може ініціювати різноманітні порушення клітинної і гуморальної ланок імунної системи. Виявлено, що дисбаланс у функціонуванні системи противірусних і регуляторних цитокінів при EBV-інфекції може потенціювати механізми розвитку будь-якої патології [4, 7].

Тому особлива увага клініцистів до цього вірусу пов'язана перш за все з ростом розповсюженості захворювань, які індуковані або асоційовані з EBV-інфекцією [15]. До захворювань, індукованих EBV,

відносяться: інфекційний мононуклеоз, хронічна EBV-інфекція (стерта, атипова або активна форми), EBV-асоційований гемофагоцитоз, зчеплений з Х-хромосою лімфопроліферативний синдром (синдром Дункана) [18, 22]. До злоякісних новоутворень, асоційованих з EBV-інфекцією, відносяться: В-клітинна неходжкінська лімфома Беркитта, НК- і Т-клітинна лімфома, лейоміосаркома, лімфогранулематоз, назофарингеальна/шлункова карцинома, карцинома привушної/слинної залози, волосиста лейкоплагія язика [5–7, 25, 27]. Вважається, що 10 % випадків карциноми шлунка, у тому числі лімфоепітеліомоподібних неоплазій та аденокарцином, у населення Європи пов'язано саме з EBV. Ця пухлина спостерігається як у імунокомпromетованих пацієнтів, так і в осіб з нормальним імунним статусом [5].

До EBV-асоційованих аутоімунних захворювань можуть відноситися: системний червоний вовчак, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, ювенільний ідіопатичний артрит, неспецифічний виразковий коліт, целіакія, цукровий діабет 1-го типу [7].

Не виключається певна роль EBV у розвитку синдрому хронічної втоми [8]. Дослідження EBV в бронхоальвеолярному змиві у пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом дозволили розглядати цей вірус як потенційно значимий в патогенезі цього захворювання [23].

Zubchenko S. O. та Maruniak S. R. (2016) відмічають роль герпесвірусної інфекції у формуванні алергопатології [30].

Крім того, реактивація EBV може спровокувати реактивацію відторгнення трансплантату. Тому пацієнтів з симптомами відторгнення, які отримують цитостатичну хіміотерапію, необхідно дообстежувати на реактивацію EBV, пов'язану з медикомпосередкованою імуносупресією [5].

Після первинного інфікування EBV пожиттєво знаходиться в організмі людини. Основними клітинами, в яких відбувається персистенція збудника, є епітеліальні клітини ротоглотки, а також В-лімфоцити пам'яті [1, 18]. В клітинах хронічних носіїв вірусу має місце латентна інфекція, коли транскрибується обмежена кількість генів EBV, а синтезовані білки підтримують персистенцію вірусу. При літичній інфекції відбувається реактивація вірусу. Реплікація вірусу починається з синтезу раннього антигену (EA), вірусної ДНК, з наступною продукцією капсидного антигену (VCA). Це призводить до збільшення кількості генетичного матеріалу вірусу, появи зрілих форм вірусних частинок, що призводить до руйнування клітин господаря. Якщо реактивація вірусу відбувається переважно з ураженням дихальних шляхів і клінічно проявляється симптомами затяжного запального процесу у верхніх дихальних шляхах та бронхіту з обструктивним синдромом, необхідно проводити диференційну діагностику з БА.

Небезпечними є як первинна EBV-інфекція, так і реактивація хронічної EBV-інфекції. При реакти-

вації цієї інфекції спостерігаються симптоми переважно неспецифічного характеру, що також значно утруднює своєчасну діагностику.

Виявлення маркерів специфічної імунної відповіді на вторгнення вірусного антигену в макроорганізм є важливим для виявлення активності інфекції. Сучасний метод імуноферментного аналізу (ІФА) дає можливість швидко визначити кількість антитіл до відповідного вірусу та їх належність до певного класу імуноглобулінів. Тому першим етапом обстеження слід вважати визначення імуноглобулінів М та G (IgM та IgG (до капсидного (VCA), ядерного (EBNA) та раннього (EA) антигенів). Наявність тільки IgM та/або EA IgG в результатах дослідження свідчить про первинну EBV-інфекцію. Виявлення IgM та/або EA IgG при підвищених значеннях VCA IgG та EBNA IgG — про реактивацію хронічної EBV-інфекції [10].

Другим етапом проводять визначення індексу авідності антитіл (Ig G). Авідність — швидкість і міцність зв'язування антигену з антитілом. Що вища авідність антитіл, то більше часу минуло від моменту первинного інфікування. Низький ступінь авідності означає, що інфікування відбулося в термін до 12 тижнів перед дослідженням. Особливо такі дані важливі для вагітних. Метод ІФА з визначенням IgM і IgG та авідності останніх дає змогу провести скринінгове обстеження вагітних, діагностувати латентний перебіг вірусної інфекції та диференціювати первинну інфекцію від рецидиву хронічної [2].

Наступним етапом обстеження є виявлення ДНК вірусів у біологічних тканинах методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Залежно від клінічної симптоматики захворювань, виявити геном вірусів можна не лише в крові, а й в слині, плевральній рідині, сечі, слизу цервікального каналу, в амніотичній рідині. Контроль за ефективністю лікування доцільно здійснювати за допомогою кількісної ПЛР [10].

Класичне уявлення про те, що виявлення EBV методом ПЛР у сироватці крові вказує на реактивацію інфекції, а в слині — на персистуючу інфекцію, не зовсім відповідає дійсності, так як неодноразово описані тяжкі органи ураження без ознак віремії. Головним постулатом повинно бути те, що вірус необхідно шукати у тих середовищах та тканинах, де виявлені клінічні симптоми ураження [6].

Випадки негативного результату аналізу на ДНК EBV в крові не дають підстави виключити можливість реплікації вірусу в шлунково-кишковому тракті, кістковому мозку, шкірі, лімфатичних вузлах тощо. Тому для ефективної діагностики EBV-інфекції метод ПЛР виконують у комплексі із сучасними переліченими вище серологічними методами лабораторних досліджень [1]. ІФА та ПЛР — методи, які доповнюють один одного, тому що лише позитивна ПЛР не дає можливості відрізнити первинну форму захворювання від рецидивної [2, 10].

Зубченко С. О. та співавт. (2019) провели дослідження патогенезу алергічного запального процесу за участю цитокінів IL-17 та IL-23 у пацієнтів з хро-

нічною персистенцією EBV в активній і латентній фазах [4]. Результати досліджень продемонстрували наявність достовірних особливостей анамнестичних і клініко-лабораторних даних у хворих з алергопатологією залежно від фази персистенції імунотропного вірусу. Зокрема, при активній фазі хронічної персистенції EBV частіше спостерігалися симптоми atopічного дерматиту, поліноз з полісенсibiлізацією, вищі рівні загального IgE, еозинофілії у крові та назоцитограми. У хворих з латентною фазою хронічної персистенції EBV частіше спостерігалася коморбідна алергопатологія. Такі результати можуть бути пов'язані з еволюційним «умінням» EBV модулювати внутрішньоклітинні сигнальні механізми до зміни цитокінового профілю, в т.ч. на шляху IL23/IL17, які були ідентифіковані як ключові модулятори адаптивних імунних відповідей [4, 17, 24, 30]. Але на теперішній час залишається ще багато невідомого в механізмах впливу EBV на імунну систему людини. Розуміння патогенезу даних вірусіндукованих порушень у подальшому дозволить розробити нові підходи до терапії алергічних захворювань та швидко диференціювати інфекційні, алергічні або інфекційно-алергічні захворювання.

Бронхіальна астма — захворювання, яке може бути спровоковано вірусною інфекцією [19], є одною із найбільш важливих медико-соціальних проблем. Захворювання уражує усі вікові категорії населення та при неефективному контролі призводить до значного порушення якості життя, а у частини випадків — до смерті хворих.

Визначається зв'язок між інфікуванням окремими вірусами в дитинстві та початком астми. Респіраторні синцитіальні віруси (РСВ), риновіруси людини, віруси парагрипу викликають астма-подібні симптоми у дітей. Згідно з низками довготривалих проспективних досліджень у 40 % дітей, госпіталізованих із підтвердженою РСВ інфекцією, продовжувалось свистяче дихання або розвивалась астма в подальшому. З іншого боку, деякі респіраторні інфекції в ранньому дитячому віці, включаючи кір, та навіть РСВ, захищали від розвитку астми в подальшому житті [14].

Астма є розповсюдженим запальним хронічним захворюванням дихальних шляхів, що вражає 1-18 % населення в різних країнах [13, 14]. Характеризується різноманітними симптомами: свистячим диханням, задихою, скутістю у грудній клітці та кашлем, які змінюються з часом і за інтенсивністю, разом з варіабельною (мінливою) бронхообструкцією. Ці зміни часто спричинені такими факторами, як фізичні вправи, алергени або зовнішні подразники, зміна погоди або респіраторні вірусні інфекції.

Симптоми і обмеження повітряного потоку можуть покращуватись самостійно або у відповідь на терапію, іноді можуть бути відсутніми протягом декількох тижнів або місяців. З іншого боку, пацієнти можуть відчувати епізодичні загострення астми, які можуть бути небезпечними для життя. Астма, як правило, асоціюється з гіперчутливістю дихальних шля-

хів у відповідь на прямий або опосередкований вплив подразників, а також з хронічним запаленням дихальних шляхів. Ці особливості, як правило, зберігаються, навіть коли симптоми відсутні або функція легень в нормі [14, 19], — що, з одного боку, часто ускладнює діагностику цього захворювання, а з іншого — може призводити до гіпердіагностики астми.

Останні дослідження вказують, що набір мікроорганізмів та їх генетичний матеріал, як самого організму так і оточуючого його середовища, можуть сприяти як розвитку, так і попередженню алергічних захворювань та астми.

Взаємовідносини між atopією та вірусною інфекцією складні. Атопічний стан може впливати на відповідь нижніх дихальних шляхів на вірусні інфекції; вірусні інфекції, у свою чергу, можуть впливати на розвиток алергічної сенсibilізації; взаємодія може статись при одночасному впливі алергенів та вірусів. Однак, більш ймовірно, що алергічна сенсibilізація в перші 3 роки життя передуює свистячому диханню, пов'язаному із вірусною інфекцією, і саме алергія може бути причинним фактором [14].

Таким чином, вірусна інфекція може бути частою причиною виникнення вірус-індукованої БА, а також інфекційного загострення БА [3, 14].

За нашими попередніми спостереженнями, затяжні запальні процеси у верхніх дихальних шляхах та бронхіт з обструктивним синдромом, які не піддаються лікуванню протягом 3–4 місяців та більше, часто можуть бути пов'язані з реактивацією вірусної інфекції Епштейн-Барр. Такі стани також можуть супроводжувати або провокувати неконтрольований перебіг БА. У хворих на БА реактивація EBV може призводити до загострення БА, яке погано піддається лікуванню стандартною терапією [3, 30]. У таких випадках для підтвердження наявності активної EBV інфекції в слизовій дихальних шляхів доцільним є дослідження в сироватці крові EA IgG, VCA IgG, EBNA IgG та дослідження EBV методом ПЛР в слині, мокротинні та в промивних водах бронхів, отриманих під час фібробронхоскопії. Ig M при реактивації EBV (через 3–4 місяці), як правило вже не виявляється.

При наявності бронхообструктивного синдрому у імунокомпетентних осіб на фоні активної EBV інфекції застосування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) може призводити до стійкого персистування активної форми вірусу в слизовій респіраторного тракту, що обумовлює тривалість захворювання та резистентність до загальноприйнятих методів терапії БА.

За даними R.M.E. Gillis та співавт. (2017), гіпердіагностика БА складає 34 %. При цьому 30 % хворим з респіраторними симптомами призначають ІКС, а 10 % пацієнтів приймають ІКС без потреби.

Наводимо клінічний приклад, коли реактивація вірусної інфекції Епштейн-Барр стала причиною гіпердіагностики БА.

Хвора Д., 50 років, направлена до ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім.

Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ) 04.11.2019 р. з діагнозом: БА, персистуюча, неконтрольований перебіг для дообстеження і корекції лікування.

Скарги при поступленні на нападоподібний кашель, який турбує протягом останніх 6 місяців, втому, загальну слабкість, субфебрилітет.

Вважає себе хворою останні 6 місяців, коли після перенесеної гострої респіраторної інфекції з'явилися нападоподібний кашель з виділенням слизового мокротиння, хрипи, відчуття дертя і першіння в горлі та за грудиною, субфебрильна температура тіла. Лікувалась амбулаторно. Приймала відхаркуючі препарати, бронхолітики та три курси антибактеріальної терапії. Але стан хворої не покращився. Через 2 місяці діагностовано БА. Отримувала: протягом 4 місяців Беклазон 250 мг 2 рази на добу, сальбутамол — за потребою, Муцитус 300 мг 2 рази на добу, Еріус 1 таблетка на добу протягом 20 діб, Мілукант 10 мг на добу протягом 1 місяця, але стан хворої не покращився. При спробі підвищити дозу ІКС, хвора відмітила погіршення — посилювався кашель, задуха, у зв'язку з чим пацієнтка направлена на консультацію до НІФП НАМНУ.

В анамнезі — ангіни в дитинстві. Дотримувалась усіх календарних щеплень. Спостерігається у гастроентеролога з приводу хронічного гастриту з гіперацидною функцією шлунку. Холецистектомія 10 років тому. Фіброма молочної залози, з приводу чого 14 років тому проведено оперативне втручання. Алергологічний анамнез не обтяжений. Контакт з інфекційними хворими заперечує.

Об'єктивне обстеження. Стан пацієнтки середньої тяжкості. У свідомості. Нормостеничної статури. Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, блідо-рожевого кольору. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Підшкірна жирова клітковина виражена помірно. Кісткова, м'язова система та суглоби — без особливостей. Щитовидна залоза не збільшена, безболісна при пальпуванні. Межі серця не зміщені. Верхівковий поштовх у 5 міжребер'ї зліва від середньоключичної лінії. Серцеві тони ритмічні, приглушені. Грудна клітина — нормостеничного типу, симетрично приймає участь в акті дихання. Перкуторно — ясний легеневиий тон. Аускультативно — дихання жорстке, вислуховуються поодинокі середньопухирчасті вологі хрипи на вдиху та видиху. Живіт звичайної форми, округлий. При пальпації м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Набряків немає. Сухожилкові та періостальні рефлексії, неврологічний статус в нормі. Дермографізм білий.

Діагноз при поступленні: БА, персистуюча, неконтрольований перебіг.

Рентгенологічне дослідження. Легені без вогнищевих та інфільтративних змін. Полісегментарно в обох легенях, переважно на костальній плеврі та субплеврально, на фоні посилення легеневого малюнка визначаються поодинокі рубці. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. Трахея та крупні

бронхи прохідні. Висновок: полісегментарні постзапальні зміни (невеликі) обох легень.

Дані спірометрії в пробі з бронхолітиком представлені на рис. 1. До проби з бронхолітиком виявлено порушення бронхіальної прохідності на рівні дрібних бронхів (MEF_{50} – 56,9 % та MEF_{25} – 37,2 %). Усі інші показники знаходились у межах норми. Через 30 хвилин після проби з бронхолітиком (сальбутамол 400 мкг) виявлено відновлення бронхіальної прохідності на рівні дрібних бронхів — MEF_{50} з 56,9 % до 70,3 % та MEF_{25} з 37,2 % до 71,8 %. При цьому об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV_1) збільшився з 102,9 % до 107,8 %, що свідчило про незначну реакцію на бронхолітик (не було приросту FEV_1 після проби з бронхолітиком на 12 %, або 200 мл).

Проведено фібробронхоскопію. Висновок: двобічний дифузний бронхіт I ступеня інтенсивності запалення. Промивні води бронхів відправлено на мікробіологічне та вірусологічне дослідження.

При бактеріологічному дослідженні на вторинну флору промивних вод бронхів росту мікрофлори не виявлено.

Аналіз крові. Лейкоцити $9,3 \times 10^9/\text{л}$ (сегментоядерні — 48 %, паличкоядерні 3 %, лімфоцити 38 %, моноцити 10 %, еозинофіли 1 %); еритроцити $5,54 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоцити $282 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ 2 мм/год. У лейкоцитарній формулі визначалось підвищення частки лімфоцитів і моноцитів (порівняно з референтними значеннями) та зниження частки гранулоцитів. При цьому еозинофіли склали лише 1 %, що могло свідчити про наявність у хворої не алергічного, а вірусного запалення.

Аналіз сечі, біохімічний аналіз крові — без особливостей.

Проведено дослідження крові, слини та промивних вод бронхів на EBV. Отримані дані виявили підвищення в 15 разів EBNA IgG, який складав 3,416 (при референтному значенні до 0,218), та наявність в слині та промивних водах бронхів EBV методом ПЛР.

Проведено додаткові обстеження на виявлення антитіл до раннього антигену EBV EA IgG, цитомегаловірусу IgG (CMV IgG), антитіл IgG до мікоплазми. Досліджено загальний IgE. Результати додаткових досліджень представлено на рис. 2.

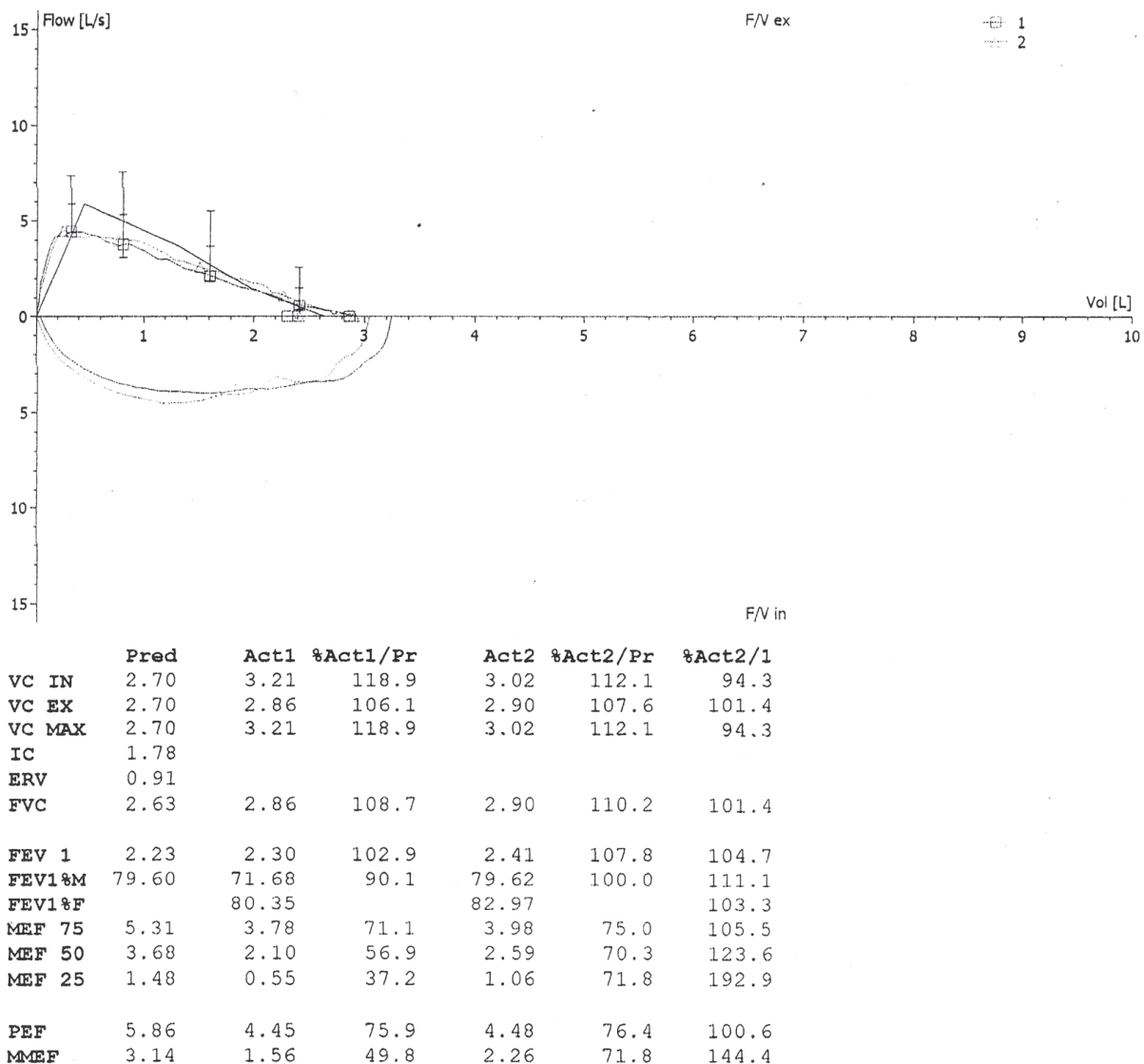


Рис. 1. Спірометрія хворої Д в пробі з бронхолітиком.

Пацієнт:	Д	Замовлення №:	9191111183	Дата замовлення:	11.11.2019 15:16
Дата нар. (вік):	02.04.1969 (50 років)	Відділення:	5 терапія	Дата виконання:	14.11.2019 12:28
Стать:	жіноча	Номер ІХ:	СК-005641-2019	Дата друку:	24.12.2019 15:54
ЕМК №:	78056391				

3. ДОДАТКОВІ ТЕСТИ (сироватка крові б/м № 19049462)					
Дослідження	NBI	Результат	Одиниці	Референтні значення	Метод
Ig E загальний		40	МО/мл		

АНТИТІЛА IGG ДО ЦИТОМЕГАЛОВІРУСУ (CMV IGG) (сироватка крові б/м № 19049462)					
Дослідження	NBI	Результат	Одиниці	Референтні значення	Метод
Цитомегаловірус IgG (CMV IgG)		ПОЗИТИВНИЙ			

АНТИТІЛА IGG ДО МІКОПЛАЗМА PN (сироватка крові б/м № 19049462)					
Дослідження	NBI	Результат	Одиниці	Референтні значення	Метод
Антитіла IgG до мікоплазма рп		0,058		ІП<0,9 негативний; ІП>1,1 позитивний;	

АНТИТІЛА IGG ДО РАНЬОГО АНТИГЕНУ ВІРУСА ЕПШТЕЙНА-БАРР (EBV VCA IGG) (сироватка крові б/м № 19049462)					
Дослідження	NBI	Результат	Одиниці	Референтні значення	Метод
Вірус Епштейна-Барр EA IgG (EBV EA IgG)	1	3	index	<1,0 негативний; >1,0 позитивний	

Рис. 2. Результати додаткових досліджень хворої Д.

Отримані дані виявили підвищення антитіл до раннього антигену EBV EA IgG в 3 рази, що свідчило про реактивацію EBV у хворої Д. У пацієнтки також виявлено IgG до цитомегаловірусу, але методом ПЛР вірус не визначався. Антитіл IgG до мікоплазми виявлено не було, що свідчило про те, що ведуча роль в інфекційному запаленні належала EBV.

Загальний IgE складав 40 МО/мл, що не перевищувало референтні значення показника 110 МО/мл.

Таким чином, проведені дообстеження (негативна проба ФЗД з бронхолітиком, необтяжений алергологічний анамнез, низький рівень загального IgE, відсутність еозинофілії в крові, відсутність ефекту від стандартної терапії БА, підвищений вміст в крові лімфоцитів та позитивні результати обстеження на герпесвірусну інфекцію), свідчили не про алергічне запалення, а реактивізацію вірусної інфекції (EBV), на тлі якої виник бронхообструктивний синдром.

Враховуючи скарги на субфебрильну температуру тіла, призначена консультація лікаря-отоларинголога. На підставі даних огляду верхніх дихальних шляхів, аналізу крові, імунологічного та додаткових методів дослідження на герпесвірусну інфекцію, встановлено діагноз: Гострий катаральний ларинготрахеїт, затяжний перебіг. Загострення хронічного тонзиліту. Реактивація вірусної інфекції Епштейн-Барр.

Призначено лікування:

- 1) Санація мигдалин розчином хлорофіліпту № 10;
- 2) Люголізація мигдалин та задньої стінки глотки 1 раз на добу протягом 10 днів (після сублінгвальної проби);
- 3) Інгаляції з Декасаном № 10;

- 4) Тубус-кварц ендоназально № 10;
- 5) Тубус-кварц на мигдалини № 10;
- 6) Ацикловір, таблетки, по 400 мг 4 рази на день протягом 20 днів;

- 7) Протефлазид — по 15 крапель за 15–30 хв. до їжі 2 рази на добу протягом 2 місяців;

- 8) Відмінено застосування інгаляційних кортикостероїдних препаратів.

Через 10 днів на тлі призначеного лікування отримано позитивну клінічну динаміку, відновлення бронхіальної прохідності на рівні дрібних бронхів (до проби з бронхолітиком — MEF_{50} до 71,3 % та MEF_{25} до 68,7 %). У хворої зникли першіння в горлі, нападоподібний кашель, стійко нормалізувалась температура тіла та показники аналізу крові. Виписана з покращенням.

Заключний діагноз: гострий катаральний ларинготрахеїт, бронхіт з обструктивним синдромом, затяжний перебіг. Загострення хронічного тонзиліту. Реактивація вірусної інфекції Епштейн-Барр.

Повторне обстеження на EBV призначено після закінчення курсу сануючої та противірусної терапії. Контрольний огляд в НІФП НАМНУ з дообстеженням для остаточного виключення діагнозу БА призначено через 3 місяці. Консультація та спостереження у інфекціоніста.

Висновки

1. Вірус Епштейн-Барр є найпотужнішим трансформуючим γ-герпесвірусом людини 4-го типу, якому може належати значуща роль у формуванні вторинних імунодефіцитних станів та в розповсюдженості деяких лімфоїд-асоційованих захворювань.

вань — злоякісних новоутворень, аутоімунних захворювань, ідіопатичного легеневого фіброзу, у формуванні алергопатології.

2. Часто реактивація вірусної інфекції Епштейн-Барр залишається не діагностованою. Наведений клінічний випадок демонструє, як реактивація вірусної інфекції Епштейн-Барр у хворої з затяжним запальним процесом у верхніх дихальних шляхах та бронхітом з обструктивним синдромом стала причиною гіпердіагностики бронхіальної астми.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барычева ЛЮ, Голубева МВ, Волкова АВ. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейн-Барр вирусной инфекции. Детские инфекции. 2014;2:28–33.
2. Бойко ВО. Герпесвірусні інфекції у вагітних: проблеми клінічної, лабораторної діагностики та лікування. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2011;4(43):42–47.
3. Гуменюк МІ, Опімах СГ, Гуменюк ГЛ, Ігнат'єва ВІ. Декаметоксин: допомога хворим з інфекційними загостреннями бронхіальної астми. Укр. пульмонолог. журн. 2019;2:25–32. DOI: 10.31215/2306-4927-2019-104-2-25-32.
4. Зубченко СО, Кріль ІЙ, Чопяк ВВ. Дослідження патогенезу алергічного запального процесу за участю цитокінів ІЛ-17 та ІЛ-23 у пацієнтів з хронічною персистенцією вірусу Епштейн-Барр в активній і латентній фазах. Астма та алергія. 2019;4:31–36. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-4-31-36.
5. Казмирчук ВЕ, Мальцев ДВ. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейн-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа). Методические рекомендации. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2011;3(42): 27–32.
6. Казмирчук ВЕ, Мальцев ДВ. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейн-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа). Методические рекомендации. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2011;4(43): 69–75.
7. Логвинова ОЛ, Гончар МА, Помазуновская ЕП, Ивахненко ДА. Вирус Эпштейн-Барр у детей: иммунные механизмы инфицирования, малигнизации и формирования аутоиммунного заболевания. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2018;6(111):6–9.
8. Малашенкова ИК, и др. Роль вируса Эпштейн-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. Int. J. of Immunorehabilitation. 2000;1:102–111.
9. Онофрійчук ОС, Янковська ОЕ. Клініко-імунологічні особливості герпетичних інфекцій у дітей. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2014;3(72):31–34.
10. Распопин ВВ, Прасолова МА. Вирус Эпштейн-Барр и диагностика связанных с ним заболеваний. Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест», 2012; 14 с.
11. Самарин ДВ. Современные подходы к диагностике Эпштейна — Барр вирусной инфекции. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. URL: <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-158/Sovremennye-podhody-k-diaagnostike-Epshteyna-Barr-virusnoy-infekcii>.
12. Симован'ян ЭН, и др. Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции. 2016;1:15–24.
13. Фещенко ЮІ. Актуальні проблеми сучасної пульмонології. Укр. пульмонолог. журн. 2018;4:9–12.
14. Фещенко ЮІ, та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма. Київ: Національна академія медичних наук України. 2019 113 с.
15. Шестакова ИВ, Ющук НД. Эпштейн-Барр-вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики. Лечащий врач. URL: <https://www.lvrach.ru/2010/10/15435053/>.
16. Bennett NJ, May JS, Stevenson PG. Gamma-herpesvirus latency requires T cell evasion during episome maintenance. PLoS Biol. 2005;3(4):e120. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030120>.
17. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. Eur J Immunol. 2014;44:339–347. doi:10.1002/eji.201344184.
18. Chaganti S, et al. Epstein-Barr virus persistence in the absence of conventional memory B cells: IgM+IgD+CD27+ B cells harbor the virus in X-linked lymphoproliferative disease patients. Blood. 2008;112(3):672–679. doi: 10.1182/blood-2007-10-116269.
19. Global initiative for asthma. Updated 2019. Available from: <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention> (last accessed 03.02.2020).

3. ІФА та ПЛР — методи, які доповнюють один одного та є найбільш інформативними при виявленні первинної та рецидивної форми EBV-інфекції. Дані методи доцільно призначати для виявлення активності EBV-інфекції у хворих з затяжним запальним процесом у верхніх дихальних шляхах та бронхітом з обструктивним синдромом, а також пацієнтам на хронічні бронхообструктивні захворювання при інфекційних загостреннях, які не піддаються лікуванню стандартними методами.

REFERENCES

1. Barycheva LYu, Golubeva MV, Volkova AV. Faktory i mehanizmy immunosupressii pri Epshteyna-Barr virusnoy infekcii (Factors and mechanisms of immunosuppression in Epstein-Barr virus infection). Detskie infekcii. 2014;2: 28–33.
2. Boiko VO. Herpesvirusni infektsii u vahitnykh: problemy klinichnoi, laboratornoi diahnostryky ta likuvannia (Herpes virus infections in pregnant women: problems of clinical, laboratory diagnosis and treatment). Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2011;4(43):42–47.
3. Gumeniuk MI, Opimakh SH, Gumeniuk GL, Ihnat'yeva VI. Dekametoksyn: dopomoha khvorym z infektsiynymy zahostrennyamy bronkhial'noyi astmy (Decamethoxine: aiding patients with infectious exacerbations of bronchial asthma). Ukr. Pulmonol. J. 2019;2:25–32. DOI: 10.31215/2306-4927-2019-104-2-25-32.
4. Zubchenko SO, Kril' IY, Chopiak VV. Doslidzhennia patohenezu alerhichnoho zapalnoho protsesu za uchastiu tsytokiniv IL-17 ta IL-23 u patsientiv z khronichnoiu persystentsiieiu virusa Epshteyna-Barr v aktyvnyi i latentnyi fazakh (Pathogenesis of allergic inflammatory process involving cytokines IL-17 and IL-23 in patients with chronic persistence of Epstein-Barr virus in active and latent phases). Asthma and allergy. 2019;4:31–36. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-4-31-36.
5. Kazmirchuk VE, Mal'cev DV. Diagnostika i lechenie infekcii, vyzvannoy Epshteyn-Barr virusom (virusom herpesa cheloveka 4 tipa). Metodicheskie rekomendatsii (Diagnosis and treatment of infection caused by the Epstein-Barr virus (type 4 human herpes virus). Guidelines). Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2011;3 (42):27–32.
6. Kazmirchuk VE, Mal'cev DV. Diagnostika i lechenie infekcii, vyzvannoy Epshteyn-Barr virusom (virusom herpesa cheloveka 4 tipa). Metodicheskie rekomendatsii (Diagnosis and treatment of infection caused by the Epstein-Barr virus (type 4 human herpes virus). Guidelines). Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2011;4 (43):69–75.
7. Logvinova OL, Gonchar MA, Pomazunovskaya EP, Ivakhnenko DA. Virus E'pshteyn-Barr u detej: immunny'e mekhanizmy' inficzirovaniya, malignizatsii i formirovaniya autoimmunnogo zabolevaniya (Epstein-Barr virus in children: immune mechanisms of infection, malignancy and the formation of an autoimmune disease). Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2018;6 (111):6–9.
8. Malashenkova IK, i dr. Rol'virusa E'pshteyna-Barr v razvitii sindroma khronicheskoy ustalosti i immunnofunktsii (The role of the Epstein-Barr virus in the development of chronic fatigue syndrome and immune dysfunction). Int J of Immunorehabilitation. 2000;1:102–111.
9. Onofriichuk OS, Yankovska OE. Kliniko-immunologichni osoblyvosti herpetichnykh infektsii u ditei (Clinical and immunological features of herpetic infections in children). Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2014;3(72):31–34.
10. Raspopin VV, Prasolova MA. Virus E'pshteyna-Barr i diagnostika svyazanny'kh s nim zabolevanij (Epstein-Barr virus and diagnosis of related diseases). Novosibirsk: ZAO «Vektor-Best», 2012. 14 p.
11. Samarin DV. Sovremennyye podkhody' k diagnostike Epshteyna-Barr virusnoj infektsii (Modern approaches to the diagnosis of Epstein-Barr virus infection). Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia. URL: <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-158/Sovremennye-podhody-k-diaagnostike-Epshteyna-Barr-virusnoy-infekcii>.
12. Simovan'yan EN, i dr. Epshteyna-Barr virusnaya infektsiya u detey: sovershenstvovanie programmy diagnostiki i lecheniya (Epstein-Barr viral infection in children: improving the program of diagnosis and treatment). Detskie infekcii. 2016;1:15–24.
13. Feshchenko YulI. Aktualni problemy suchasnoi pulmonolohii (Actual problems of modern pulmonology). Ukr Pulmonol J. 2018;4:9–12.
14. Feshchenko YulI, et al. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Bronkhialna astma (Adapted, evidence-based clinical setting. Bronchial asthma). Kyiv: Natsionalna akademiia medychnykh nauk Ukrainy. 2019, 113 s.
15. Shestakova IV, Yushchuk ND. E'pshteyna-Barr-virusnaya infektsiya u vzroslykh: voprosy' patogeneza, kliniki i diagnostiki (Epstein — Barr virus infection in adults: pathogenesis, clinical and diagnostic issues). Lechashchii vrach. URL : <https://www.lvrach.ru/2010/10/15435053/>.

20. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1324–1332. DOI: 10.1056/NEJMoa023141.
21. Larsen JM, Bonefeld CM, Poulsen SS, et al. IL-23 and TH17-mediated inflammation in human allergic contact dermatitis. *J allergy clin immunol*. 2010;23(2):486–92. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.036.
22. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol*. 2010;20(2):93–105. doi: 10.1002/rmv.638.
23. Manika K, Alexiou-Daniel S, Papakosta D, et al. Epstein-Barr virus DNA in bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2007;24(2):134–140.
24. Nakajima H, Hirose K. Role of IL-23 and Th17 Cells in Airway Inflammation in Asthma. *Immune Netw*. 2010;10(1):1–4. doi:10.4110/in.2010.10.1.1.
25. Navarro WH, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood*. 2006;107(1):13–20.
26. Peng J, Yang XO, Chang SH, Yang J, Dong C. IL-23 signaling enhances Th2 polarization and regulates allergic airway inflammation. *Cell Res*. 2010;20(1):62–71. doi:10.1038/cr.2009.128.
27. Portis T, Dyck P, Longnecker R. Epstein-Barr Virus (EBV) LMP2 A induces alterations in gene transcription similar to those observed in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102:4166–4178.
28. Raab-Traub N. Novel mechanisms of EBV induced oncogenesis. *Curr Opin Virol*. 2012;2(4):453–458. doi: 10.1016/j.coviro.2012.07.001.
29. Tracy SI, Kakalacheva K, Lunemann JD, Luzuriaga K, et al. Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells. *J Virol*. 2012;88(22):12330–12340. doi: 10.1128/JVI.01699-12.
30. Zubchenko SO, Maruniak SR. Influence of herpes virus infections on the formation of allergopathy. *East European Scientific Journal*. 2016;1(10):15–20.
16. Bennett NJ, May JS, Stevenson PG. Gamma-herpesvirus latency requires T cell evasion during episome maintenance. *PLoS Biol*. 2005;3(4):e120. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030120>.
17. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2014;44:339–347. doi:10.1002/eji.201344184.
18. Chaganti S, et al. Epstein-Barr virus persistence in the absence of conventional memory B cells: IgM+IgD+CD27+ B cells harbor the virus in X-linked lymphoproliferative disease patients. *Blood*. 2008;112(3):672–679. doi: 10.1182/blood-2007-10-116269.
19. Global initiative for asthma. Updated 2019. Available from: <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention> (last accessed 03.02.2020).
20. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1324–1332. DOI: 10.1056/NEJMoa023141.
21. Larsen JM, Bonefeld CM, Poulsen SS, et al. IL-23 and TH17-mediated inflammation in human allergic contact dermatitis. *J allergy clin immunol*. 2010;23(2):486–92. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.036.
22. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol*. 2010;20(2):93–105. doi: 10.1002/rmv.638.
23. Manika K, Alexiou-Daniel S, Papakosta D, et al. Epstein-Barr virus DNA in bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2007;24(2):134–140.
24. Nakajima H, Hirose K. Role of IL-23 and Th17 Cells in Airway Inflammation in Asthma. *Immune Netw*. 2010;10(1):1–4. doi:10.4110/in.2010.10.1.1.
25. Navarro WH, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood*. 2006;107(1):13–20.
26. Peng J, Yang XO, Chang SH, Yang J, Dong C. IL-23 signaling enhances Th2 polarization and regulates allergic airway inflammation. *Cell Res*. 2010;20(1):62–71. doi:10.1038/cr.2009.128.
27. Portis T, Dyck P, Longnecker R. Epstein-Barr Virus (EBV) LMP2 A induces alterations in gene transcription similar to those observed in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102:4166–4178.
28. Raab-Traub N. Novel mechanisms of EBV induced oncogenesis. *Curr Opin Virol*. 2012;2(4):453–458. doi: 10.1016/j.coviro.2012.07.001.
29. Tracy SI, Kakalacheva K, Lunemann JD, Luzuriaga K, et al. Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells. *J Virol*. 2012;88(22):12330–12340. doi: 10.1128/JVI.01699-12.
30. Zubchenko SO, Maruniak SR. Influence of herpes virus infections on the formation of allergopathy. *East European Scientific Journal*. 2016;1(10):15–20.

Надійшла до редакції 10.02.2020 р.

Прийнято до друку: 21.02.2020 р.

В. І. Ігнат'єва:

ORCID iD:

<http://orcid.org/0000-0003-0604-4349>