

**С. О. Зубченко, В. В. Чоп'як**Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами

**Вступ.** За останні десятиліття поширення алергії стало глобальною медико-соціальною проблемою. Незважаючи на значні досягнення фундаментальних і прикладних медичних наук, глибинне вивчення механізмів формування алергопатології, створення нових засобів протиалергічного лікування і профілактики, сьогодні відзначається тенденція не лише до росту поширеності алергічних хвороб, а й до формування їх ускладнень. Це неминує призводить до зростання тимчасової непрацездатності, інвалідизації населення і зниження якості життя. Багато дослідників вважають, що однією з провідних причин цієї проблеми є вплив хронічних інфекцій на різні патогенетичні ланки алергії [7, 8].

Одним із інфекційних агентів, для якого характерна пожиттєва персистенція в організмі людини, є вірус М. Епштейна – І. Барр (Epstein-Barr Virus – EBV). Інфікованість цим вірусом дитячого населення становить 50,0–80,0 %, а дорослого – 90,0–100,0 % [1, 15]. Вірус у більшості інфікованих організмів перебуває в фазі латенції, коли кількість вірусних копій незначна і клітини не руйнуються. Ослаблення загального та місцевого імунітету за будь-яких причин є потенційним активатором хронічної EBV-інфекції в організмі. За умов неякісної чи ослабленої відповіді, насамперед клітинної ланки імунітету, хронічна EBV-інфекція активується і стає тригером різних патологічних процесів [2, 13].

Сьогодні, згідно з результатами численних досліджень [1, 7, 15], доведено асоціацію EBV з низкою онкологічних, лімфопроліферативних, аутоімунних хвороб, синдромом хронічної втоми, вторинними імунodefіцитами, неврологічними синдромами, а також зі стертими й атипичними формами хвороб різного генезу, які не піддаються традиційним протокольним методам лікування. Проте досить мало по-

відомлень щодо асоціації EBV з алергічними хворобами.

Тривалі дослідження (з 1987 по 2002 роки) японських учених підтвердили, що серед немовлят з відсутністю або низькими титрами специфічних антитіл до ядерних антигенів EBV (anti-Epstein-Barr viral nuclear antigen – EBNA) та капсидних антигенів вірусу (anti-Epstein-Barr viral capsid antigen – VCA) зростала поширеність алергічних хвороб у майбутньому. На основі цього була висунута гіпотеза, що збільшення кількості алергічних хвороб як у Японії, так і в інших розвинутих країнах могла спровокувати низька інфікованість EBV у ранньому дитинстві [16]. M. Calvani та ін. [6] також повідомили про значну поширеність atopії серед EBV-серонегативних дітей у віковій групі від народження до шести років. Зокрема, вони з'ясували, що у дітей віком до трьох років із великим вмістом IgE антитіл і клінічними симптомами atopії була менша частка EBV-серопозитивних осіб порівняно з контрольною групою.

Однак R. Okudaіга та ін. [11] виявили позитивну кореляцію між маркерами перенесеної EBV-інфекції (підвищеним титром EBNA і атипичними мононуклеарами) та маркерами atopічних захворювань (умістом загального сироваткового імуноглобуліну класу E (total immunoglobulin E – IgE), специфічних імуноглобулінів класу E (specific immunoglobulin E – sIgE) та еозинофілією). Окрім цього, число копій дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) EBV було значно більшим у осіб із atopією, ніж у здорових осіб контрольної групи. Проте це дослідження не враховувало впливу первинного інфікування EBV на перебіг алергічних хвороб залежно від віку.

Науковці під керівництвом С. Nilsson [10] провели масштабне проспективне дослідження взаємозв'язку між 13 різними вірусами та IgE-залежною

сенсibilізацією у дворічних дітей, більшість із яких мали обтяжений алергологічний анамнез. За результатами цього дослідження був сформульований висновок, що раннє інфікування EBV (до двох років) знижує ризик IgE-сенсibilізації. Щодо інших вірусів (серопозитивність до аденовірусу, вірусів грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальних вірусів, вірусів герпесу людини 1-го, 2-го, 3-го і 6-го типів) статистично значущої різниці не виявлено. Подальше обстеження цих дітей у п'ятирічному віці, до якого долучились S. Saghaian-Hedengren та ін. [14], дало змогу з'ясувати певні закономірності: у п'ятирічних дітей, що були EBV-серопозитивними до дворічного віку, фіксували менший ризик IgE-залежної сенсibilізації, натомість більш пізнє EBV-інфікування збільшувало ризик формування IgE-залежної алергопатології. Низка інформаційних повідомлень підтверджує, що інфікованість EBV у ранньому дитинстві виступала тригером виникнення бронхіальної астми (БА) й atopічного дерматиту (АД) [4, 11, 12, 17]. У наукових працях G. Thyphronitis і співавт. [18] зазначено, що в експерименті *in vitro* збільшений вміст інтерлейкіну 4 (interleukin 4 – IL-4) провокував поліклональну активацію EBV-інфікованих В-лімфоцитів із достовірно інтенсивнішим синтезом цими клітинами імуноглобуліну IgE.

Є також повідомлення, що в патогенезі хронічної EBV-інфекції ключову роль відіграє клональна експансія EBV Т-лімфоцитів і натуральних кілерних клітин (natural killer cells – NK cells). Відтак у пацієнтів із переважним ураженням вірусом саме цих клітин виявляли достовірно більший вміст загального сироваткового IgE за наявності порівняно низьких титрів IgM, IgG. Також у цих осіб фіксували гіперергічну реакцію на укуси комарів [19, 20]. Як свідчать результати досліджень В. В. Чоп'як і співавт. [3], у хворих на хронічну EBV-інфекцію в активній фазі були комбіновані імунні порушення за лімфоцитарно-фагоцитарним типом, ускладнені у 18,0 % гіпер-IgE-залежним синдромом. У деяких осіб із переважним ураженням нервової системи вміст сироваткового IgE становив понад 3000,0 МО/мл і часто без явних клінічних проявів алергічних реакцій у анамнезі.

Підсумувавши результати аналізу наукової літератури, бачимо, що вони мають контрверсійний характер. З одного боку, наявність EBV-інфекції може мати превентивний вплив на формування IgE-залежної алергопатології у певне сприйнятливий модифікаційне вікно (у ранньому дитячому віці). З іншого боку, EBV може виступати пусковим механізмом виникнення алергічних хвороб, у т.ч. тригером загострень хронічної алергопатології, що супроводжується гіпер-IgE-синдромом.

**Мета дослідження.** Дослідити клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі пацієнтів з алергічними хворобами.

**Матеріали й методи дослідження.** Дослідження проводили відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінкської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. У рандомізованій спосіб обстежено 298 хворих, яких консультували у Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології впродовж 2016–2017 рр. із попередньою стратифікацією за наявністю у них алергічних симптомів. Усім пацієнтам проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження, інструментальні, цитологічні та специфічні алергологічні дослідження. Шкірні прик-тести (ШПТ) виконували (хворим зі шкірними проявами в анамнезі ШПТ проводили у фазі ремісії) екстрактами алергенів (Diater, Іспанія), постановку та оцінку результатів проводили відповідно до європейських вимог [5]. Для визначення загального IgE та sIgE до алергенів застосовували метод імуноферментного аналізу з використанням тест-систем Euroimmun (Німеччина), згідно з інструкцією фірми виробника.

Пацієнтам зі скаргами на кашель і періодичну задишку проводили оцінку функції зовнішнього дихання на підставі результатів спірометрії (Vitalograf ALPHA № AL011734, Німеччина). Діагноз «алергічний риніт» (АР) та / або «БА» поставлено за критеріями Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016), Global initiative for asthma (GINA, 2016–2017), уніфікованим клінічним протоколом «Атопічний дерматит» (2016).

Герпесвірусні інфекції виявляли за допомогою молекулярно-генетичних досліджень, ДНК EBV у крові, слині та слизовій задньої стінки глотки визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на діагностикумах AmpliSens (РФ) з використанням Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралія). Для визначення специфічних антитіл класу G до антигенів EBV VCA (IgG to viral capsid antigen - VCA-IgG) та EBNA (IgG to Epstein-Barr virus nuclear antigen - EBNA-IgG) застосовували метод імуноферментного аналізу з використанням тест-систем Euroimmun (Німеччина), згідно з інструкцією фірми-виробника.

На підставі наявності специфічних EBNA-IgG та EBV-VCA-IgG верифікували латентну фазу EBV-інфекції, а на підставі виявленої ДНК EBV «+» і підвищених у 5–10 разів, порівняно з контрольною групою, титрів EBV-VCA-IgG та EBNA-IgG – активну фазу хронічної EBV-інфекції.

Для подальшого дослідження сформували групу з 62 хворих із верифікованими алергічними хворобами, які інфіковані лише EBV (33 (53,3 %) жінки і 29 (46,7 %) чоловіків віком  $28,6 \pm 2,4$  року).

Для досягнення мети дослідження 62 інфікованих EBV хворих на алергію стратифіковані на дві групи: 1-ша група (дослідна) – 30 осіб із алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією в активній фазі, 2-га група (порівняння) – 32 особи з алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією у латентній фазі; контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідних статі й віку.

Результати досліджень аналізували методом варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA) із застосуванням t-критерію Стьюдента. Варіанти констеляції симптомів визначали за біномом І. Ньютона.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У 62 пацієнтів алергія виявлялася такими клінічними ознаками: 55 (88,70 %) скаржилися на періодичне чхання, 51 (82,25 %) – на періодичну ринорею, 50 (80,64 %) – закладений ніс, 45 (72,58 %) – свербіж носа/очей, 34 (54,83 %) – на ринокон'юнктивіт, 24 (38,70 %) – на сухість шкірних покривів, 19 (30,64 %) – на еритематозно-сквамозні висипання на шкірі верхніх кінцівок, верхньої частини грудної клітки, шиї тощо зі свербінням, 11 (17,74 %) – на напади сухого кашлю і задишки.

У загальному аналізі крові (ЗАК) у 9 (14,51 %) осіб виявлено еозинофілію легкого ступеня (від 0,6 до 1,5 Г/л).

У мазку-відбитку слизової порожнини носа 22 (35,48 %) осіб виявлено збільшену кількість еозинофілів (від 17,00 до 65,00 % у полі зору).

Усім пацієнтам проведені ШПТ екстрактами суміші різних груп респіраторних алергенів. Результати ШПТ показали, що у 33 хворих (53,22 %) була сенсibilізація алергенами кліщів домашнього пилу (КДП), у 26 (41,93 %) – до екстракту трав, у 25 (40,32 %) – до алергенів весняних дерев, у 10 (16,12 %) – до суміші бур'янів, у 4 (6,45 %) – до домашніх тварин (кіт, собака), у 3 (4,83 %) – до цвілевих грибків (*A. Alternata*). У 47 (75,80 %) пацієнтів виявлено полісенсibilізацію. Дослідження загального сироваткового IgE підтвердили в половині (50,00 %) хворих підвищення його у крові в межах 119,00–325,60 МО/мл.

Пацієнтам зі скаргами на кашель і періодичну задишку провели оцінку функції зовнішнього дихання – відхилень у показниках спірометричних досліджень не зафіксовано.

На підставі суб'єктивних і об'єктивних показників, результатів лабораторних і специфічних алергологічних досліджень поставили діагноз:

інтерміттивний (сезонний) АР, сенсibilізація до екстрактів весняних дерев і/або трав і/або бур'янів – 20 осіб (32,26 %);

персистивний (цілорічний) АР, сенсibilізація до КДП і/або домашніх тварин і/або цвілевих грибків – 28 осіб (45,16 %);

атопічний дерматит дорослого типу, локалізована еритематозно-сквамозна форма, легкого ступеня тяжкості (SCORAD від 14,00 до 18,00 %), неповна або повна ремісія – 14 осіб (22,58 %).

Таким чином, кількість хворих із верифікованими алергічними хворобами становила 20,08 %. Найбільше було пацієнтів із персистивним АР. Серед найпоширеніших сенсibilізуючих алергенів – КДП, пилок трав і весняних дерев. Більша частина пацієнтів мала полісенсibilізацію, а 50,00 % – підвищений вміст IgE, що свідчить про реактивний механізм формування алергопатології.

За результатами визначення ДНК EBV у слині, крові та слизовій задньої стінки глотки у 30 (48,38 %) хворих виявлено ДНК EBV «+»: з них у 12 (40,00 %) – у слизовій задньої стінки глотки, у 9 (30,00 %) – у слині, у 9 (30,00 %) – одночасно в слині та слизовій задньої стінки глотки (кількість копій від  $10^2$  до  $10^7$ ). Серед обстежених ДНК EBV «+» у крові не виявлено. На підставі ДНК EBV «+» і підвищених у 5–10 разів, порівняно з контрольною групою, титрів EBV-VCA-IgG та EBNA-IgG, пацієнтам поставили діагноз «хронічна EBV-інфекція, активна фаза» (1-ша група, дослідна). У 32 (51,62 %) хворих реплікації ДНК вірусу не виявлено. На підставі наявності у цих хворих специфічних EBNA-IgG та EBV-VCA-IgG верифікована EBV-інфекція, латентна фаза (2-га група, порівняння).

Результати аналізу анамнестичних, клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень пацієнтів із алергічними хворобами у різних фазах хронічної EBV-інфекції наведені в таблиці.

**Порівняльний аналіз результатів клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень пацієнтів із алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією у різних фазах персистенції**

Показники	1-ша група, (n = 30)	2-га група, (n = 32)
Наявність алергічних хвороб у родині, n (%)	19 (63,33 %)°	12 (37,50 %)
Клінічні симптоми, n (%)*		
Чхання	27 (90,00 %)	28 (87,50 %)
Ринорея	24 (80,00 %)	27 (84,38 %)
Закладеність носа	24 (80,00 %)	26 (81,25 %)
Свербіж	26 (86,67 %)°	21 (65,63 %)
Ринокон'юнктивіт	16 (53,33 %)	18 (56,25 %)
Шкірні прояви	14 (46,67 %)°	7 (21,88 %)
Кашель	11 (36,67 %)	11 (34,38 %)
Утруднене дихання	5 (16,67 %)	6 (18,75 %)
Наявність еозинофілії, n (%) (еозинофілів >0,6 Г/л)	4 (13,33 %)	5 (15,63 %)
Цитологічне дослідження слизової носа, n (%) (еозинофілія >10,0 % у п/з)	11 (36,67 %)	11 (34,38 %)
Результати спірометрії: ОФВ1, % (>80,0 %)	98,20 ± 2,10	98,80 ± 1,80
ШПТ: n (%) >3,0 mm)*:		
Екстракт «КДП»	20 (66,67 %)°	13 (40,63 %)
Екстракт трав	12 (40,00 %)	14 (43,75 %)
Екстракт дерев	16 (53,33 %)°	9 (28,13 %)
Екстракт бур'янів	5 (16,67 %)	5 (15,63 %)
Екстракт «Кіт»	2 (6,67 %)	3 (9,38 %)
Екстракт «Собака»	1 (3,33 %)	-
Екстракт <i>A. Alternata</i>	1 (3,33 %)	2 (6,25 %)
Кількість осіб з полісенсibilізацією, n (%)	26 (86,67 %)°	21 (65,63 %)
Кількість осіб з гіпер-IgE синдромом (tIgE ≥ 100,0 МО/мл), n (%)	221,00 ± 9,20° 15 (50,00 %)	196 ± 5,40 16 (50,00 %)

**Примітки:** \* – можлива комбінація симптомів; ° – вірогідність різниці між групами дослідження,  $p < 0,05$ .

Як бачимо з таблиці, у більшості частини (63,33 %) пацієнтів 1-ї групи були алергічні хвороби у близьких родичів. Найчастіші симптоми – чхання, ринорея, свербіння, закладеність носа, ринокон'юнктивіт. У 8 (26,66 %) осіб скарги виявлялись лише у весняно-літній період, у 14 (46,66 %) – весь рік із періодами загострення за вологої погоди, під час перебування у старих приміщеннях, при контакт з домашніми тваринами тощо. Загострення цих симптомів у 36,67 % осіб виявлялось кашлем і/або утрудненим диханням (16,67 %) при нормальних показниках функції зовнішнього дихання (ОФВ<sub>1</sub> 98,20 ± 2,10). У 46,67 % пацієнтів були скарги на сухість шкіри, причому з дитинства, у період загострення – еритематозно-сквамозна висипання зі свербіжем і локалізацією на різних ділянках тіла (за шкалою SCORAD від 14,00 до 18,00 %). У загальному аналізі крові у 13,33 % осіб виявлено еозинофілію легкого ступеня, у 36,67 % – збільшену кількість еозинофілів у назоцитогамі, що, ймовірно, свідчить на алергічний характер ринореї. За результатами ШПТ, у 86,67 % була полісенсibiliзація, найчастіше – сенсibiliзація до алергенів екстрактів КДП (66,67 %) і суміші весняних дерев (береза, вільха, ліщина, ясен) (53,33 %). Половина пацієнтів 1-ї групи мала підвищений рівень загального IgE зі середнім значенням 221±9,20. На підставі клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень у пацієнтів 1-ї групи верифіковано інтерміттивний (сезонний) АР, сенсibiliзацію до екстрактів весняних дерев і/або трав і/або бур'янів – 8 осіб (26,66 %); персистивний (цілорічний) АР, сенсibiliзацію до КДП і/або домашніх тварин і/або цвілевих грибків – 14 осіб (46,66 %); атопічний дерматит дорослого типу, локалізовану еритематозно-сквамозну форму легкого ступеня тяжкості (SCORAD від 14,00 до 18,00 %), неповну або повну ремісію – 8 осіб (26,66 %).

Серед пацієнтів 2-ї групи наявність алергічних хвороб у близьких родичів підтвердили 37,50 % осіб. Найчастіше називали симптоми – чхання, ринорею, свербіння, закладений ніс, ринокон'юнктивіт. У 12 (37,50 %) осіб загострення мали сезонний характер, у 14 (43,75 %) – симптоми не зникали весь рік. У 6 (18,75 %) виявлено симптоми, характерні для дорослої форми АД. У загальному аналізі крові в 15,63 % осіб – еозинофілія легкого ступеня, у 34,38 % – збільшена кількість еозинофілів у назоцитогамі. За результатами ШПТ, у 65,63 % осіб виявлено полісенсibiliзацію, найчастіше – ко-сенсibiliзацію до алергенів екстрактів КДП і трав (тимофіївка лучна, мітлиця звичайна, грестиця збірна тощо). Половина пацієнтів 2-ї групи мали підвищений рівень загального IgE зі середнім значенням 196,0 ± 5,4. На підставі клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень у пацієнтів 2-ї групи верифіковано інтерміттивний (сезонний) АР, сенсibiliзацію до екстрактів весняних дерев і/або трав і/або бур'янів – 12 осіб (37,50 %); персистивний (цілорічний) АР, сенсibiliзацію до КДП і/або домашніх тварин і/або цвілевих грибків – 14 осіб (43,75 %); атопічний дер-

матит дорослого типу, локалізована еритематозно-сквамозна форма, легкого ступеня тяжкості (SCORAD від 14,00 до 18,00 %), неповна або повна ремісія – 6 осіб (18,75 %).

Оскільки в жодного пацієнта обох груп моносимптоматики не спостерігали, проведено порівняльний аналіз варіантів констеляцій симптомів (рис. 1, 2). Як бачимо з рисунків, у пацієнтів дослідної групи (1-ша група) і групи порівняння (2-га група) найпоширенішими симптомами були поєднання чхання (90,00 і 87,50 %), ринореї (80,00 і 84,38 %) і закладеності носа (80,00 і 81,25 %).

Однак у 1-й групі частіше, ніж у 2-й траплялося поєднання свербіння і шкірних проявів. Зокрема, констеляція свербіж + шкірні прояви + чхання (30,00 і 9,38 %,  $p < 0,05$ ), шкірні прояви + кашель + свербіж (23,33 % проти 3,13 %,  $p < 0,05$ ), шкірні прояви + кашель (80,01 і 37,52 %,  $p < 0,05$ ). Констеляцію закладеність носа + утруднене дихання + шкірні прояви не зафіксовано жодного разу серед пацієнтів 2-ї групи, тоді як у дослідній таке поєднання було у 10,00 % хворих.

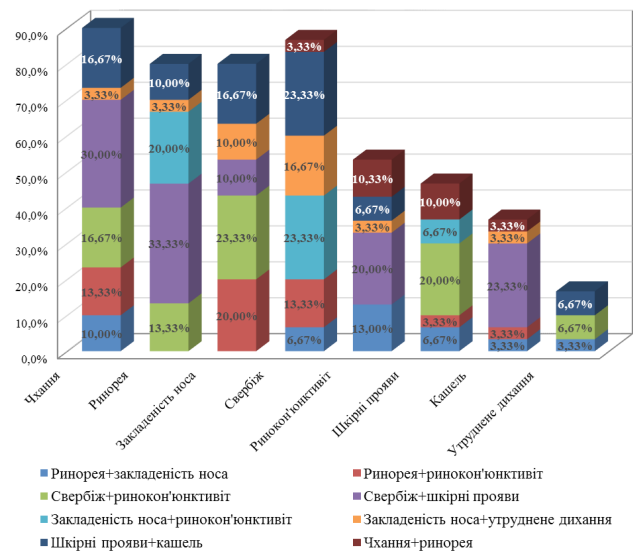


Рис 1. Варіанти констеляцій симптомів у пацієнтів 1-ї групи (n = 30).

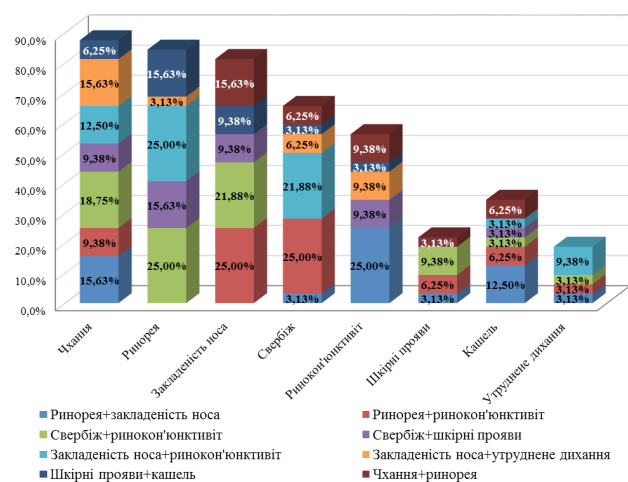


Рис 2. Варіанти констеляцій симптомів у пацієнтів 2-ї групи (n = 32).

Таким чином, порівняльний аналіз симптоматики у виокремлених групах хворих показав, що у 1-ї групи вірогідно частіше, ніж у 2-ї групи, виявлявся кутанний синдром, що характеризувався еритематозно-сквамозним висипанням зі свербіжем і транзиторним синдромом експіраторної задишки, що супроводжувався утрудненим диханням. Щодо ринокон'юнктивального синдрому, який характеризувався симптомами чхання, ринореї і закладеності носа, різниці у виокремлених групах не виявлено. Для 1-ї групи дослідження також характерна частіша наявність алергопатології у близьких родичів, що вказує на ймовірність генетичної схильності до алергічних хвороб (63,33 % проти 37,50 %,  $p < 0,05$ ).

Порівняльний аналіз результатів ШПТ показав, що у пацієнтів 1-ї групи частіше виявлялась сенсibiliзація до екстракту весняних дерев (53,33 % проти 28,13 %,  $p < 0,05$ ) і КДП (66,67 % проти 40,63 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з 2-ю групою. Серед пацієнтів 1-ї групи визначено також більшу кількість осіб із полісенсibiliзацією (86,67 % проти 65,63 %,  $p < 0,05$ ). Кількість пацієнтів із гіпер-IgE-синдромом однакова (по 50,00 %) в обох групах, а інтенсивність синтезу загального IgE у сироватці крові вірогідно вища у пацієнтів із хронічною EBV-інфекцією в активній фазі ( $p < 0,05$ ).

Отже, за результатами проведеного дослідження, пацієнти з алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією в активній фазі характеризувались полісенсibiliзацією, клінічними проявами IgE-залежних АР (переважаючою сенсibiliзацією до алергенів весняних дерев), АД (переважаючою сенсibiliзацією до алергенів КДП).

Отримані результати підтверджують асоціативний зв'язок EBV-інфекції в активній фазі з гіпер-IgE-синдромом, полісенсibiliзацією, а відтак – важливу роль вірусу в перебігу алергічних хвороб у дорослих.

**Висновки.** Кількість хворих на алергічні хвороби становила 20,08 %. Найчастіше верифіковано персистивний алергічний риніт. Поширеними сенсibiliзуючими алергенами були алергени кліщів домашнього пилу, трав і весняних дерев. Більша частина (75,80 %) пацієнтів мала полісенсibiliзацію, а 50,00 % – гіпер-IgE-синдром. У 48,38 % пацієнтів з алергічними хворобами виявлено хронічну М. Епштейна – І. Барр вірусну інфекцію у активній фазі. У хворих із алергопатологією і хронічною М. Епштейна – І. Барр вірусною інфекцією в активній фазі вірогідно частіше фіксували генетичну детермінованість до цих хвороб (63,33 %), полісенсibiliзацію (86,67 %), сенсibiliзацію до весняних дерев (53,33 %) і кліщів домашнього пилу (66,37 %). Клінічні ознаки алергопатології у пацієнтів із хронічною М. Епштейна – І. Барр вірусною інфекцією в активній фазі виявляли ринокон'юнктивальним, кутанним синдромом, транзиторним синдромом експіраторної задишки та гіпер-IgE-синдромом, причому з вірогідно більшим умістом IgE ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих із хронічною М. Епштейна – І. Барр вірусною інфекцією у латентній фазі. Результати досліджень підтверджують вплив М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі на перебіг алергічних хвороб у дорослих, вказують на актуальність цієї медико-соціальної проблеми.

## Список літератури

1. Зубченко СО. Поширеність Епштейна–Барр вірусної інфекції серед студентської молоді. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012;2:153–156 (Zubchenko SO. Prevalence of Epstein Barr virus infection among students. Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2012;2:153-156) (Ukrainian).
2. Чоп'як ВВ, Зубченко СО, Пасічнюк ІП. Аналіз поширеності гіпер IgE-синдрому серед практично здорових осіб юнацького віку. Вісник проблем біології і медицини. 2014;3(1):380–387 (Chopyak VV, Zubchenko SO, Pasichnyuk IP. Analysis of hyper-IgE-syndrome prevalence among practically healthy adolescent individuals. Bulletin of Problems Biology and Medicine. 2014;3(1):380-387) (Ukrainian).
3. Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, Білянська ЛМ, Щепанкевич І. Епштейна–Барр вірусна інфекція в стадії реактивації: клініко-імунологічні критерії діагностики та принципи лікування. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2010;1:129. (Chopyak VV, Potemkina HO, Bilianska LM, Shepankevich I. Epstein-Barr viral infection at the stage of reactivation: clinical and immunological criteria of diagnosis and principles of treatment. Immunology and Allergy: Science and Practice. 2010; 1: 129) (Ukrainian).
4. Arianna Mareri, Stuart P, Adler K. Herpesvirus-associated acute urticaria: an age matched case-control study. J Allergy Clin Immunol. 2013;8:203-209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085378>
5. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N, Bousquet P, Burney P et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy. 2012;67(1):18-24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>
6. Calvari M, Alassandri C, Paolane G. Correlation between Epstein-Barr virus antibodies, serum IgE and atopic disease. Pediatr Allergy Immunol. 1997;8(1):91-96. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1997.tb00150.x>
7. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med. 2000;343:481-492. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008173430707>
8. Li L, Liu D, Hutt-Fletcher L, Morgan A, Masucci MG, Levitsky V. Epstein-Barr virus inhibits the development of dendritic cells by promoting apoptosis of their monocyte precursors in the presence of granulocyte macrophage-colony-stimulating factor and interleukin-4. Blood. 2002;99(10):3725-3734. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.10.3725>
9. Nilsson C, Larsson Sigfrinius AK, Montgomery SM, Sverremark-Ekström E, Linde A, Lilja G et al. Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus are differentially associated with numbers of cytokine-producing cells and early atopy. Clin Exp Allergy. 2009;39(4):509-517. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03147.x>
10. Nilsson C, Linde A, Montgomery SM, Gustafsson L, Näsman P, Blomberg MT et al. Does early EBV infection protect against IgE sensitization? J Allergy Clin Immunol. 2005;116(2):438-444. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.027>

11. Reiko Okudaira, Tokuko Mukoyama, Naohito Suzuki, Kohei Hashizume, Tsutomu Iwata, Fumiko Juli et al. Epstein-Barr virus infection in childhood may precipitate atopic diseases. *Allergology International*. 2005;54:483-490. <https://doi.org/10.2332/allergolint.54.483>
12. Rystedt I, Strannegard IL, Strannegard O. Increased serum levels of antibodies to Epstein Barr virus in adults with history of atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1984;75(2):179-183. <https://doi.org/10.1159/000233610>
13. Saghafian-Hedengren S, Sundström Y, Sohlberg E, Nilsson C, Linde A, Troye-Blomberg M et al. Herpesvirus seropositivity in childhood associates with decreased monocyte-induced NK cell IFN-gamma production. *J Immunol*. 2009;182(4):2511-2517. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801699>
14. Saghafian-Hedengren S, Sverremark-Ekström E, Linde A, Lilja G, Nilsson C. Early-life EBV infection protects against persistent IgE-sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):433-438. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.033>
15. Savard M, Bélanger C, Tardif M, Gourde P, Flamand L, Gosselin J. Infection of primary human monocytes by Epstein-Barr virus. *J Virol*. 2000;74(6):2612-2619. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.6.2612-2619.2000>
16. Sidorchuk A, Wickman M, Pershagen G, Lagarde F, Linde A. Cytomegalovirus infection and development of allergic diseases in early childhood: interaction with EBV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1434-1440. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.08.009>
17. Strannegard IL, Strannegard O. Epstein-Barr virus antibodies in children with atopic disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1981;64(3):314-319. <https://doi.org/10.1159/000232709>
18. Thyphronitis G, Tsokos GC, June CH, Levine AD, Finkelman FD. IgE secretion by Epstein-Barr virus infected purified human B-lymphocytes is stimulated by interleukin 4 and suppressed by interferon gamma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989;86(14):5580-5584. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.14.5580>
19. Tsuge I, Morishima T, Morita M, Kimura H, Kuzushima K, Matsuoka H. Characterization of Epstein-Barr virus (EBV) infected natural killer (NK) cell proliferation in patients with severe mosquito allergy, establishment of an IL-2-dependent NK-like cell line. *Clin Exp Immunol*. 1999;115(3):385-392. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00836.x>
20. Votava M, Bartosová D, Krchnáková A, Crhová K, Kubínová L. Diagnostic importance of heterophile antibodies and immunoglobulins IgA, IgE, IgM and low-avidity IgG against Epstein-Barr virus capsid antigen in children. *Acta Virol*. 1996;40(2):99-101.
21. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N, Bousquet P, Burney P et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>

Стаття надійшла до редакції журналу 9.11.2018 р.

## Клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами

С. О. Зубченко, В. В. Чоп'як

**Вступ.** За неякісної чи зниженої імунної відповіді активація хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції ініціює різні патологічні порушення, одним із яких є алергія.

**Мета.** Дослідити клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами.

**Матеріали й методи.** У рандомізований спосіб обстежено 298 хворих, яких консультували у Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології впродовж 2016–2017 років із попередньою стратифікацією за наявністю у них алергічних симптомів. Усім пацієнтам проведено клінічні, лабораторно-інструментальні, специфічні алергологічні обстеження. Виявлення герпесвірусних інфекцій проводили за допомогою молекулярно-генетичних досліджень. У дослідження залучено 62 хворих із верифікованими на підставі критеріїв ARIA (2016), GINA (2016–2017), уніфікованого клінічного протоколу «Атопічний дерматит» (2016) алергічними хворобами, які інфіковані лише EBV (33 (53,3 %) жінок і 29 (46,7 %) чоловіків віком  $28,6 \pm 2,4$  року).

**Результати.** Кількість хворих на алергічні хвороби становила 20,08 %. Найчастіше верифіковано персистивний алергічний риніт, сенсibiliзацію алергенами кліщів домашнього пилу, трав і весняних дерев. Полісенсibiliзацію виявлено у 75,80 % осіб, а гіпер-IgE-синдром – у 50,00 %. У 48,38 % пацієнтів із алергічними хворобами діагностовано хронічну М. Епштейна – І. Барр вірусну інфекцію в активній фазі (1-ша група). Клінічні ознаки алергопатології у пацієнтів 1-ї групи виявлялись ринокон'юнктивальним, кутанним синдромами ( $p < 0,05$ ), транзиторним синдромом експіраторної задишки ( $p < 0,05$ ) та гіпер-IgE-синдромом, причому з вірогідно більшим умістом IgE ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами з хронічною М. Епштейна – І. Барр вірусною інфекцією у латентній фазі (2-га група). У пацієнтів 1-ї групи частіше визначали полісенсibiliзацію ( $p < 0,05$ ) і наявність алергопатології у близьких родичів, що вказує на ймовірність генетичної схильності до алергічних хвороб ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Результати досліджень, що підтверджують вплив М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі на перебіг алергічних хвороб у дорослих, свідчать про актуальність і перспективність цього напрямку досліджень.

**Ключові слова:** алергічний риніт, атопічний дерматит, М. Епштейна – І. Барр вірусна інфекція, гіпер-IgE-синдром, полісенсibiliзація.

## Clinical and Laboratory Peculiarities of Chronic Active M. Epstein - I. Barr Virus Infection Course in Patients with Allergic Diseases

S. Zubchenko, V. Chopyak

**Introduction.** In case of weak or insufficient immune response, activation of chronic M. Epstein - I. Barr virus infection initiates different pathological disorders, one of which is allergy.

**The aim of the study.** To specify the features of patients with allergic diseases and investigate clinical and laboratory peculiarities of chronic active M. Epstein - I. Barr virus infection course.

**Materials and methods.** Totally, 298 patients, who were consulted at Lviv regional medical center of clinical immunology and allergology in 2016-2017 years with prior stratification by the presence of allergic symptoms, were examined randomly. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental, specific allergy tests. Detection of herpes virus infections was performed by the results of molecular and genetic investigations. In general, the research involved 62 patients with verified allergic diseases, who were infected only with M. Epstein - I. Barr virus (33 (53.3 %) females and 29 (46.7 %) males aged  $28.6 \pm 2.4$  years). The diseases were verified based on ARIA (2016), GINA (2016-2017) criteria and unified clinical protocol "Atopic dermatitis" (2016).

**Results.** Allergic diseases constituted 20.08 %. Verified persistent allergic rhinitis as well as sensitization with house dust mites, grass and spring trees were the most common. Polysensitization was detected in 75.80 % of individuals, and hyper-IgE syndrome in 50.00 %. Chronic active M. Epstein - I. Barr virus infection was detected in 48.38 % of patients with allergic diseases (1<sup>st</sup> group). Clinical signs of allergopathy in patients of the 1<sup>st</sup> group were manifested by rhino-conjunctivitis, cutaneous syndrome ( $p < 0.05$ ), transitory syndrome of expiratory breathlessness ( $p < 0.05$ ) and hyper-IgE-syndrome, namely with reliably higher IgE content ( $p < 0.05$ ) compared to the patients with chronic active M. Epstein - I. Barr virus infection in latent phase (2<sup>nd</sup> group). In patients of the 1<sup>st</sup> group, polysensitization and the presence of allergopathy in close relatives were more common ( $p < 0.05$ ), indicating the probability of genetic predisposition to allergic diseases ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The results of investigation prove the influence of chronic active M. Epstein - I. Barr virus infection on the course of allergic diseases in adults and indicate the applicability and perspectives of the research in this direction.

**Keywords:** allergic rhinitis, atopic dermatitis, M. Epstein - I. Barr viral infection, hyper-IgE-syndrome, polysensitization.