

© Горбаль Н. Б., 2024  
 УДК 616-071+616.523+613.954  
 DOI 10.11603/1681-2727.2024.1.14288

Н. Б. Горбаль

## КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

Івано-Франківський національний медичний університет

*Висвітлено особливості хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції (ЕБВІ) у дітей дошкільного віку та їх інфікованість цитомегаловірусом (ЦМВ) і вірусом герпесу людини 6 типу (ГВЛ 6).*

*Мета – вивчити особливості клінічних проявів хронічної реактивованої ЕБВІ в дітей дошкільного віку та частоту коінфекції з ЦМВ і ГВЛ 6.*

**Пацієнти і методи.** До основної групи увійшли 40 дітей віком 3-6 років, інфіковані ВЕБ, з частими гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ), рекурентними тонзилітами, з одним або кількома проявами: лімфаденопатією, періодичним підвищенням температури тіла, утрудненням носового дихання, гіпертрофією піднебінних мигдаликів. До контрольної групи увійшли 20 здорових дітей віком 3-6 років, інфікованих ВЕБ. Методом ІФА виявляли anti-VCA IgM та anti-EBNA IgG, IgM та IgG до ЦМВ, ДНК ВЕБ, ЦМВ та ГВЛ 6 виявляли методом ПЛР у крові та ротоглотці.

**Результати.** При обстеженні дітей реплікацію вірусу в крові виявлено у 25 % випадків. У таких пацієнтів частіше виявляли підвищення температури тіла, збільшення задньошийних і передньошийних лімфовузлів до 2,0-2,5 см, гіпертрофію піднебінних мигдаликів, гіпертрофію носоглоткового мигдалика, гепатомегалію, післявірусний синдром стомлюваності. Значна лімфаденопатія, гіпертрофія носового мигдалика, частота ГРЗ 8-10 на рік корелюють з реплікацією ВЕБ у крові. У дітей основної групи в ротоглоткових зішкрібах у 67,5 % випадках виявлено ДНК ВЕБ, у 15,0 % – ДНК ЦМВ, у 37,5 % – ДНК ГВЛ 6.

**Висновки.** У дітей з хронічною ЕБВІ виявлено реплікацію вірусу у крові у 25,0 % випадків, на мигдаликах – у 67,5 %. У дітей з вірусемією виявлено субфебрилітет, шийну лімфаденопатію, гіпертрофію піднебінних мигдаликів 2-3-го ступеня та аденоїди 2-3-го ступеня, частота ГРЗ – 8-10 разів на рік, тонзилітів – 4-6 на рік. У дітей без вірусемії лімфаденопатія та гіпертрофія мигдаликів менш значні, нижча частота ГРЗ і тонзилітів. Частота ЕБВІ, асоційованої з ЦМВ, – 90,0 %, а з ГВЛ 6 – 95,9 %.

**Ключові слова:** Епштейна-Барр вірусна інфекція, діти, дошкільний вік, лімфаденопатія.

Інфекція, спричинена вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) десятиліттями привертає увагу вчених і досі викликає чимало запитань у клініцистів. Причиною цього є убіквітарне поширення вірусу, позитивна персистенція в організмі людини, різноманітність клінічних проявів, асоціація з онкологічними, аутоімунними захворюваннями, відсутність специфічної профілактики та ефективних противірусних засобів.

До педіатрів та інфекціоністів часто звертаються пацієнти з клінічними ознаками хронічної ЕБВІ. При цьому виникає чимало питань, адже немає клінічних настанов і протоколів, які регламентували б тактику ведення таких пацієнтів з позицій доказової медицини.

80-90 % випадків інфекційного мононуклеозу (ІМ) спричиняє ВЕБ [1, 2]. Ця гостра форма ЕБВІ у більшості випадків є самоелімінувальним захворюванням із сприятливим прогнозом [2]. Водночас встановлено зв'язок між інфікуванням ВЕБ та розвитком злоякісних захворювань – лімфомою Беркітта, назофарингеальною карциномою, лімфомою Ходжкіна, раком шлунка [3, 4]. Через це Міжнародним агентством із вивчення раку ВЕБ визнаний канцерогеном людини (група 1) [5]. Саме перенесена ЕБВІ є високим фактором ризику лімфоми Ходжкіна та розсіяного склерозу. Досі залишається невідомим, як саме пов'язані ці захворювання і симптоматична первинна ЕБВІ [6, 7].

Щороку реєструється близько 200 000 нових випадків злоякісних новоутворень, асоційованих з ВЕБ, та 140 000 смертей, обумовлених ними [8]. Встановлено зв'язок ВЕБ із системним червоним вовчаком, ревматоїдним артритом [2].

Інфікованість людей ВЕБ сягає 95 % [1]. Приблизно 50 % дітей у США та Європі є серопозитивними в перші роки життя. Рівні серопозитивності варіюють від 20 до 80 % залежно від віку, раси, етнічної приналежності, географічного розміщення та соціально-економічного розвитку країни [9]. Чим нижчим є соціально-економічне

становище та чим більше людей проживає в одній сім'ї, тим більша ймовірність інфікування ВЕБ [10].

Вірус виявляється у слині, передається під час кашлю, спільного вживання їжі, поцілунків тощо. Протягом усього життя вірус у невеликій кількості можна виявити у слині інфікованих людей [1]. Саме обмін слиною можна назвати основним шляхом передачі ВЕБ. Є два вікові періоди, під час яких соціальна поведінка особливо сприяє такій передачі – раннє дитинство та підлітковий вік. Це пов'язано зі спільним користуванням іграшками та посудом у ранньому дитинстві, поцілунками в підлітковому та дорослому віці [11]. Маленькі діти, ймовірно, інфікуються від безсимптомних батьків або братів і сестер, які виділяють ВЕБ зі слиною. Приблизно в 30 % батьків дітей віком до 6 років ВЕБ виявляють у ротовому секреті [8]. Хворі з інфекційним мононуклеозом можуть бути дуже заразними до 180 днів після появи симптомів і, можливо, навіть довше [12].

Досі не встановлено, чому первинна ЕБВІ у деяких пацієнтів проявляється у вигляді ІМ, а в інших перебігає безсимптомно [11]. Сучасне розуміння патогенезу свідчить про те, що ІМ спричинений не стільки збудником, скільки реакцією імунної системи на нього, надмірною відповіддю CD8<sup>+</sup>-клітин. Для ІМ характерне значне збільшення кількості ВЕБ-специфічних CD8<sup>+</sup>-клітин, а зміни відносної кількості інших клітинних популяцій встановлені слабше [11].

Варіант гострої ЕБВІ у вигляді ІМ має генетичний компонент. Переколивим доказом цього є значно більша кількість випадків у монозиготних або одностатевих близнюків, порівняно з дизиготними або різностатевими [6].

Невідомі також причини реактивації ВЕБ *in vivo*. Припускають, що це відбувається, коли латентно інфіковані В-клітини реагують на інші патогени [13].

Окремо розрізняють хронічну активну форму ЕБВІ. Вона реєструється рідко, в основному в Японії та країнах Східної Азії [2]. Хронічна активна ЕБВІ має тяжкий перебіг, характеризується високим вірусним навантаженням ДНК ВЕБ ( $10^3$ – $10^7$  копій/мл), що свідчить про активну реплікацію вірусу [10]. Вона не пов'язана з післявірусним синдромом втомлюваності, який спостерігається при ІМ і може тривати до року [14].

При аналізі проявів ЕБВІ варто враховувати інфікованість дітей іншими герпесвірусами, які належать до людської віробіоти – сукупності вірусів, які виявляються в організмі людини та є складовою вірому – поєднання людської «віробіоти» та пов'язаних з нею генів [15, 16]. Насамперед, слід врахувати ЦМВ та ГВЛ 6. Серопозитивність до ЦМВ у країнах, що розвиваються, сягає понад 90 % у підлітковому віці та перевищує 95 % у дорослому [17]. За даними дослідження, здійсненого у Німеччині, серопозитивність населення до ЦМВ становить 56,7 %, у жінок – 62,3 %, у чоловіків – 51,0 % [18].

Згідно з результатами дослідження у Швеції, серопозитивність до ВЕБ поступово зростає – з 13 % у дітей віком 1 рік, 38,3 % у 5 років, до 47,1 % у 10-річному віці. Тоді як для ЦМВ спостерігалось швидке зростання між 1 і 2 роками життя і чітке плато між 5 і 10 роками. Серопозитивними були 8 % дітей в 1 рік, 57,4 % у 5 років і 57,6 % у 10 років. Серопозитивність до ЦМВ вища у країнах, що розвиваються [15].

Повсюдно поширеним вірусом є ГВЛ 6. До дворічного віку ним інфікуються 90 % дітей, після первинного інфікування у слині виявляють високі рівні ДНК вірусу протягом кількох місяців [19]. Серопозитивними до ГВЛ 6 є біля 95 % дорослих [20].

Мета роботи – вивчити особливості клінічних проявів хронічної ЕБВІ в стадії реактивації у дітей дошкільного віку та частоту коінфекції з ЦМВ та ГВЛ 6.

### Пацієнти і методи

Обстежено 40 дітей основної групи та 20 дітей контрольної групи віком 3-6 років, які були оглянуті в консультативному кабінеті у КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня» у 2017-2019 рр.

До основної групи увійшли діти віком 3-6 років, інфіковані ВЕБ, що підтверджено виявленням anti-EBNA IgG, з частими ГРЗ і рекурентними тонзилітами в анамнезі. У них виявляли один або декілька наступних клінічних проявів: лімфаденопатію, періодичне підвищення температури тіла, утруднення носового дихання без катаральних проявів, гіпертрофію піднебінних мигдаликів різного ступеня. До контрольної групи увійшли 20 дітей клінічно здорових дітей віком 3-6 років, інфікованих ВЕБ, що підтверджено виявленням anti-EBNA IgG у сироватці крові.

Серед дітей основної групи відвідували організований дитячий колектив 36 дітей, не відвідували – 4, у контрольній групі 18 і 2 відповідно.

Обстеження здійснювали після надання батьками інформованої згоди. Дітей обстежували у період відносного здоров'я, коли не було проявів гострих респіраторних чи інших захворювань.

Використовували такі методи обстеження: збір та аналіз скарг хворого, анамнез хвороби, клінічний огляд, загальний аналіз крові, бактеріологічне дослідження слизу з ротоглотки, дослідження крові методом ІФА та ПЛР. Методом ІФА виявляли антитіла до капсидного антигену ВЕБ – anti-VCA IgM та ядерного антигену – anti-EBNA IgG, антитіла IgM та IgG до цитомегаловірусу. ДНК ВЕБ, ЦМВ та ГВЛ 6 виявляли методом ПЛР у крові та ротоглотковому зішкрібі.

Діагноз хронічної ЕБВІ встановлювали на підставі результатів серологічної діагностики – виявлення anti-EBNA IgG у сироватці крові.

Враховували не лише частоту ГРЗ, а й ступінь тяжкості та ускладнення, адже чітких сучасних критеріїв, які б дозволяли віднести дитину до групи дітей, які часто хворіють,

та визначення поняття «рекурентні респіраторні інфекції» немає [21, 22].

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали шляхом розрахунку частоти ознак на 100 осіб для відносних величин. Оцінку достовірності різниці отриманих результатів у різних групах спостереження та перевірку нульової гіпотези здійснювали шляхом розрахунку критерію відповідності  $\chi^2$  Пірсона. Для визначення сили взаємозв'язку між досліджуваними ознаками застосовували обчислення критерію V Крамера.

### Результати досліджень та їх обговорення

ДНК ВЕБ у крові виявлено у 25 % дітей основної групи і в жодному не зафіксовано реплікацію ЦМВ та ГВЛ 6. У 90,0 % дітей основної групи виявлено коінфікування

ЦМВ, а у 95,9 % – ГВЛ 6 на підставі виявлення IgG. Тривалість реплікації вірусу в крові становила від 3 до 6 міс.

При дослідженні методом ПЛР ротоглоткових зішкрібів у 67,5 % дітей основної групи виявлено ДНК ВЕБ. У всіх дітей з реплікацією вірусу у крові виявляли вірус і у матеріалі з ротоглотки. У ротоглотковому зішкрібі ДНК ЦМВ знайдено лише у 15,0 % дітей, а ДНК ГВЛ 6 – у 37,5 %. Всі 3 герпесвіруси в ротоглотковому зішкрібі виявлено у 5,0 % дітей основної групи, у 22,5 % – ВЕБ та ГВЛ 6, у 10,0 % – ЦМВ та ГВЛ 6.

У дітей контрольної групи ми не виявили реплікацію ВЕБ, ЦМВ та ГВЛ 6 у крові. У ротоглотковому зішкрібі ДНК ВЕБ знайдено у 18,0 % дітей, ДНК ГВЛ 6 – у 27,5 %, ЦМВ – у 10,0 %.

Клінічні прояви хронічної ЕБВІ наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні прояви хронічної ЕБВІ

Симптом		Контрольна група (n=20), n (%)	Основна група (n=40), n (%)		
			Пацієнти з реплікацією вірусу у крові (n=10)	Пацієнти з реплікацією вірусу в ротоглотці (n=17)	Пацієнти, в яких не виявили реплікації вірусу ні в ротоглотці, ні у крові (n=13)
Підвищення температури тіла	Субфебрильна температура	0 (0,0 %)	6 (60,0 %)*	0 (0,0 %)^	0 (0,0 %)^
	Періодично фебрильна	0 (0,0 %)	3 (30,0 %)*	0 (0,0 %)^	0 (0,0 %)^
Шийна лімфаденопатія	Значна – збільшені задньошийні та передньошийні лімфовузли до 2,0-2,5 см	0 (0,0 %)	8 (80,0 %)*	2 (11,8 %)^	0 (0,0 %)^
	збільшені передньошийні лімфовузли до 1-2 см	6 (30,0 %)	2 (20,0 %)	16 (94,1 %)*^	8 (61,5 %)^#
Гіпертрофія мигдаликів	2-3-й ступінь	0 (0,0 %)	5 (50,0 %)*	9 (52,9 %)*	1 (7,7 %)^#
	1-й ступінь	3 (15,0 %)	5 (50,0 %)	8 (47,1 %)*	3 (23,1 %)
Гіпертрофія носоглоткового мигдалика	2-3-й ступінь, утруднене носове дихання	0 (0,0 %)	7 (70,0 %)*	3 (17,7 %)^	0 (0,0 %)^
	1-й ступінь	8 (40,0 %)	3 (30,0 %)	10 (58,8 %)	2 (15,4 %)#
Гепатомегалія		0 (0,0 %)	3 (30,0 %)*	0 (0,0 %)^	0 (0,0 %)^
Спленомегалія		0 (0,0 %)	2 (20,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Післявірусний синдром стомлюваності		0 (0,0 %)	8 (80,0 %)*	2 (11,8 %)^	0 (0,0 %)^
Частота ГРЗ на рік	8-10	0 (0,0 %)	7 (70,0 %)*	2 (11,8 %)^	0 (0,0 %)^
	6-7	2 (10,0 %)	3 (30,0 %)	14 (82,4 %)*^	4 (30,8 %)#
	4-5	18 (90,0 %)	0 (0,0 %)*	1 (5,9 %)*	9 (69,2 %)^#
Частота тонзилітів на рік	4-6	0 (0,0 %)	5 (50,0 %)*	4 (23,5 %)*	0 (0,0 %)^#
	2-3	0 (0,0 %)	5 (50,0 %)*	10 (58,8 %)*	3 (23,1 %)#
	0-1	20 (100,0 %)	0 (0,0 %)	3 (17,7 %)*	10 (76,9 %)^#

Примітки: \* – статистично значуща різниця показників, порівняно з контрольною групою;

^ – статистично значуща різниця показників, порівняно з пацієнтами з реплікацією вірусу в крові;

# – статистично значуща різниця показників, порівняно з пацієнтами з реплікацією вірусу в ротоглотці.

Підвищення температури тіла, збільшення задньо-шийних і передньо-шийних лімфовузлів до 2,0-2,5 см, гіпертрофія піднебінних мигдаликів, гіпертрофія носоглоткового мигдалика, гепатомегалія, післявірусний синдром стомлюваності реєстрували частіше у групі пацієнтів, у яких виявлено реплікацію ВЕБ у крові ( $p < 0,05$ ). У таких дітей були прояви післявірусного синдрому стомлюваності. За даними анамнезу, вони хворіли на ГРЗ 8-10 разів на рік, тонзилітами – 4-6 разів на рік.

Частота тонзилітів була вищою у пацієнтів, в яких виявляли вірус у крові та на мигдаликах ( $p < 0,05$ ).

У дітей з виявленою ДНК ВЕБ на мигдаликах без вірусемії спостерігали шийну лімфаденопатію, гіпертрофію мигдаликів 2-го ступеня, без проявів післявірусного синдрому стомлюваності. Частота ГРЗ за рік у цій групі – 6-8, а тонзилітів – 2-3 рази на рік.

Реплікація ВЕБ у крові пацієнтів корелювала зі значною лімфаденопатією, гіпертрофією носового мигдалика, частотою ГРЗ 8-10 на рік.

Частота і ступінь клінічних проявів не відрізнялися у хворих, в яких було виявлено лише ВЕБ та з асоційованими формами цих інфекцій.

Дилема клінічних форм хронічної ЕБВІ далека від вирішення [23]. У клінічній практиці рідко запідозрюють реактивацію ВЕБ в імунокомпетентних осіб. Навіть якщо її ідентифікують, немає методів лікування з доведеною ефективністю [1].

Відомо, що реактивація ВЕБ відбувається після порушення клітинної імунної відповіді, спричиненої психологічним стресом різного характеру. Реактивацію ВЕБ виявляли у пацієнтів, які перебували у відділенні інтенсивної терапії довше 5-7 днів, що пов'язують зокрема і з психологічним стресом. Реактивація ВЕБ відбувається паралельно зі змінами різноманітних імунних маркерів клітинного імунітету, який контролює персистенцію ВЕБ у здорової людини [1].

Реактивація ЕБВІ в імунокомпетентних дітей клінічно часто нагадує первинну ЕБВІ, а саме інфекційний мононуклеоз, і клінічно їх важко розрізнити. Часто реактивація ЕБВІ виникає після імуносупресивних подій та має різні та складні клінічні прояви. Досить поширеним є ураження печінки. Описано також реактивацію ЕБВІ у дітей у формі хронічної активної ЕБВІ, лімфоми, гемофагоцитарного синдрому та ураження однієї із систем органів, асоційоване з ВЕБ – енцефаліт, тромбоцитопенія, міокардит, інтерстиційна пневмонія [24]. У нашому дослідженні в жодної дитини таких уражень не було, всі прояви підпадають під мононуклеозоподібне захворювання.

У дітей з хронічною ЕБВІ ми спостерігали гіпертрофію як піднебінних мигдаликів, так і носоглоткового. Значніша вона у дітей з реплікацією ВЕБ у крові. Ці стани порушують якість життя дитини, і при них можуть бути необхідними оперативні втручання. Причини гіпертрофії мигдаликів та аденоїдів недостатньо вивчені. У нашому дослідженні продемонстровано високу частоту реплікації ВЕБ на мигдаликах, а саме 67,5 % дітей основної групи. Частота виявлення вірусів на мигдаликах залежить від способу отримання матеріалу, віку пацієнта, пори року, в яку зразки були зібрані [25].

За результатами дослідження Kourieh та ін (2018), у 85 % людей після тонзилектомії в мигдаликах виявляли щонайменше одного з представників родини герпесвірусів – ВЕБ – у 67,6 %, ГВЛ 6 – у 50,7 %, ЦМВ – у 2,3 % [26]. Частота виявлення ВЕБ була значно вищою у дорослих, а ГВЛ 6 – у дітей [26].

Післявірусний синдром стомлюваності, що у МКХ-10 кодується як G93.3, більш відомий в нашій літературі, як «астенічний синдром» [20]. Його проявами у дітей дошкільного віку є в'ялість, дратливість, психоемоційна лабільність, розлади сну, зниження апетиту. Оцінка та виявлення цього синдрому у дітей 3-6 років є доволі суб'єктивними. Проте такі скарги є частими у батьків дітей, в яких ми діагностували хронічну ЕБВІ з реплікацією ВЕБ у крові.

### Висновки

1. У дітей з хронічною ЕБВІ частота реплікації вірусу у крові становить 25,0 %, а на мигдаликах – 67,5 %. У всіх дітей з вірусемією спостерігали реплікацію вірусу і на мигдаликах.

2. У дітей з вірусемією виявлено тривалий субфебрилітет, значну шийну лімфаденопатію, гіпертрофію піднебінних мигдаликів 2-3-го ступеня та аденоїди 2-3-го ступеня, в анамнезі у таких дітей частота ГРЗ – 8-10 разів на рік, тонзилітів – 4-6 разів на рік.

3. У дітей з реплікацією вірусу на мигдаликах без вірусемії не виявляли субфебрилітету, меншим був ступінь гіпертрофії мигдаликів, лімфаденопатії, нижча частота ГРЗ і тонзилітів, порівняно з дітьми, в яких виявлено реплікацію ВЕБ у крові.

4. Частота ЕБВІ асоційованої з ЦМВ – 90,0 %, а з ГВЛ 6 – 95,9 %. Реплікацію цих вірусів виявляли тільки на мигдаликах: ДНК ЦМВ виявлено у 15,0 % дітей, а ДНК ГВЛ 6 – у 37,5 %. Всі 3 герпесвіруси в ротоглотковому зішкрібі виявлено у 5,0 % дітей основної групи, у 22,5 % – ВЕБ та ГВЛ 6, у 10,0 % – ЦМВ та ГВЛ 6. Клінічні прояви у хворих з асоційованими формами цих інфекцій не відрізнялися.



## Література

- Kerr, J. R. (2019). Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol*, 72(10), 651-658.
- Fugl, A., & Andersen, C. L. (2019). Epstein-Barr virus and its association with disease—a review of relevance to general practice. *BMC family practice*, 20, 1-8.
- Leong, M. M. L., & Lung, M. L. (2021). The impact of Epstein-Barr virus infection on epigenetic regulation of host cell gene expression in epithelial and lymphocytic malignancies. *Frontiers in Oncology*, 11, 629780.
- Coghill, A. E., & Hildesheim, A. (2014). Epstein-Barr virus antibodies and the risk of associated malignancies: review of the literature. *American journal of epidemiology*, 180(7), 687-695.
- van der Weele, P., van Logchem, E., Wolffs, P., van den Broek, I., Feltkamp, M., de Melker, H., ... & King, A. J. (2016). Correlation between viral load, multiplicity of infection, and persistence of HPV16 and HPV18 infection in a Dutch cohort of young women. *Journal of Clinical Virology*, 83, 6-11.
- Balfour, H. H., Jr., Dunmire, S. K., and Hogquist, K. A. (2015). Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology*, 4(2), e33.
- Houen, G., Trier, N. H., & Frederiksen, J. L. (2020). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Frontiers in immunology*, 11, 587078.
- Dasari, V., Bhatt, K. H., Smith, C., & Khanna, R. (2017). Designing an effective vaccine to prevent Epstein-Barr virus-associated diseases: challenges and opportunities. *Expert Review of Vaccines*, 16(4), 377-390.
- Jansen, M. A., Van Den Heuvel, D., Bouthoorn, S. H., Jaddoe, V. W., Hooijkaas, H., Raat, H., ... & Moll, H. A. (2016). Determinants of ethnic differences in cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex virus type 1 seroprevalence in childhood. *The Journal of pediatrics*, 170, 126-134.
- Gares, V., Panico, L., Castagne, R., Delpierre, C., & Kelly-Irving, M. (2017). The role of the early social environment on Epstein Barr virus infection: a prospective observational design using the Millennium Cohort Study. *Epidemiology & Infection*, 145(16), 3405-3412.
- Rostgaard, K., Balfour Jr, H. H., Jarrett, R., Erikstrup, C., Pedersen, O., Ullum, H., ... & Hjalgrim, H. (2019). Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS one*, 14(12), e0226436.
- Fafi-Kremer, S., Morand, P., Brion, J. P., Pavese, P., Baccard, M., Germi, R., ... & Seigneurin, J. M. (2005). Long-term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *The Journal of infectious diseases*, 191(6), 985-989.
- Odumade, O. A., Hogquist, K. A., & Balfour Jr, H. H. (2011). Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clinical microbiology reviews*, 24(1), 193-209.
- Pagano, J. S., Whitehurst, C. B., & Andrei, G. (2018). Antiviral drugs for EBV. *Cancers*, 10(6), 197.
- Carvalho-Queiroz, C., Johansson, M. A., Persson, J. O., Jörtsö, E., Kjerstadius, T., Nilsson, C., ... & Sverremark-Ekström, E. (2016). Associations between EBV and CMV seropositivity, early exposures, and gut microbiota in a prospective birth cohort: a 10-year follow-up. *Frontiers in Pediatrics*, 4, 93.
- Duerkop, B. A., & Hooper, L. V. (2013). Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nature immunology*, 14(7), 654-659.
- Pinninti, S., Hough-Telford, C., Pati, S., & Boppana, S. (2016). Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Pediatrics in review*, 37(6), 223-234.
- Lachmann, R., Loenenbach, A., Waterboer, T., Brenner, N., Pawlita, M., Michel, A., ... & Wiese-Posselt, M. (2018). Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PLoS one*, 13(7), e0200267.
- Zerr, D. M., Meier, A. S., Selke, S. S., Frenkel, L. M., Huang, M. L., Wald, A., ... & Corey, L. (2005). A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *New England Journal of Medicine*, 352(8), 768-776.
- Vyhovska, O. V. (2016). Herpesvirus infections in children: classification, clinical forms, manifestations, social and medical aspects. *Dytyachyy likar – Pediatrician*, 49(4), 41-51 [in Ukrainian].
- Besh, L. V. (2015). Evaluation of the effectiveness of interferon drugs in the treatment of acute respiratory viral infections in children who are often ill. *Zdorovya dytyny – Child's health*, 61(2), 32-36 [in Ukrainian].
- Chiappini, E., Santamaria, F., Marseglia, G. L., Marchisio, P., Galli, L., Cutrera, R., ... & Villani, A. (2021). Prevention of recurrent respiratory infections: inter-society consensus. *Italian journal of pediatrics*, 47, 1-17.
- Eligio, P., Delia, R., & Valeria, G. (2010). EBV chronic infections. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 2(1).
- Yang, Y., & Gao, F. (2020). Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *Journal of medical virology*, 92(12), 3709-3716.
- Faden, C. (2016). Поширеність безсимптомних респіраторних вірусних інфекцій у мигдаликах і даденоїдах у дітей та їх вплив на обструкцію дихальних шляхів. *IntJPediatrOtorhinolaryngol*, 90, 128-132.
- Kourieh, A., Gheit, T., Tommasino, M., Dalstein, V., Clifford, G. M., Lacau St Guily, J., ... & SPLIT Study Group. (2019). Prevalence of human herpesviruses infections in nonmalignant tonsils: The SPLIT study. *Journal of Medical Virology*, 91(4), 687-697.

## CLINICAL COURSE OF CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE

N. B. Horbal

Ivano-Frankivsk National Medical University

**SUMMARY.** Clinical features of chronic Epstein-Barr virus infection (EBVI) in preschool children are de-

scribed. Cytomegalovirus (CMV) and human herpes virus type 6 (HHV-6) infections were also detected.

**The aim** is to study the features of chronic EBVI clinical manifestations in the reactivation stage and frequency of coinfection with CMV and HHV-6 in preschool children.

**Patients and methods.** The main group included 40 children aged 3–6 years, infected with EBV, with recur-

rent respiratory infections, recurrent tonsillitis, with one or more manifestations: lymphadenopathy, fever, nasal breathing difficulty, hypertrophy of the palatine tonsils. The control group included 20 EBV-infected healthy children aged 3-6 years. Antibodies antiVCA IgM, antiEBNA IgG, anti CMV IgM and IgG were detected by ELISA. DNA of EBV, CMV and HHV-6 was detected by PCR in blood and oropharyngeal smear.

**Results.** Viral replication in the blood was detected in 25 % of cases. In such patients fever, enlargement of the posterior and anterior cervical lymph nodes up to 2–2.5 cm, hypertrophy of the palatine tonsils, hypertrophy of the nasopharyngeal tonsil, hepatomegaly, and post-viral fatigue syndrome were more often detected. Severe lymphadenopathy, adenoid hypertrophy, and the frequency of acute respiratory infections 8–10 per year correlate with virus replication in the blood. In children of the main group, EBV DNA was detected in oropharyngeal smear in 67.5 % of cases, CMV DNA in 15 %, and HHV-6 DNA – in 37.5 %.

**Conclusions.** In children with chronic EBVI, viraemia was detected in 25 % of cases, and EBV on the tonsils – in 67.5 %. In children with viremia fever, cervical lymphadenopathy, 2–3 grade hypertrophy of the palatine tonsils and 2–3 grade adenoids were detected,

frequency of acute respiratory infections was 8–10 times per year, tonsillitis – 4–6 times per year. In children without viremia, lymphadenopathy and tonsillar hypertrophy was less expressed, the incidence of respiratory infections and tonsillitis is lower. Frequency of EBV associated with CMV is 90 %, and with HHV-6 – 95.9 %.

**Key words:** Epstein-Barr virus infection children; child; preschool; lymphadenopathy.

#### Відомості про автора:

Горбаль Наталія Богданівна – асистентка кафедри дитячих інфекційних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету; e-mail: natagorbal@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0198-6126>

#### Information about the author:

Horbal N. B. – Assistant of the Department of Children Infectious Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University; e-mail: natagorbal@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0198-6126>

Конфлікту інтересів немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 8.12.2023 р.