



УДК 616.98:578.825:612.017:575.22
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.38-43

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ЕПШТЕЙН-БАРР ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ НА ЗАКАРПАТТІ

Гема-Багіна Н. М.¹, Горленко О. М.², Лешак В. І.³

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ¹стоматологічний факультет, кафедра хірургічної стоматології та клінічних дисциплін; медичний факультет, ²кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами; ³кафедра хірургічних хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. На сьогодні важливою медико-соціальною проблемою, яка пов'язана з надзвичайно високою циркуляцією збудника та широким розповсюдженням серед населення, є інфекційний мононуклеоз (ІМ), який викликаний вірусом Епштейн-Барр (ВЕБ). Характерною особливістю даного захворювання є пожиттєва персистенція вірусу в організмі, латентний перебіг та ураження імунокомпетентних клітин.

Мета дослідження. Висвітлити клініко-лабораторні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу Епштейн-Барр вірусної етіології у дітей та дорослих на Закарпатті.

Матеріали та методи. Проведений аналіз публікацій по ВЕБ та проаналізовано дані пацієнтів із діагностованим ІМ (145 дорослих та дітей), які зверталися на амбулаторний прийом до лікаря інфекціоніста у МЦ «Prevention hospital», МЦ «Prevention» протягом 2018 – 2023 років.

Результати досліджень. Обстежено 145 дорослих та дітей віком від 2 до 46 років, хворих на інфекційний мононуклеоз, із них 97 дітей віком від 2 до 18 років та 48 дорослих віком від 18 до 46 років. У більшості кількості реєструвалися біль у горлі при ковтанні (81,4% дітей проти 97,9% дорослих), загальна слабкість (85,5% проти 95,8%), зниження апетиту (95,8% проти 83,3%). Збільшення та налету на поверхні мигдаликів виявлено у 82 дітей (84,5%) та 44 дорослих (91,6%) пацієнтів: у вигляді некротичної ангіни – у 7 дітей (8,6%) та 3 (6,8%) дорослих; лакунарної – у 45 (54,8%) дітей та 27 (61,4%) дорослих; фолікулярної ангіни – у 30 (36,6%) дітей та 14 дорослих (31,8%).

Висновки. Клінічна симптоматика у періоді розпаду ІМ у переважної більшості обстежених дітей та дорослих характеризувалася явищами інтоксикації (підвищення температури тіла, загальна слабкість, зниження апетиту), лімфаденопатії (збільшення шийних, підщелепних, пахвинних та пахових лімфатичних вузлів), тонзилітом і гепатолієнальним синдромом. У обстежуваних пацієнтів у ранньому періоді спостерігалася підвищення IgM VCA у 145 (100%), IgG EA у 74,0% дорослих та 82,0% дітей, IgG VCA (у 62,0% дітей та 43,6% дорослих), наявність ДНК ВЕБ у сироватці крові у (64,0% дорослих та 52,0% дітей), у слині ВЕБ виявлено у 145 пацієнтів (100%).

Ключові слова: діти, дорослі, інфекційний мононуклеоз, Епштейн-Барр вірус.

Clinical and laboratory features of the Epstein-Barr infectious course of Mononucleosis of viral etiology in children and adults in Zakarpattia

Hema-Bahyna N.M., Horlenko O.M., Leshak V.I.

Abstract. Introduction. Today, infectious mononucleosis, which is caused by the Epstein-Barr virus (EBV), is an important medical and social problem associated with extremely high circulation of the pathogen and wide distribution among the population. A characteristic feature of this disease is: lifelong persistence of the virus in the body, latent course and damage to immunocompetent cells.

The aim of the study. To highlight the clinical and laboratory features of the Infectious Mononucleosis (IM) course by Epstein-Barr viral etiology in children and adults in Zakarpattia.

Materials and methods. We conducted an analysis of publications on VEB and data of patients with IM (145 adults and children) who applied for an outpatient appointment to an infectious disease doctor at the "Prevention hospital" MC, the "Prevention" MC during the years 2018-2023.

Results. 145 adults and children (from 2 to 46 years old) with Infectious Mononucleosis, including 97 children (from 2 to 18 years) and 48 adults (from 18 to 46 years) were examined. Sore throat by swallowing (81.4%

of children vs. 97.9% of adults), general weakness (85.5% vs. 95.8%), decreased appetite (95.8% vs. 83.3%) was recorded in a majority cases. Enlargement and surface plaques of the tonsils were found in 82 children (84.5%) and 44 adults (91.6%) patients (among them in the form of Necrotic tonsillitis - in 7 children (8.6%) and in 3 (6.8%)) adults, Lacunar angina - in 45 (54.8%) children and 27 (61.4%) adults and Follicular angina - in 30 (36.6%) children and 14 adults (31.8%).

Conclusions. Clinical symptoms in the period of acute IM in the majority cases of examined children and adults were characterized by Intoxication (increased temperature, general weakness, decreased appetite), Lymphadenopathy (enlargement of cervical, submandibular, inguinal, and inguinal lymph nodes), Tonsillitis, and Hepatolienal syndrome. In the examined patients in the early period, there was an increase in IgM VCA in 145 patients (100%), IgG EA - in 74.0% of adults and 82.0% of children, IgG VCA - in 62.0% of children and 43.6% of adults), the presence EBV DNA in blood serum - in 64.0% of adults and 52.0% , in saliva EBV was detected in 145 patients (100%).

Key words: children, adults, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus.

Вступ

У 1964 році М.А. Епштейн і Дж. Барр вивчили вірус із групи герпесвірусів, завдяки вивченню В-клітинних ліній, отриманих від пацієнтів з африканською лімфомою Беркитта. Цей вірус з великою частотою виявлено у хворих на інфекційний мононуклеоз (ІМ) і володів тропізмом до лімфоїдної тканини, викликаючи бласттрансформацію лімфоцитів [1,2,3,4].

Вірус Епштейна-Барр є представником ДНК-вірусів, сімейства γ-герпесвірусів людини. Цей вірус має тропність до В та Т-лімфоцитів, дендритних клітин, натуральних кілерів, моноцитів/макрофагів [1,2,5,6,7,8,9,10].

Після проникнення до геному В-клітин ВЕБ набуває можливості до довгострокової персистенції його в організмі людини. Цьому сприяють множинні механізми вислизання вірусу від імунної відповіді, що призводить до формування латентної інфекції [14,21,25].

При відсутності адекватного протівірусного імунітету, а саме – цитотоксичних Т-лімфоцитів, NK-клітин, Th1-залежних механізмів імунної відповіді, можлива неконтрольована проліферація В-лімфоцитів, яка може призводити до малігнізації інфікованих клітин із розвитком лімфопроліферативних захворювань [6,11,12,13,14,15].

Первинна ВЕБ-інфекція частіше розвивається в дитячому віці та у осіб молодого віку, а саме – підлітків. Дорослі особи після 40 років хворіють рідко. Низька захворюваність серед дітей 1-го року життя обумовлена наявністю уродженого пасивного імунітету. При первинному інфікуванні імунокомпетентних дорослих майже в половині випадків розвивається типова картина ІМ [16,17,15,18,19,20]. ІМ характеризується тріадою клінічних симптомів – лихоманка, ангіна, гепатоспленомегалія та гематологічними змінами – лейкоцитозом з атиповими мононуклеарами. Перед

маніфестацією ІМ протягом 3–5 днів можуть спостерігатися продромальні явища у вигляді помірного головного болю, млявості. Потім з'являються основні клінічні прояви захворювання: лихоманка, біль у горлі, фарингіт, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, гепатит, у частини хворих можливий висип на шкірі [21].

Поліморфізм клінічних проявів ІМ та залучення до інфекційного процесу багатьох органів і систем, неодночасна і непослідовна поява основних симптомів, а також різний ступінь їх вираженості в динаміці хвороби може призводити до діагностичних помилок на догоспітальному етапі і потребує специфічної діагностики [22,23,24,25].

Мета дослідження

Висвітлити клініко-лабораторні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу ВЕБ у дітей та дорослих на Закарпатті.

Матеріали та методи

Нами був проведений аналіз публікацій по ВЕБ та проаналізовано дані пацієнтів з діагностованим ІМ (145 дорослих та дітей), які зверталися на амбулаторний прийом до лікаря інфекціоніста у МЦ «Prevention hospital», МЦ «Prevention» протягом 2018 – 2023 років. Обстежено 145 дорослих та дітей віком від 2 до 46 років, хворих на інфекційний мононуклеоз із них 97 дітей віком від 2 до 18 років та 48 дорослих віком від 18 до 46 років. Критерієм включення в обстежувану групу хворих був середньо-важкий перебіг захворювання, критерієм виключення – легкий та важкий. У всіх досліджуваних хворих була отримана інформована згода на проведення обстеження. Серед дитячого населення (n=97): жінки становили 54,6% (n=53), чоловіки – 45,4% (n=44), серед дорослого (n=48): 47,9% (n=23) жінки та 52,1% (n=25) чоловіки відповідно.



Результати досліджень

Обстеження пацієнтів з ІМ включало наступне: вивчення скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивний огляд пацієнтів, загально-клінічні та біохімічні, імуноферментні та полімеразно ланцюгові аналізи, УЗО органів черевної порожнини. Діагноз ІМ у па-

цієнтів був поставлений на підставі клініко-анамнестичних та лабораторних даних згідно з діагностичними критеріями, розробленими провідними медичними структурами України. Характеристика основних клінічних симптомів у хворих (дітей і дорослих) на ІМ представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика основних клінічних симптомів у пацієнтів з ІМ

Клінічні симптоми	Діти (n=97)		Дорослі (n=48)	
	Абсолютна кількість	Відсотки (%)	Абсолютна кількість	Відсотки (%)
Підвищення температури	97	100	48	100
Збільшення лімфатичних вузлів	97	100	48	100
Збільшення мигдаликів	82	84,5	44	91,6
Біль у горлі при ковтанні	79	81,4	47	97,9
Утруднене носове дихання	82	84,5	30	62,5
Загальна слабкість	83	85,5	46	95,8
Зниження апетиту	93	95,8	40	83,3
Висипка на шкірі	26	26,8	7	14,5
Кашель	28	28,8	6	12,5

Аналіз даних таблиці показав, що типовими клінічними проявами, які спостерігалися у всіх хворих на ІМ та виявлялися у 100% дітей та дорослих, були: підвищення температури тіла, збільшення лімфатичних вузлів. У більшій кількості реєструвалися біль у горлі при ковтанні (81,4% дітей проти 97,9% дорослих), загальна слабкість (85,5% проти 95,8%), зниження апетиту (95,8% проти 83,3%). Збільшення та налету на поверхні мигдаликів виявлялися у 82 дітей (84,5%) та 44 дорослих (91,6%) пацієнтів: серед яких у вигляді некротичної ангіни – у 7 дітей (8,6%) та 3 (6,8%) дорослих, лакунарної – у 45 (54,8%) дітей та 27 (61,4%) дорослого і фолікулярної ангіни – у 30 (36,6%) дітей та 14 дорослих (31,8%). Характер висипки у хворих на ІМ мав плямистий та плямисто-папульозний характер у 26,8% дітей та 14,5% дорослих. Кашель сухий, надсадний, малопродуктивний – у 28,8% дітей та 12,5% дорослих.

При об'єктивному огляді й підтвердженні за допомогою ультразвукового дослідження органів черевної порожнини – збільшення розмірів печінки +2,5-3 см було у 82 дітей (84,5%) і 40 (83,3%) дорослих, спленомегалія +2-2,5 см – у 76 дітей (78,3%) та 30 (62,5%) дорослих на ІМ.

Таким чином клінічна симптоматика у періоді розпаду ІМ у більшості обстежених дітей і дорослих характеризувалася явищами інтоксикації (підвищенням температури тіла, загальна слабкість, зниження апетиту), лімфаденопатії (збільшення шийних, підщелепних, пахвинних і пахових лімфатичних вузлів), тонзилітом та гепатолієнальним синдромом.

У більшості пацієнтів при дослідженні клінічного аналізу крові відмічалася підвищення рівня лейкоцитів від $6,4$ до $18,2 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ до 22 мм/год. Рівень лімфоцитів у 93,0% дітей та 84,0% дорослих мав тенденцію до значущого підвищення, також були виявлені атипові мононуклеари у 74,0% дітей та 52,0% дорослих відповідно. При біохімічному дослідженні крові підвищення АЛАТ, АсАТ, ГГТ (у 3–3,5 разу вище рівня референтних величин) складала у 86,0% дітей та 67,0% дорослих).

Абсолютним критерієм для визначення діагнозу ІМ, спричиненого ВЕБ, є виявлення методом ПЛР ДНК ВЕБ, що підтверджує наявність активної вірусної реплікації, але не відображає фазу інфекційного процесу. За даними авторів [3], для встановлення фази інфекційного процесу необхідно досліджувати специфічні антитіла IgM та IgG до капсид-

ного (VCA), нуклеарного (EBNA) та раннього (EA) білка ВЕБ. У обстежуваних пацієнтів у ранньому періоді спостерігалися підвищення IgM VCA у 145 (100%), IgG EA у 74,0% дорослих та 82,0% дітей, IgG VCA (у 62,0% дітей та 43,6% дорослих), наявність ДНК ВЕБ у сироватці крові у (64,0% дорослих та 52,0% дітей), у слині ВЕБ виявлено у 145 пацієнтів (100%).

Висновки

Клінічна симптоматика у періоді розпаду ІМ у більшості обстежених дітей та дорос-

лих характеризувалася явищами інтоксикації (підвищенням температури тіла, загальною слабкістю, зниження апетиту), лімфаденопатії (збільшення шийних, підщелепних, паховинних і пахових лімфатичних вузлів), тонзилітом і гепатолієнальним синдромом.

У обстежуваних пацієнтів у ранньому періоді простежувалися підвищення IgM VCA у 145 (100%), IgG EA у 74,0% дорослих та 82,0% дітей, IgG VCA (у 62,0% дітей та 43,6% дорослих), наявність ДНК ВЕБ у сироватці крові у (64,0% дорослих та 52,0% дітей), у слині ВЕБ виявлено у 145 пацієнтів (100%).

ЛІТЕРАТУРА

1. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008 Jun;4(2):89-96. PMID: 23675073; PMCID: PMC3614697.
2. Salloum N, Hussein HM, Jammaz R, Jiche S, Uthman IW, Abdelnoor AM, Rahal EA. Epstein-Barr virus DNA modulates regulatory T-cell programming in addition to enhancing interleukin-17A production via Toll-like receptor 9. *PLoS One.* 2018 Jul 11;13(7):e0200546. DOI: 10.1371/journal.pone.0200546
3. Бачинська ІЮ, Канюк ЛБ, Парасюк ЯВ, Штабура ГП, Депутат ГМ, Блонар ГП. Інфекційний мононуклеоз: клінічні варіанти, особливості лабораторної діагностики. *Медицина трансп. України.* 2012;1:100-104.
4. Глей АІ. Інфекційний мононуклеоз, етіологічні та клінічні особливості. [автореферет]. Київ: Держ. установа «Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України»; 2008. 21 с.
5. Autio A, Kettunen J, Nevalainen T, Kimura B, Hurme M. Herpesviruses and their genetic diversity in the blood virome of healthy individuals: effect of aging. *Immun Ageing.* 2022 Mar 12;19(1):15. DOI: 10.1186/s12979-022-00268-x
6. Balfour HH, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis.* 2013 Jan 1;207(1):80-8. DOI: 10.1093/infdis/jis646
7. Bingöl EN, Taştekil I, Yay C, Keskin N, Ozbek P. How Epstein-Barr virus envelope glycoprotein gp350 tricks the CR2? A molecular dynamics study. *J Mol Graph Model.* 2022 Jul;114:108196. DOI: 10.1016/j.jmgm.2022.108196
8. Modesto Dos Santos V, Da Costa Arruda Z Jr, De Farias Polcheira M, Da Silva De Souza DW, Rodrigues Oliveira Santos AM, Santos Corrêa Da Costa M. Hepatitis aguda por mononucleosis infecciosa en un varón de 21 años [Acute hepatitis due to infectious mononucleosis in a 21-year-old-man]. *Rev Med Chil.* 2013 Jul;141(7):917-21. Spanish. DOI: 10.4067/S0034-98872013000700012
9. Kourieh A, Gheit T, Tommasino M, Dalstein V, Clifford GM, Lacau St Guily J, Clavel C, Franceschi S, Combes JD; SPLIT study group. Prevalence of human herpesviruses infections in nonmalignant tonsils: The SPLIT study. *J Med Virol.* 2019 Apr;91(4):687-697. DOI: 10.1002/jmv.25338
10. Малий ВП, Полукчі АК, Швайченко АА, Нартов ПВ, Волобуєва ОВ, Лядова ТІ. Герпесвірусні інфекції (клініка, діагностика і терапія). Х.: «Прапор»; 2008. 208 с.
11. Cesarman E. Gammaherpesviruses and lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:349-72. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104656
12. Randolph GJ, Sanchez-Schmitz G, Liebman RM, Schäkel K. The CD16(+) (Fc gammaRIIb (+)) subset of human monocytes preferentially becomes migratory dendritic cells in a model tissue setting. *J Exp Med.* 2002;196(4):517-27. DOI: 10.1084/jem.20011608
13. Robinson WH, Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):264-265. DOI: 10.1126/science.abm7930
14. Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Павлікова КВ, Сорокіна ОГ, Гололобова ОВ, Козлов ОП. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. *J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med.* 2019;38:39-48 DOI: 10.26565/2313- 6693-2019-38-05



15. Соломай ТВ, Семененко ТА, Ільїна НІ. Обґрунтування стратегії неспецифічної імуні-профілактики активної ВЕБ-інфекції. Імунологія. 2021;42(6):686–696. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696
16. Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Apr 23;2020:9829176. DOI: 10.1155/2020/9829176
17. Li G, Zhou Z, Yao L, Xu Y, Wang L, Fan X. Full annotation of serum virome in Chinese blood donors with elevated alanine aminotransferase levels. *Transfusion*. 2019;59(10):3177–85. DOI: 10.1111/trf.15476
18. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):1-12. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.06.018
19. Romero-Masters JC, Huebner SM, Ohashi M, Bristol JA, Benner BE, Barlow EA, Turk GL, Nelson SE, Baiu DC, Van Sciver N, Ranheim EA, Gumperz J, Sherer NM, Farrell PJ, Johannsen EC, Kenney SC. B cells infected with Type 2 Epstein-Barr virus (EBV) have increased NFATc1/NFATc2 activity and enhanced lytic gene expression in comparison to Type 1 EBV infection. *PLoS Pathog*. 2020 Feb 14;16(2):e1008365. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008365
20. Wang Y, Li J, Ren YY, Zhao H. The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children. *Clin Mol Hepatol*. 2013 Dec;19(4):382-8. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.4.382
21. Mikirova N, Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit*. 2014 May 3;20:725-32. DOI: 10.12659/MSM.890423
22. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol*. 2015;4(2):e33. DOI: 10.1038/cti.2015.1
23. Correia S, Bridges R, Wegner F, Venturini C, Palser A, Middeldorp JM, Cohen JI, Lorenzetti MA, Bassano I, White RE, Kellam P, Breuer J, Farrell PJ. Sequence Variation of Epstein-Barr Virus: Viral Types, Geography, Codon Usage, and Diseases. *J Virol*. 2018 Oct 29;92(22):e01132-18. DOI: 10.1128/JVI.01132-18
24. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract*. 2019 May 14;20(1):62. DOI: 10.1186/s12875-019-0954-3
25. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 May;114(5):364-9. DOI: 10.1016/j.anai.2015.02.008

REFERENCES

1. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008 Jun;4(2):89-96. PMID: 23675073; PMCID: PMC3614697.
2. Salloum N, Hussein HM, Jammaz R, Jiche S, Uthman IW, Abdelnoor AM, Rahal EA. Epstein-Barr virus DNA modulates regulatory T-cell programming in addition to enhancing interleukin-17A production via Toll-like receptor 9. *PLoS One*. 2018 Jul 11;13(7):e0200546. DOI: 10.1371/journal.pone.0200546
3. Bachyn's'ka IYU, Kanyuk LB, Parasyuk YAV, Shtabura HP, Deputat HM, Blonar HP. Infektsiynyy mononukleoz: klinichni varianty, osoblyvosti laboratornoyi diahnozyky. *Medytsyna transp. Ukrayiny*[Infectious mononucleosis: clinical variants, features of laboratory diagnostics. *Medicine transp. of Ukraine*]. 2012;1:100-104 (in Ukrainian)
4. Hley AI. Infektsiynyy mononukleoz, etiologichni ta klinichni osoblyvosti.[avtoreferet]. [Infectious mononucleosis, etiological and clinical features. [abstract]]. Kyiv: Derzh. ustanova "Int epidemiohohiyi ta infekts. khvorob im. L.V.Hromashevs'koho AMN Ukrayiny"; 2008. 21 (in Ukrainian)
5. Autio A, Kettunen J, Nevalainen T, Kimura B, Hurme M. Herpesviruses and their genetic diversity in the blood virome of healthy individuals: effect of aging. *Immun Ageing*. 2022 Mar 12;19(1):15. DOI: 10.1186/s12979-022-00268-x
6. Balfour HH, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*. 2013 Jan 1;207(1):80-8. DOI: 10.1093/infdis/jis646
7. Bingöl EN, Taştekil I, Yay C, Keskin N, Ozbek P. How Epstein-Barr virus envelope glycoprotein gp350 tricks the CR2? A molecular dynamics study. *J Mol Graph Model*. 2022 Jul;114:108196. DOI: 10.1016/j.jmgm.2022.108196

8. Modesto Dos Santos V, Da Costa Arruda Z Jr, De Farias Polcheira M, Da Silva De Souza DW, Rodrigues Oliveira Santos AM, Santos Corrêa Da Costa M. Hepatitis aguda por mononucleosis infecciosa en un varón de 21 años [Acute hepatitis due to infectious mononucleosis in a 21-year-old-man]. *Rev Med Chil.* 2013 Jul;141(7):917-21. Spanish. DOI: 10.4067/S0034-98872013000700012
9. Kourieh A, Gheit T, Tommasino M, Dalstein V, Clifford GM, Lacau St Guily J, Clavel C, Franceschi S, Combes JD; SPLIT study group. Prevalence of human herpesviruses infections in nonmalignant tonsils: The SPLIT study. *J Med Virol.* 2019 Apr;91(4):687-697. DOI: 10.1002/jmv.25338
10. Malyy VP, Polukchi AK. Shvaychenko AA, Nartov PV, Volobuyeva OV, Lyadova TI. Herpesvirusni infektsiyi (klinika, diahnozyka i terapiya). [Herpesvirus infections (clinic, diagnosis and therapy)] X.: «Prapor»; 2008. 208(in Ukrainian)
11. Cesarman E. Gammaherpesviruses and lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:349-72. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104656
12. Randolph GJ, Sanchez-Schmitz G, Liebman RM, Schäkel K. The CD16(+) (Fc gammaRIIb (+)) subset of human monocytes preferentially becomes migratory dendritic cells in a model tissue setting. *J Exp Med.* 2002;196(4):517-27. DOI: 10.1084/jem.20011608 92.
13. Robinson WH, Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):264-265. DOI: 10.1126/science.abm7930
14. Lyadova TI, Volobuyeva OV, Pavlikova KV, Sorokina OH, Hololobova OV, Kozlov OP. Doslidzhennya dynamiky pokaznykiv immunoyi vidpovidi u khvorykh na infektsiynny mononukleoz, vyklykany virusom Epshteyna-Barr. [Study of dynamics of immune response indicators in patients with infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus.]. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2019;38:39-48 DOI: 10.26565/2313- 6693-2019-38-05 (in Ukrainian)
15. Solomay TV, Semenenko TA, Il'yina NI. Obhruntuvannya stratehiyi nespetsyfichnoyi imunoprofilaktyky aktyvnoyi VEB-infektsiyi. Imunolohiya[Rationale for the strategy of nonspecific immunoprophylaxis of active EBV infection. *Immunology.*] 2021;42(6):686-696. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6- 686-696(in Ukrainian)
16. Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Apr 23;2020:9829176. DOI: 10.1155/2020/9829176
17. Li G, Zhou Z, Yao L, Xu Y, Wang L, Fan X. Full annotation of serum virome in Chinese blood donors with elevated alanine aminotransferase levels. *Transfusion.* 2019;59(10):3177-85. DOI: 10.1111/trf.15476
18. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine.* 2012 Oct;60(1):1-12. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.06.018
19. Romero-Masters JC, Huebner SM, Ohashi M, Bristol JA, Benner BE, Barlow EA, Turk GL, Nelson SE, Baiu DC, Van Sciver N, Ranheim EA, Gumperz J, Sherer NM, Farrell PJ, Johannsen EC, Kenney SC. B cells infected with Type 2 Epstein-Barr virus (EBV) have increased NFATc1/NFATc2 activity and enhanced lytic gene expression in comparison to Type 1 EBV infection. *PLoS Pathog.* 2020 Feb 14;16(2):e1008365. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008365 95.
20. Wang Y, Li J, Ren YY, Zhao H. The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children. *Clin Mol Hepatol.* 2013 Dec;19(4):382-8. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.4.382
21. Mikirova N, Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit.* 2014 May 3;20:725-32. DOI: 10.12659/MSM.890423 74.
22. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol.* 2015;4(2):e33. DOI: 10.1038/cti.2015.1
23. Correia S, Bridges R, Wegner F, Venturini C, Palser A, Middeldorp JM, Cohen JI, Lorenzetti MA, Bassano I, White RE, Kellam P, Breuer J, Farrell PJ. Sequence Variation of Epstein-Barr Virus: Viral Types, Geography, Codon Usage, and Diseases. *J Virol.* 2018 Oct 29;92(22):e01132-18. DOI: 10.1128/JVI.01132-18
24. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract.* 2019 May 14;20(1):62. DOI: 10.1186/s12875-019-0954-3
25. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 May;114(5):364-9. DOI: 10.1016/j.anai.2015.02.008