

Лечение Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей

Белорусский государственный медицинский университет

В обзоре представлены современные взгляды на лечение как острой, так и хронической ВЭБ-инфекции у детей. Основное внимание уделено эффективности этиотропной терапии и возможным способам ее повышения. Отдельно рассмотрены вопросы применения глюкокортикостероидов и антибиотиков.

Ключевые слова: дети, вирус Эпштейна-Барра, этиотропная терапия, глюкокортикостероиды, антибиотики.

Одним из представителей большой группы оппортунистических возбудителей является вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ). Этот вирус относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammaherpesviridae* (или иначе – герпесвирус 4-го типа). Кроме того, ВЭБ является типичным представителем лимфотропных вирусов приматов (*Lymphocryptovirus*). Обычно первичное инфицирование ВЭБ-ом не имеет клинических проявлений (субклиническое течение), особенно у дошкольников. По некоторым данным [42], наиболее распространенной клинически манифестной формой первичной ВЭБ-инфекции (ВЭБИ) у детей является ОРИ, на долю которой приходится более 40 % всех случаев. Однако этот вариант течения острой ВЭБИ не имеет каких-либо специфических проявлений и обычно не верифицируется. Наиболее известным вариантом острой ВЭБИ и вторым по частоте (около 18 % всех случаев) является инфекционный мононуклеоз (ИМ), имеющий очень специфические клинические проявления [42]. Вероятность развития ИМ возрастает у детей в более старшем возрасте. Несмотря на то, что развитие ИМ может быть обусловлено цитомегаловирусом, ВИЧ, аденовирусом, человеческим герпесвирусом 6-го типа и т.д., основным возбудителем данного заболевания принято считать ВЭБ, на долю которого приходится 90-95% всех случаев острого ИМ [30, 46].

Острая ВЭБИ в большинстве случаев протекает благоприятно и заканчивается выздоровлением [9, 30, 42, 46].

Однако существует вероятность перехода инфекции в хроническую форму (по некоторым данным [10] – до 15-25 % случаев), что само по себе может иметь неблагоприятные последствия, а также может лежать в основе развития лимфопролиферативных болезней (лимфомы, лимфогранулематоз) [4, 17, 39, 49, 58, 73], аутоиммунных заболеваний [4, 12, 19, 32, 33, 44, 61, 63] и синдрома хронической усталости [4, 64, 71].

Исход острой ВЭБИ, в первую очередь, определяется характером взаимодействия вируса и иммунной системы организма человека. Основную роль в контроле над ВЭБ, как и при большинстве других вирусных инфекций, играют специфические цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+), а также естественные киллеры, Т-хелперы (CD4+ лимфоциты) и система интерферона. Под действием этих факторов иммунокомпетентным пациентам удается

ограничить экспансию вируса в организме человека, вызвать гибель большинства ВЭБ-инфицированных клеток (в первую очередь, В-лимфоцитов и эпителиоцитов слизистой ротоглотки) и переход вируса в латентное состояние в некоторых из них (в основном, в В-лимфоцитах памяти) [16, 30, 34, 46, 73, 74]. Однако в настоящее время не существует четких критериев, по которым можно было бы прогнозировать исход ИМ. Поэтому хотелось бы повысить вероятность перехода острой ВЭБИ в латентную форму и, тем самым, снизить риск развития хронической ВЭБИ и ассоциированных с ней патологических состояний. Кроме того, у любого врача, столкнувшегося с пациентом, переносящим ИМ, возникает естественное желание помочь, т.е. назначить лечение. А вот в вопросе, как это следует делать, в настоящее время нет ясности. Существуют различные рекомендации по терапии ИМ, которые часто противоречат друг другу. В известном руководстве по педиатрии под ред Р.Е. Behrman и др. [46] указывается на отсутствие специфического лечения ИМ и предлагается ограничиться только симптоматической терапией. В отдельных случаях (обструкция дыхательных путей, цитопении, поражение нервной системы) предлагается использовать коротким курсом глюкокортикостероиды (ГКС). Аналогичный подход к терапии ИМ приводится и в обзоре [48]. В ряде работ указывается на возможность системного применения интерферона- α [2, 3, 8, 10, 20] или его индукторов [1-3, 5-7, 10], а также других иммуномодуляторов [5, 38]. Привлекательным в качестве средств этиотропной терапии выглядит применение противовирусных препаратов. Очевидно, что если есть возможность влиять на этиологический фактор заболевания, вероятность благоприятного исхода повышается. Это давно продемонстрировано при многих бактериальных и паразитарных инфекциях. На современном этапе развития медицины уже накоплено большое количество данных, свидетельствующих об эффективном применении противовирусных препаратов при герпетической инфекции, гриппе, РС-инфекции, некоторых вирусных гепатитах и т.д. Прежде чем говорить об использовании средств этиотропной терапии при ИМ будет уместным напомнить цикл развития ВЭБ. В зависимости от типа жизненного цикла, ДНК вируса может быть представлена в двух формах: линейной и в виде эписомы. Обе эти формы реплицируются в ядре клетки хозяина. При продуктивной (литической) инфекции, когда идет активная репликация ВЭБ с разрушением инфицированной клетки (если вирус ее покидает [30]), ДНК вируса имеет линейную структуру. При цитолитическом цикле развития вирус индуцирует экспрессию как собственных ранних антигенов, так и активацию некоторых генов клетки хозяина, продукты которых участвуют в репликации вируса. Такой тип репликации ВЭБ имеет место при острой ВЭБ-инфекции (ВЭБИ) и активации хронической ВЭБИ. Молекулярной основой латентной инфекции является эписома. В этом случае ДНК вируса замкнута в кольцо. Такой тип генома характерен для ВЭБ-инфицированных (ВЭБ(+)) В-лимфоцитов. Даже при первичном инфицировании вирусом В-лимфоцитов, в них, практически, не развивается литический тип репликации, а изначально ДНК вируса замыкается в эписому и в последующем воспроизводится в таком виде синхронно с пролиферацией инфицированной

клетки [30]. Поэтому гибель ВЭБ(+) В-лимфоцитов связана не с опосредованным вирусом цитолизом, а с действием факторов противовирусного иммунитета, в первую очередь - цитотоксических лимфоцитов.

В настоящее время известно достаточно много лекарственных средств, потенциально эффективных и против ВЭБ [37]. Принципиально все против-ВЭБ препараты можно разделить на две группы [30], которые:

- 1) подавляют активность ДНК-полимеразы ВЭБ. Это:
 - a) ациклические нуклеозидные аналоги (ацикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир, пенцикловир, фамцикловир);
 - b) ациклические нуклеотидные аналоги (адефовир, цидофовир);
 - c) производные пирофосфатов (фоскарнет, фосфоноацетиловая кислота);
 - d) и, возможно, 4-оксо-дигидрохинолоны;
- 2) не влияют на ДНК-полимеразу ВЭБ (но их механизм действия до конца неясен). К ним относятся марибавир, индолокарбазол, β -L-5-йододиоксалан урацил и др.

Самыми известными и наиболее часто применяемыми из них являются ациклические нуклеозидные аналоги (АНА). Особенностью их действия является то, что эти препараты представляют собой неактивную форму пролекарства, которая превращается в активную форму путем монофосфорелирования под действием вирусных киназ, а затем под действием уже клеточных («хозяйских») ферментов переходит в трифосфатную форму и нарушает синтез вирусной ДНК. Оказалось, что ВЭБ имеет два фермента, которые потенциально способны вызывать активацию этих нуклеозидных аналогов. Это – тимидинкиназа (продукт гена VXLF-1) и протеинкиназа (продукт гена BGLF-4). В отличие от других герпесвирусов пока неясно, что из этих ферментов отвечает за монофосфорелирование [30].

Однако для использования препаратов этого класса с противовирусной целью при ВЭБИ это не имеет принципиального значения. Решающим моментом, определяющим возможность эффективного применения этих препаратов, является то, что эти ферменты синтезируются только при литическом цикле развития вируса и не образуются при латентном (эписомальном) цикле развития. Поэтому ожидать эффекта от противовирусных препаратов с указанным механизмом действия можно только на этапе активной продуктивной вирусной пролиферации.

В ряде работ действительно указывается на способность нуклеозидных аналогов подавлять репликацию вируса как *in vitro* [30, 57], так и *in vivo* (только во время применения препарата) [13, 24, 30, 40, 46, 50, 62, 68]. Существуют также отдельные сообщения о клинической эффективности этих препаратов при острой ВЭБИ. В основном это касается лечения единичных случаев необычно протекающей инфекции [31, 59, 60, 68].

Однако большинство авторов указывают на то, что АНА достоверно не влияют на клиническую симптоматику ИМ и сроки выздоровления [13, 14, 30, 40, 46, 53, 69]. Это пытаются объяснить несколькими причинами. Во-первых, поздним

началом применения АНА из-за длительного инкубационного периода, когда вирус во многом уже перешел в эписомальное состояние. Во-вторых, низкой концентрацией ацикловира и ганцикловира (при их приеме внутрь) в пораженных тканях. Но, очевидно, главной причиной низкой эффективности АНА при ИМ является то, что большинство клинических симптомов заболевания обусловлено иммуно-патологическими реакциями в отношении ВЭБ(+) клеток (в первую очередь, В-лимфоцитов и эпителиоцитов ротоглотки) и тех органов, где они сконцентрированы, а не собственно вирусом [30, 46]. С другой стороны, если под действием каких-либо факторов удастся перевести вирус из эписомального состояния в активную репликативную форму (активировать литический цикл развития), то в этом случае можно ожидать получения клинического эффекта от АНА. Перспективным в этом плане может оказаться применение противовирусных препаратов вместе с иммуномодуляторами [30].

Одной из групп препаратов, которые назначаются для лечения больных с ИМ (по крайней мере, при тяжелом течении) и теоретически способны повлиять на цикл развития вируса, являются ГКС. Их влияние на эффективность АНА при ИМ, практически, не изучено. В доступной литературе автором была найдена только одна работа по совместному применению ацикловира и преднизолона у взрослых с ИМ [13]. По данным этих исследователей такое сочетание лекарственных препаратов не повлияло на длительность заболевания, клинические проявления, на содержание в периферической крови инфицированных В-лимфоцитов и ВЭБ-специфических Т-лимфоцитов. Однако данное исследование было проведено некорректно [30], поэтому эти данные требуют подтверждения.

Еще одним классом препаратов, потенциально способных влиять на цикл развития ВЭБ, являются иммунокорректирующие препараты. Однако работ, в которых бы оценивалась эффективность совместного применения АНА и иммунокорректоров, в доступной литературе автору найти не удалось. Применение АНА для лечения ИМ также может быть оправдано из следующих соображений. Уровень свободной ДНК вируса в крови прямо коррелирует с тяжестью как острой ВЭБИ [21, 26, 28, 35, 43, 51, 68], так и хронической. Причем, обострение последней сопровождается нарастанием вирусной нагрузки [21, 35, 51, 67]. Предполагается, что одной из возможных причин перехода острой ВЭБИ в хроническую является высокая вирусная нагрузка при острой инфекции [23, 28, 41, 55, 74]. Следовательно, можно предположить, что уменьшение вирусной нагрузки в крови при ИМ может уменьшить вероятность перехода инфекции в хроническую форму и, возможно, уменьшит степень выраженности вторичного иммунодефицита (обычно транзиторного), который развивается у всех больных с ИМ.

Если вопрос о применении противовирусных препаратов при острой ВЭБИ требует дальнейших исследований, в первую очередь, для определения условий, при которых АНА окажутся эффективными и полезными в отношении течения и прогноза заболевания, то использование этих препаратов для терапии различных форм хронической ВЭБИ и ВЭБ-ассоциированных заболеваний в последнее время довольно широко освещено в медицинской литературе.

Одним из таких заболеваний является волосатая лейкоплакия языка у больных со СПИД-ом. Особенность данного варианта ВЭБИ заключается в том, что вирус в инфицированных клетках эпителия находится в состоянии литического цикла и эписомы в этом случае не определяются. Поэтому такой вариант ВЭБ-ассоциированного поражения хорошо реагирует на противовирусную терапию [53, 70].

Получены первые данные об эффективности АНА при хронической активной ВЭБИ [31, 48, 52, 53, 66], при синдроме хронической усталости [11, 29, 64].

Здесь, видимо, будет уместно коротко остановиться на лечении детей с хронической ВЭБИ (ХВЭБИ). В литературе выделяют два основных варианта ее течения: хроническая активная ВЭБИ (ХАВЭБИ) и гемофагоцитарный синдром (ГФС) [4, 41, 74]. Предполагается, что развитие этих форм ВЭБИ связано, с одной стороны, с высокой вирусной нагрузкой, и, с другой стороны, - с инфицированием Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+ клеток) и естественных киллеров (НК-клеток) [23, 28, 41, 74]. Причем, по некоторым данным, генез ГФС связан с преимущественным поражением вирусом CD8+ лимфоцитов, а ХАВЭБИ – с поражением CD4+ клеток и НК-клеток. В последнем случае говорят также о двух вариантах течения ХАВЭБИ: с более (при инфицировании естественных киллеров) и менее благоприятным прогнозом (при преимущественном поражении CD4+ лимфоцитов) [23, 41, 74].

Учитывая высокую вирусную нагрузку при ХВЭБИ (и, вероятно, литический цикл развития вируса), можно ожидать клинко-лабораторного эффекта от назначения противовирусной терапии в сочетании с иммуностимуляторами. В некоторых работах действительно указывается на положительный эффект от такого лечения [48, 52, 66] и даже от профилактического назначения АНА в периоде ремиссии ХВЭБИ [65]. Однако в других исследованиях указывается на большие сложности в лечении пациентов с ХВЭБИ и отсутствие стойкого эффекта от различной терапии, включая противовирусную [55, 74]. Учитывая низкое содержание или полное отсутствие у таких больных ВЭБ-специфических CD8+ Т-лимфоцитов [56, 74], возможно окажется эффективным сочетание противовирусной терапии с переливанием этих лимфоцитов от адекватно подобранного донора [74] или пересадка костного мозга [55, 74].

В основе развития ГФС лежит, как считают, не только инфицирование CD8+ лимфоцитов, но и их активация, которая сопровождается выделением большого количества цитокинов (фактор некроза опухолей- α , γ -интерферон, интерлейкин-2 и -12 и др.). Во-первых, это стимулирует моноциты/макрофаги, которые также начинают лавинообразно продуцировать провоспалительные цитокины, внося свой вклад в развитие «цитокинового шторма». Последний, как известно, лежит в основе синдрома системного воспалительного ответа, который в тяжелых случаях может привести к развитию ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Во-вторых, активированные моноциты/макрофаги по каким-то причинам начинают поглощать клетки крови в селезенке, печени, костном мозге, лимфоузлах, периферической крови, что увеличивает тяжесть течения

заболевания [28, 74]. Учитывая все сказанное, неудивительно, что летальность при ГФС достигает 35-40%.

Поэтому лечение больных с ГФС включает назначение глюкокортикостероидов, а иногда – цитостатиков (напр. - циклоспорин А) для подавления продукции провоспалительных цитокинов и фагоцитарной активности моноцитов/макрофагов; противовирусных препаратов (для подавления репликации вируса) курсом не менее 10-14 дней [4, 25, 27, 72]; внутривенного иммуноглобулина (0,4-0,6 г/кг/сут, в течение 1-4 дней) [25, 53]. В случаях неэффективности медикаментозной терапии можно попытаться использовать трансплантацию костного мозга [25]. Проведение подобной терапии позволяет добиться ремиссии, но не гарантирует от обострения инфекции в последующем. Довольно много работ посвящено использованию противовирусных препаратов при лечении различных ВЭБ-ассоциированных опухолей. Обычно с этой целью используют ганцикловир. Принципиальным является назначение «адьювантной» терапии. Что имеется ввиду? Если вспомнить что в ВЭБ-ассоциированных опухолях вирус находится в латентном состоянии, станет понятным бесполезность обычного способа применения АНА. Эффективность противоопухолевой терапии повышается за счет одновременного назначения противовирусных препаратов, если удастся перевести ВЭБ в литический цикл развития [18, 30, 36, 45, 47]. Активаторами последнего являются бутират аргинина [30, 47], гемцитабин, доксорубин [30, 45], 5-фторурацил, цисплатина, таксол [18], ритуксимаб с дексаметазоном [36] и, возможно, радиационная терапия [30]. Для усиления эффекта противоопухолевой терапии у пациентов с ВЭБ-ассоциированными опухолями может оказаться полезным фоскарнет, действие которого не зависит от тимидинкиназы [47].

Возвращаясь к разговору о лечении острого ИМ, хочется подробнее остановиться на применении ГКС. Наверное, каждый врач, занимающийся лечением больных с ИМ, может подтвердить четкий клинический эффект (при правильном назначении этих препаратов) в отношении снижения температуры (часто до нормального уровня), быстрого уменьшения размеров лимфоидных органов (включая аденоиды, что приводит к восстановлению носового дыхания), как правило, быстрого исчезновения налетов на миндалинах (хотя и не всегда), улучшения показателей периферической крови.

Такое действие ГКС легко объяснимо, если вспомнить, что, как уже говорилось, большинство клинических проявлений ИМ связано с иммунопатологическим процессом в организме больного человека. В основе этого процесса лежит периферическая экспансия, в первую очередь, ВЭБ-специфических цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) (CD8+ клеток) и их действие на ВЭБ(+) клетки (главным образом, В-лимфоциты и эпителиоциты ротоглотки). Это сопровождается выбросом большого количества провоспалительных цитокинов и, как следствие, развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Клинически это проявляется лихорадкой, интоксикацией и воспалительными изменениями в общем анализе крови (выраженными в разной степени у разных больных вследствие особенностей как самого возбудителя, так и ответа макроорганизма на вирус). Кроме того, действие ЦТЛ приводит к развитию асептического (безмикробного) воспаления в органах и тканях, где

сконцентрированы ВЭБ(+) клетки, с соответствующей клинической манифестацией (ангина, аденоидит, полиаденопатия и т.д.). Поэтому в большинстве работ, касающихся лечения ИМ, указывается на целесообразность применения ГКС, но только при тяжелых формах инфекции [2, 9, 22, 30, 40]. В более легких случаях ГКС не должны назначаться, т.к., с одной стороны, ВЭБ является потенциально онкогенным вирусом, а с другой стороны, перенесенная ВЭБИ вызывает разную по продолжительности иммуносупрессию (которая может усугубиться применением ГКС). Последствия такого взаимодействия нельзя учесть [30].

Справедливости ради, следует сказать, что существуют отдельные работы, в которых отрицается положительный эффект ГКС-терапии при ИМ у взрослых [13]. Однако последующий анализ заставил усомниться в справедливости этого вывода из-за некорректно проведенного исследования [15, 30],

Говоря о лечении ИМ, нельзя не остановиться на применении антибиотиков (АБ).

Наличие ангины при данном заболевании часто служит причиной их назначения. Однако, как уже разбиралось, тонзиллит при ИМ часто носит «асептический» характер. В этом случае антибиотики не показаны [9, 30]. Их следует назначать при наличии признаков присоединения бактериальной инфекции. Таким, вероятно, часто можно считать сохранение в течение 3 и более суток выраженных воспалительных изменений со стороны общего анализа крови у детей с явлениями лакунарной или некротической ангины. Совершенно нет смысла в назначении АБ детям с катаральной ангиной. В тех случаях, когда возникает необходимость в назначении АБ, нельзя назначать аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин и препараты, которые их содержат) из-за высокого риска развития экзантемы. Появление сыпи на эти антибиотики не связано с IgE-зависимой иммунной реакцией, поэтому применение H1-блокаторов не имеет ни профилактического, ни лечебного эффекта.

С учетом вероятной флоры (гемофильная палочка, стафилококк, пиогенный стрептококк, реже – кандиды [54]) в случае необходимости следует использовать цефалоспорины 1-3-го поколений, линкосамиды, современные макролиды [2, 30]. Противогрибковые препараты (флуконазол) назначают при подозрении на грибковую этиологию тонзиллита или при выделении грибов при бактериологическом исследовании мазков из зева.

В некоторых случаях проявления тонзилло-фарингита могут быть купированы с помощью метронидазола [9, 53]. На наш взгляд, этого можно ожидать при наличии некротической ангины или при ангине с гнилостным запахом изо рта, т.к. в этом случае с большой вероятностью в поражении миндалин участвуют анаэробы. Метронидазол обычно назначают на 7 дней в суточной дозе 22,5-30 мг/кг за 3 приема.

Симптоматическая терапия ИМ, как правило, ограничивается назначением нестероидных противовоспалительных препаратов для снижения высокой температуры (более 38,5-39°C) или с обезболивающей целью при выраженных болях в горле. Назначение H1-блокаторов, витаминов, гепатопротекторов,

местная обработка миндалин различными антисептиками – все они являются малообоснованными способами лечения (понятными, разве что, из соображений показать больному и/или его родственникам активное и внимательное отношение врача к пациенту). Из подобных экзотических методов лечения можно еще упомянуть применение мегадоз бифидобактерий для лечения детей с ИМ [6]. На взгляд автора, такой подход к терапии требует дополнительных подтверждений, однако, если выбирать из всех перечисленных в конце статьи способов лечения, этот является самым привлекательным (не только для врача — из-за его вроде бы безвредности, но и для родителей больного ребенка — «заодно и кишечную микрофлору укрепим или подправим»). . .

Литература

- 1.Беляева, Л. М. Гроприносин в комплексном лечении часто болеющих детей и подростков / Л. М. Беляева // Мед. новости. 2007. № 8. С. 43–45.
- 2.Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / под ред. проф. В.Н. Тимченко. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2006. С. 215–222.
- 3.Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии / В. В. Иванова [и др.] // Инфекционные болезни. 2004. Т. 2. № 4. С. 5–12.
- 4.Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малашенкова [и др.] // Лечащий врач. 2003. № 9. С. 32–38.
- 5.Клиническое значение иммунологических показателей при инфекционном мононуклеозе у детей / Ф. Г. Боковой [и др.] // Детские инфекции. 2006. № 3. С. 18–22.
6. Лечение острых форм инфекционного мононуклеоза у детей в стационаре / Ф.Г. Боковой [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007. № 1. С. 53–56.
7. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей / В. В. Фомин [и др.] // Детские инфекции. 2006. № 3. С. 23–26.
8. Петрова, Е. В. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе (диагностика, лечение, реабилитация) автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Е. В. Петрова. Самара, 2003. 29 с.
9. Поляков, В. Е. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков / В. Е. Поляков, В. Н. Лялина, М. Л. Воробьева // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1998. № 6. С. 50–54.
10. Эпштейна-Барра вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э. Н. Симованьян [и др.] // Лечащий врач. 2007. № 7. С. 36–41.
11. A six-month trial of valacyclovir in the Epstein-Barr virus subset of chronic fatigue syndrome: improvement in left ventricular function / A.M. Lerner [et al.] // Drugs Today (Barc). 2002. Vol. 38. № 8. P. 549–561.
12. Acute interstitial nephritis secondary to infectious mononucleosis / N. Verma [et al.] // Clin Nephrol. 2002. Vol. 58. № 2. P. 151–154.

13. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study / E. Tynell [et al.] // *J. infect. Dis.* 1996. Vol. 174. № 2. P. 324–331.
14. Andersson, J.P. Clinical aspects on Epstein-Barr Virus infection / J.P. Andersson // *Scand J. Infect. Dis. Suppl.* 1991. Vol. 80. P. 94–104.
15. Candy, B. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis / B. Candy, M. Hotopf // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 19. № 3. CD004402.
16. CD8 T-cell selection, function, and death in the primary immune response in vivo / M.F.C. Callan [et al.] // *J Clin Invest.* 2000. Vol. 106. № 10. P. 1251–1261.
17. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis / H. Hjalgrim [et al.] // *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349. № 14. P. 1324–1332.
18. Chemotherapy induces lytic EBV replication and confers gancyclovir susceptibility to EBV-positive epithelial cell tumors / W.H. Feng [et al.] // *Cancer. Res.* 2002. Vol. 62. № 6. P. 1920–1926.
19. Comparative analysis of signal transduction by CD40 and the Epstein-Barr virus oncoprotein LMP-1 in vivo / D. Panagopoulos [et al.] // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. № 23. P. 13253–13261.
20. Curative effect of interferon alpha in children with infectious mononucleosis / Y. Wu [et al.] // *Hua. His. I. Ko. Ta. Hsueh. Pao.* 1996. Vol. 27. P. 82–84.
21. Detection and quantification of virus DNA in plasma of patients with Epstein-Barr virus-associated diseases / M. Yamamoto [et al.] // *J Clin Microbiol.* 1995. Vol. 33. № 7. P. 1765–1768.
22. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial / M. Roy [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc.* 2004. Vol. 158. № 3. P. 250–254.
23. Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection / Y. Kasahara [et al.] // *Blood.* 2001. Vol. 98. № 6. P. 1882–1888.
24. Effect of prophylactic valacyclovir on the presence of human herpesvirus DNA in saliva of healthy individuals after dental treatment / C.S. Miller [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* 2005. Vol. 43. № 5. P. 2173–2180.
25. Effective control of Epstein-Barr virus-related haemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. Histiocyte Society / S. Imashuku [et al.] // *Blood.* 1999. Vol. 93. № 6. P. 1869–1874.
26. Epstein-Barr Viral Load Assessment in Immunocompetent Patients With Fulminant Infectious Mononucleosis / A.M. Jan [et al.] // *Arch Intern Med.* 2002. Vol. 162. P. 837–839.
27. Epstein-Barr viral load assessment in immunocompetent patients with fulminant infectious mononucleosis / J.A. van Laar [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 7. P. 837–839.
28. Epstein-Barr virus (EBV) load and cytokine gene expression in activated T cells of chronic active EBV infection / S. Ohga [et al.] // *J. infect. Dis.* 2001. Vol. 183. № 1. P. 1–7.
29. Epstein-Barr virus-related primary cutaneous amyloidosis. Successful treatment with acyclovir and interferon-alpha / F. Drago [et al.] // *Br. J. Dermatol.* 1996. Vol. 134. № 1. P. 170–174.

30. Gershburg, E. Epstein-Barr infections: prospects for treatment / E. Gershburg, J.S. Pagano // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005. Vol. 56. № 2. P. 277–281.
31. Goldani, L.Z. Treatment of severe infectious mononucleosis with famcyclovir / L.Z. Goldani // *J Infect*. 2002. Vol. 44. № 2. P. 92–93.
32. Haahr, S. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection / S. Haahr, P. Höllsberg // *Rev. med. Virol*. 2006. Vol. 16. № 5. P. 297–310.
33. Immune complex disease associated with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis / M.B. Lande [et al.] // *Pediatr. Nephrol*. 1998. Vol. 12. № 8. P. 651–653.
34. Immunofenotype and TCR-Vbeta repertoire of peripheral blood T-cells in acute infectious mononucleosis / M. Lima [et al.] // *Blood Cells. Mol. Dis*. 2003. Vol. 30. № 1. P. 1–12.
35. Increased cell-free viral DNA in fatal cases of chronic active Epstein-Barr virus infection / H. Kanegane [et al.] // *Clin. Infect. Dis*. 1999. Vol. 28. № 4. P. 906–909.
36. Induction of lytic Epstein-Barr virus (EBV) infection by synergistic action of rituximab and dexamethasone renders EBV-positive lymphoma cells more susceptible to gancyclovir cytotoxicity in vitro and in vivo / M. Daibata [et al.] // *J. Virol*. 2005. Vol. 79. № 9. P. 5875–5879.
37. Inhibitory effects of novel nucleoside and nucleotide analogues on Epstein-Barr virus replication / A. Meerbach [et al.] // *Antivir. Chem. Chemother*. 1998. Vol. 9. № 3. P. 275–282.
38. Janeczko, J. Immunomodulatory treatment of lymphopenia after infectious mononucleosis / J. Janeczko // *Przeql Epidemiol*. 2001. Vol. 55. № 4. P. 433–441.
39. Jarrett, R.F. Risk factors for Hodgkin's lymphoma by EBV status and significance of defection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin's lymphoma / R.F. Jarrett // *Leuk Lymphoma*. 2003. Vol. 44. Suppl. 3. S. 27–32.
40. Jenson, H.B. Virologic diagnosis, viral monitoring, and treatment of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis / H.B. Jenson // *Curr. Infect. Rep*. 2004. Vol. 6. № 3. P. 200–207.
41. Kasahara, Y. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection / Y. Kasahara, A. Yachie // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2002. Vol. 44. № 3. P. 283–294.
42. Li, Z.Y. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children / Z.Y. Li, J.G. Lou, J. Chen // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2004. Vol. 42. № 1. P. 20–22.
43. Limitations of polymerase chain reaction testing for diagnosing acute Epstein-Barr virus infections / R.S. She [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 2007. Vol. 58. № 3. P. 333–335.
44. Lünemann, J.D. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis / J.D. Lünemann, C. Münz // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2007. Vol. 7. № 3. P. 253–258.
45. Lytic induction therapy for Epstein-Barr virus-positive B-cell lymphomas / W.H. Feng [et al.] // *J. Virol*. 2004. Vol. 78. № 4. P. 1893–1902.
46. Nelson textbook of pediatrics, 17-th Edition / [edited by] R.E. Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson. 2004. P. 2615–2619.

47. Oertel, S.H. Antiviral treatment of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferations / S.H. Oertel, H. Riess // *Recent Results Cancer Res.* 2002. Vol. 159. P. 89–95.
48. Okano, M. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients / M. Okano, .G. Gross // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2007. Vol. 5. № 3. P. 403–413.
49. Pagano, J.S. Viruses and lymphomas / J.S. Pagano // *N. Eng. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 2. P. 78–79.
50. Persistent productive Epstein-Barr virus replication in normal epithelial cells in vivo / D.M. Walling [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2001. Vol. 184. № 12. P. 1499–1507.
51. Persistently high Epstein-Barr virus (EBV) loads in peripheral blood lymphocytes from patients with chronic active EBV infection / A. Maeda [et al.] // *J Infect Dis.* 1999. Vol. 179. № 4. P. 1012–1015.
52. Possibility of preventive treatment for EBV-associated NK cell-lineage proliferative disorders / M. Ishii [et al.] // *Intern. Med.* 2003. Vol. 42. № 3. P. 250–254.
53. *Practical Guide to Clinical Virology* / Edited by L.R. Haaheim, J.R. Pattison and R.J. Whitley. – Copyright © 2002 John Wiley @ Sons, Ltd. P. 157–165.
54. Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis / H. Fota-Markowcka [et al.] // *Wiad. Lek.* 2002. Vol. 55. № 3–4. P. 150–157.
55. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection / H. Kimura [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 187. P. 527–533.
56. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+T cells in patients with chronic active EBV infection / N. Sugaya [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2004. Vol. 190. № 5. P. 985–988.
57. Real-time quantitative PCR for assessment of antiviral drug effects against Epstein-Barr virus replication and EBV late mRNA expression / M. Ballout [et al.] // *J. Virol. Methods.* 2007. Vol. 143. № 1. P. 38–44.
58. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis / H. Hjalgrim [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000 Sep. Vol. 92. № 18. P. 1522–1528.
59. Simon, M.W. Pharmacokinetics and safety of valacyclovir in children with Epstein-Barr virus illness / M.W. Simon, D.N. Fish, R.G. Deeter // *Drugs R.D.* 2002. Vol. 3. № 6. P. 365–373.
60. Successful treatment of Epstein-Barr virus-related encephalomyelitis with steroid and gancyclovir / H. Hino [et al.] // *Rinsho. Shinkeigaku.* 2007. Vol. 47. № 8. P. 497–501.
61. Systemic lupus erythematosus associated with acute Epstein-Barr virus infection / Y. Dror [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 1998. Vol. 32. № 5. P. 825–828.
62. The Epstein-Barr virus: host balance in acute infectious mononucleosis patients receiving acyclovir anti-viral therapy / Q.Y. Yao [et al.] // *Int J Cancer.* 1989. Vol. 43. № 1. P. 61–66.
63. Thracker, E.L. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis / E.L. Thracker, F. Mirzaei, A. Ascherio // *Ann. Neurol.* 2006. Vol. 59. № 3. P. 499–503.

64. Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up / A.M. Lerner [et al.] // *In Vivo*. 2007. Vol. 21. № 5. P. 707–713.
65. Valtrex therapy for Epstein-Barr virus reactivation and upper respiratory symptoms in elite runners / A.J. Cox [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004. Vol. 36. № 7. P. 1104–1110.
66. Vidarabine therapy for severe chronic active Epstein-Barr virus infection / H. Kimura [et al.] // *J. pediatr. Hematol. Oncol.* 2001. Vol. 23. № 5. P. 294–299.
67. Viral load in Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic syndrome / H. Kimura [et al.] // *Microbiol Immunol.* 2002. Vol. 46. № 8. P. 579–582.
68. Virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis / H.H.Jr. Balfour [et al.] // *J. Clin. Virol.* 2007. Vol. 39. № 1. P. 16–21.
69. Volpi, A. Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system / A. Volpi // *Herpes*. 2004. Vol. 11. Suppl 2. P. 120A–127A.
70. Walling, D.M. Epstein-Barr virus replication in oral hairy leukoplakia: response, persistence, and resistance to treatment with valacyclovir / D.M. Walling, C.M. Flaitz, C.M. Nichols // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 188. № 6. P. 883–890.
71. White, P.D. The nosology of sub-acute and chronic fatigue syndromes that follow infectious mononucleosis / P.D. White, J.M. Thomas, P.F Sullivan // *Psychol Med.* 2004. Vol. 34. № 3. P. 499–507.
72. Wood, M.J. Antiviral therapy / M.J. Wood // *Lancet*. 1987. Vol. 2. № 8569. P. 1189–1192.
73. Yachie, A. Epstein-Barr virus-associated T-/natural killer cell lymphoproliferative diseases / A. Yachie, H. Kanegane, Y. Kasahara // *Semin. Hematol.* 2003. Vol. 40. № 2. P. 124–132.
74. Yamashita, N. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections / N. Yamashita, H. Kimura, T. Morishima // *Acta Med. Okayama*. 2005. Vol. 59. № 6. P. 239–246.