

*А.Н. Емельянова, А.Ф. Попов, А.С. Емельянов,
А.А. Пономарева, Е.А. Муратова*

ХРОНИЧЕСКАЯ АКТИВНАЯ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Аннотация. Лечение любой формы хронической Эпштейн-Барра вирусной инфекции (ХЭБВИ) является большой проблемой для современной медицины. На сегодня не разработано общепринятых принципов этиотропного лечения ХЭБВИ, так как препараты с противовирусной активностью не позволяют элиминировать возбудитель из организма, и основой лечения является симптоматическая и патогенетическая терапия, однако нет и патогенетически обоснованной схемы лечения больных при активации ХЭБВИ. Нами проведено исследование эффективности комбинации противовирусных препаратов у пациентов с реактивацией хронической Эпштейн-Барра вирусной инфекции (ХЭБВИ). Для оценки функциональной активности иммунокомпетентных клеток на разных этапах заболевания при проведении противовирусной терапии проводилась оценка показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА). При анализе регресса клинических проявлений при реактивации ХЭБВИ выявлена тенденция к более быстрому купированию всего симптомокомплекса при включении в базисную терапию комбинации противовирусных препаратов: Панавир® и меглюмина акридоната (Циклоферон®). У пациентов основной группы достоверно короче были сроки проявления синдрома тонзиллита, увеличения и болезненности периферических лимфатических узлов, гепатомегалии, длительность лихорадочного периода. Установлено, что у пациентов, получавших панавир + циклоферон, количество розеткообразующих лимфоцитов повышалось до 10,42 % [9,32; 10,76], что в 1,3 раза больше по сравнению с группой, принимавших ацикловир 8,30 % [7,05; 9,08]. В результате применения препаратов Панавир® и меглюмина акридоната (Циклоферон®) при ХЭБВИ сопровождался не только терапевтическим эффектом, но и нормализацией лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, что отражало стабилизацию патологического процесса и, соответственно, свидетельствовало о большей эффективности комплексной терапии данными препаратами.

Ключевые слова: хроническая Эпштейн-Барра вирусная инфекция, терапия ХЭБВИ, противовирусные препараты, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

*A.N. Emelyanova, A.F. Popov, A.S. Emelyanov,
A.A. Ponomareva, E.A. Muratova*

CHRONIC ACTIVE EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION: MODERN PATHOGENETICALLY BASED APPROACHES TO TREATMENT

Abstract. Treatment of any form of chronic Epstein-Barr virus infection (EBVI) is a major challenge for modern medicine. At the present stage, no generally accepted principles of etiotropic treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection have been developed, since drugs with antiviral activity do not allow elimination of the pathogen from the body, and the basis of treatment is symptomatic and pathogenetic therapy, but there is no pathogenetically justified scheme of treatment of patients with activation of EBVI. On this basis, we conducted a study to investigate the efficacy of antiviral drug combination in patients with reactivation of chronic Epstein-Barr virus infection. We were to study effectiveness of a combination of antiviral drugs in patients with reactivation of chronic Epstein-Barr viral infection. In order to assess the functional activity of immunocompetent cells at various stages of disease, the antiviral therapy was evaluated in terms of the rate of lymphocyte-platelet adhesion (LPA). In patients with reactivation of CHEBVI, a convincing tendency towards fast relief of then tire symptom complex was revealed when differential antiviral drugs were included in the basic therapy: Panavir® and meglumine acridone acetate (Cycloferon®). In the patients of the main group, the duration of manifestations of tonsillitis

syndrome, enlargement and pain of peripheral lymph nodes, hepatomegaly, and the duration of the febrile period were significantly shorter. It was established that in patients receiving panavir+cycloferon, the number of outlet-forming lymphocytes increased to 10,42 % [9,32; 10,76], which is 1.2 times more compared to the group taking acyclovir 8,30 % [7,05; 9,08]. The use of panavir and cycloferon for EBVI was accompanied not only by a therapeutic effect but also the normalization of LPA indices which reflected stabilization of the pathological process and, accordingly, indicated a greater effectiveness of the therapy carried out with this antiviral drug.

Keywords: chronic Epstein-Barr viral infection, therapy of chronic EBVI, antiviral drugs, lymphocyte-platelet adhesion.

Введение

Проблема хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции (ХЭБВИ) в настоящее время привлекает внимание врачей различных специальностей. Трудность диагностики и определения тактики ведения больного связана с полиморфизмом клинических вариантов течения заболевания [7]. Однозначно доказана взаимосвязь Эпштейн-Барр вируса (ЭБВ) с развитием различных клинических синдромов и патологических состояний. При хронической активной ЭБВ-инфекции (ХАЭБВИ) довольно часто наблюдаются длительный субфебрилитет, слабость и снижение работоспособности, боли в горле, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, печеночная дисфункция, неврологические нарушения [7, 8]. Возможными вариантами проявления активной формы ХЭБВИ могут быть и хронический инфекционный мононуклеоз и генерализованный процесс с поражением центральной нервной системы, миокарда, почек, развитием гемофагоцитарного синдрома [7, 8, 12, 13].

Лечение любой формы ХЭБВИ составляет большую проблему для современной медицины. Исход первичного инфицирования ЭБВ не однозначен: при адекватном иммунологическом ответе происходит формирование латентной формы инфекции, снижение иммунитета способствует реактивации инфекции с манифестными проявлениями [5].

Кроме того, на сегодняшний день не разработано общепринятых принципов этиотропного лечения ХАЭБВИ, так как препараты с противовирусной активностью не позволяют элиминировать возбудитель из организма, и основой лечения является симптоматическая и патогенетическая терапия [5], однако нет и патогенетически обоснованной схемы лечения больных при активации ХЭБВИ [8, 11].

Среди этиотропных препаратов терапии герпесвирусных инфекций занимают ациклические аналоги нуклеозидов. Однако доказательная база свидетельствует, что ацикловир (ганцикловир и др.) и ингибиторы полимеразы (фоскарнет), подавляющие репликацию ЭБВ и уменьшающие содержание вируса в слюне (но не санирующие ее полностью) [11], не оказывают клинического эффекта на тяжесть и продолжительность симптомов Эпштейн-Барр вирусной инфекции, так как синдромокомплекс связан не с прямым цитопатическим действием вируса в инфицированных тканях, а с опосредованным иммунопатологическим ответом ЭБВ-инфицированных В-лимфоцитов, циркулирующих в крови и находящихся в клетках пораженных органов [11]. Поэтому продолжается поиск препаратов, подавляющих размножение (репликацию) вирусов, а также восстанавливающих противовирусную защиту организма.

У российского растительного препарата Панавир® был выявлен противовирусный эффект при назначении пациентам с герпес-вирусной инфекцией [6]. Установлено, что Панавир® это-дин из группы препаратов, оказывающих комбинированное действие на репродукцию вирусов, синтез нуклеиновых кислот и стадию выхода вирионов [6].

Обоснованность применения при ХЭБВ-инфекции иммунокорректирующих препаратов объясняется длительной персистенцией ЭБВ, которая приводит к угнетению клеточного иммунитета, факторов неспецифической защиты, интерферонпродуцирующей функции лейкоцитов [9].

В комплексной терапии при тяжелом течении ХАЭБВИ рекомендуется использовать меглюмина акридонатацетат (Циклоферон®), обладающего широким спектром биологической активности: противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антипролиферативной, противоопухолевой, радиопротективной и др. [1, 4]. При введении в организм меглюмина акридонатацетат (Циклоферон®) индуцирует синтез раннего эндогенного интерферона α/β -типа. Меглюмина акридонатацетат (Циклоферон®) активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров, усиливает активность гамма-интерферонов. По данным ряда авторов, обладает прямым и опосредованным (через выработку ИФН) иммуностропным эффектом [1, 4].

Известно, что клетками-мишенями ЭБВ являются клетки лимфоидного ряда (Т- и В-лимфоциты), НК-клетки, нейтрофилы, моноциты/макрофаги, эпителиальные, эндотелиальные, плазматические, дендритные клетки, клетки лимфоидных фолликулов, гладкой мускулатуры и др. [7 – 10].

Массивный выход зрелых вирусных частиц сопровождается гибелью клеток, развитием некроза эпителия, что, в свою очередь, инициирует разрушение естественного защитного барьера, приводящее к вирусемии [2, 3].

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) – способность лимфоцитов вступать в контакт с тромбоцитами. Являясь показателем иммунологической реактивности при патологических процессах, ЛТА отображает изменения как в системе гемостаза, так и в системе иммунитета, а также позволяет прогнозировать течение патологического процесса [2]. При этом эта функция взаимодействия клеток при Эпштейна-Барра вирусной инфекции практически не изучена.

Цель исследования – изучение эффективности комбинации противовирусных препаратов у пациентов с реактивацией хронической Эпштейн-Барра вирусной инфекции.

Материалы и методы

Проведено простое, открытое, контролируемое исследование 30 пациентов с диагнозом хроническая активная Эпштейн-Барр вирусная инфекция в возрасте от 18 до 54 лет, подобранных методом случайной выборки. Работа проводилась в 2021 – 2022 гг. на базе Краевой клинической инфекционной больницы (ККИБ) г. Читы и научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Критериями включения пациентов в исследования являлись хроническая активная ЭБВ-инфекция, наличие положительной реакции на ДНК Эпштейн-Барр вируса в мазках из ротоглотки, слюне, лейкоцитах периферической крови или соскобах из эрозий и язв ротовой полости методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), оценивались данные клинического осмотра. Все больные обследованы на вирусные гепатиты, ВИЧ, цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ), вирус герпеса 6-го типа (ВПГ-6) – получены отрицательные результаты. Критерии исключения: острый инфекционный мононуклеоз, микст-герпетические инфекции, беременность, пациенты моложе 18 лет, отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы, репрезентативные по полу, возрасту, срокам поступления в стационар. Пациенты основной группы (15 человек), помимо базисной терапии (жаропонижающие, местные антисептические средства для обработки рото- и носоглотки) получали комбинацию противовирусных препаратов: полисахариды побегов *Solanum tuberosum* (Панавир®) и меглюмина акридонатацетат (Циклоферон®). Препарат полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* (Панавир®) назначался внутривенно по 200 мкг 3 раза с интервалом 48 часов; меглюмина акридонатацетат (Циклоферон®) – перорально по 0,6 г/сут по схеме на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, а далее – 0,45 г/сут на 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й, 26-й и 29-й дни.

Пациенты группы сравнения (15 человек) получали базисную терапию и ацикловир.

Использованы данные гемограмм, биохимического анализа, полученные с помощью автоматических гематологических анализаторов (SysmexXS-1000i).

Исследование лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии выполнено по методу, предложенному Ю.А. Витковским и соавт. (1999) [2]. Цельную кровь забирали с помощью вакуумных пробирок с цитратом-Na (3,8 %). Лимфоцитарно-тромбоцитарную взвесь выделяли на градиенте фиколл-урографин (плотность 1,076). С помощью световой микроскопии подсчитывали число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов на 100 клеток. Степень агрегации определяли как число кровяных пластинок, адгезированных на поверхности одного лимфоцита (отн. ед.) [2]. Для сравнительной оценки показателя лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования использовали кровь 30 здоровых человек (контрольная группа) аналогичного возраста и пола.

Эффективность терапии оценивали по срокам уменьшения симптомов интоксикации, купирования других клинических проявлений болезни, исследования показателя ЛТА до лечения, на 3 – 4 и 6 – 7 сутки болезни.

Статистическую обработку полученных результатов проводили пакетом статистических программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No.Z125-3301-14, США). Предварительный расчет размера выборки не производился ввиду отсутствия прямых аналогов работы. Учитывая численность исследуемых групп (менее 50), оценка нормальности распределения признаков осуществлялась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Для представления количественных величин вычисляли медиану (Me) с интерквартильным интервалом (25 и 75 перцентили). Для сравнения трех исследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Краскела-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) с поправкой Бонферрони. Статистическую достоверность оценивали при $p < 0,05$.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 05.02.2019 г. При проведении исследования были учтены все законодательные и этические требования.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических данных выявил у всех обследованных пациентов типичное течение заболевания, характеризующееся лихорадкой, умеренным лимфопрлиферативным синдромом, гепатоспленомегалией и появлением в крови атипичных мононуклеаров. Выявлено, что в структуре заболевших преобладали лица мужского пола – 58,3 %. По возрастному признаку пациенты дифференцированы: от 15 до 25 лет – 80,1 %, от 25 до 54 лет – 19,9 %. При анализе анамнестических данных отмечено наличие частых простудных заболеваний (до 10 раз в год в 50,0 % случаев), хронического тонзиллита (54,5 %), хронического ринофарингита (31,1 %), вредных привычек (курение).

В 100 % случаев диагностировано среднетяжелое течение заболевания, сопровождающегося ведущими жалобами, такими как длительное повышение температуры, слабость, боли в горле.

При объективном исследовании обнаружены: периферическая лимфоаденопатия – 73,0 %, тонзиллярный синдром – 76,3 %, гиперемия ротоглотки – 100 %, катарально-респираторный синдром – 45,6 %, гепатолиенальный синдром – 6,1 %, увеличение печени – 22,9 %.

В 45,0 % случаев диагностировано хроническое течение ЭБВИ, при этом типичной клиникой инфекционного мононуклеоза ранее у таких больных не регистрировалось. У пациентов с ХАЭБВИ отмечено наличие в анамнезе частых острых респираторно-вирусных инфекций, беспричинное повышение температуры до фебрильных цифр, а также длительный немотивированный субфебрилитет.

При оценке микробного пейзажа ротоглотки у 62,0 % больных с ХАЭБВИ выявлена активация условно-патогенной микрофлоры.

При анализе регресса клинических проявлений при реактивации ХЭБВИ отмечена тенденция к более быстрому купированию всего симптомокомплекса при включении в базисную терапию комбинации противовирусных препаратов: Панавир® и меглюмина акридонатацетат (Циклоферон®). У пациентов основной группы достоверно короче были сроки проявлений синдрома

тонзиллита, увеличения и болезненности периферических лимфатических узлов, гепатомегалии. Лихорадка купировалась быстрее (на 3 – 4 сутки от начала лечения), тогда как у больных группы сравнения температура тела нормализовалась лишь на 7 – 8 сутки болезни (табл. 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика длительности клинических симптомов при реактивации ХЭБВИ в зависимости от вида терапии (Ме, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Продолжительность клинических симптомов (дни)	Основная группа, n = 15	Группа сравнения, n = 15	U-критерий
Лихорадка	3,95 [3,26; 4,20]	7,37* [7,14; 9,06]	p=0,03
Интоксикация	8,53 [7,74; 9,02]	10,93* [10,31; 11,27]	p=0,02
Синдром тонзиллита	4,96 [4,46; 5,32]	6,09* [6,02; 6,36]	p=0,04
Увеличение и болезненность периферических лимфатических узлов	7,3 [6,65; 7,72]	14,77* [13,24; 14,99]	p=0,03
Гепатомегалия	7,33 [6,89; 7,82]	11,60* [11,03; 12,19]	p=0,01

Примечание (U-критерий Манна-Уитни):* – достоверность различий показателей по сравнению с группой сравнения при $p<0,05$.

В гемограмме у больных с ХАЭБВИ в 100 % случаев наблюдался лейкоцитоз, при этом абсолютное число лимфоцитов в среднем – $3,2 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное число моноцитов – $0,82 \times 10^9/\text{л}$.

В ходе исследования было обнаружено, что среди пациентов наблюдалось снижение количества ЛТА на 1 – 2 сутки заболевания (относительный до 7,46 %, а абсолютный до $0,26 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с группой здоровых лиц (относительный – 15,43 %, абсолютный – $0,69 \times 10^9/\text{л}$). Также снижалось среднее число тромбоцитов на одном лимфоците в среднем в 1,9 раза ($p<0,05$) (табл. 2).

Проследив изменение количества ЛТА в динамике (3-4 сутки терапии), установили, что у пациентов, получавших панавир+циклоферон, количество розеткообразующих лимфоцитов повышалось до 10,42 %, что в 1,3 раза больше по сравнению с группой, принимавших ацикловир (8,30 %). На 6 – 7 сутки достоверных различий в содержании исследуемых показателей среди пациентов основной группы и группы сравнения выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2 – Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных ХАЭБВИ (Ме, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Период наблюдения		Контрольная группа (n=30)	Основная группа (панавир+циклоферон) (n=15)	Группа сравнения (ацикловир) (n=15)	U-критерий
1-2 сут	ЛТА, отн. %*	15,43 [14,92; 16,02]	7,46 [7,16; 16,02]	6,83 [6,65; 7,22]	$p_1<0,01$ $p_2=0,03$ $p_3=0,74$
	степень ЛТА*	2,51 [2,41; 2,60]	1,39 [1,36; 1,45]	1,25 [1,23; 1,35]	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3=0,16$

3-4 сут	ЛТА, отн. %*	15,43 [14,92; 16,02]	10,42 [9,32; 10,76]	8,30 [7,05; 9,08]	$p_1=0,03$ $p_2<0,01$ $p_3=0,02$
	степень ЛТА*	2,51 [2,41; 2,60]	1,63 [1,57; 2,25]	1,33 [1,30; 1,36]	$p_1=0,04$ $p_2<0,01$ $p_3=0,04$
6-7 сут	ЛТА, отн. %*	15,43 [14,92; 16,02]	12,30 [11,55; 12,68]	10,58 [10,06; 10,76]	$p_1=0,04$ $p_2=0,04$ $p_3=0,29$
	степень ЛТА*	2,51 [2,41; 2,60]	2,12 [2,04; 2,23]	1,57 [1,50; 1,69]	$p_1=0,04$ $p_2=0,04$ $p_3=0,49$

Примечание:* – значимые различия по Н-критерию Краскела-Уоллиса; p_1 – значимость различий между основной группой и здоровыми, p_2 – значимость различий между группой сравнения и здоровыми, p_3 – значимость различий между пациентами первой группы и группы сравнения (U-критерий Манна-Уитни).

Известно, что лимфоциты образуют коагрегаты с тромбоцитами. Т-хелперы (CD4+) способны к спонтанному розеткообразованию с интактными тромбоцитами. IL-1 β и IL-2 повышают способность хелперно-индуцирующих клеток контактировать с интактными тромбоцитами и индуцируют ее у натуральных киллеров (CD16+). Ингибиторами лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии являются IL-4, IL-10 и IFN [2].

Проведенные ранее исследования показали, что взаимодействие организма с вирусом сопровождается повышением способности лимфоцитов к взаимодействию с тромбоцитами [2, 3]. Повреждение антигеном тканей и сосудистой стенки приводит к нарушению целостности эндотелия, что затрудняет экспрессию большинства адгезивных молекул, изменяя кооперацию и миграцию клеток, в результате чего расширяются функции тромбоцитов [2, 3]. Активация тромбоцитов способствует усилению образования лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, увеличение которых демонстрирует эффективное развитие адаптивного иммунного ответа с нарастанием продукции антител против вирусного антигена [2, 3]. Следовательно, количество лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов отражает главный симптом вирусного заболевания – лихорадку: длительная антигенная стимуляция будет сопровождаться повышением количества ЛТА, что способствует более длительному лихорадочному периоду, и наоборот [2, 3].

У пациентов с ХАЭБВИ следовало бы ожидать повышение показателя и степени ЛТА. Но у таких больных происходит обратная реакция – снижаются параметры ЛТА при нарастании продукции провоспалительных цитокинов (относительно нормы до 14 – 16 %).

Как можно объяснить полученные результаты? После столкновения с вирусом активированный макрофаг посредством IL-1 индуцирует дифференцировку Т-хелперов 1-го и 2-го типа, соответственно влияющих посредством IL-10 на В-лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и вырабатывают антитела. Одновременно с этим вирус действует на Т-хелперы 2 типа, вызывая тем самым гиперпродукцию противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10), что вызывает повышение продукции антител плазматическими клетками и торможение клеточного звена иммунитета – Т-хелперов 1 типа. Дополнительно макрофагами выделяется большое количество IFN- γ , уменьшающего способность тромбоцитов и лимфоцитов к адгезии. По этой причине малое число адгезированных клеток переходит в ткани, что не обеспечивает достаточный иммунный ответ [2]. Кроме развития Т-клеточного иммунодефицита, это явление можно объяснить феноменом лейкоцитарной депрессии, который проявляется у больных лишь в тех случаях, когда в крови одновременно резко повышаются уровни IL-1 β и IL-8 [2]. Эта гипотеза подтверждается исследованиями некоторых авторов, которыми было установлено, что у пациентов с ХАЭБВИ повышается уровень провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов 1 и 8 [1, 4, 10].

Следовательно, применение комплексной терапии меглюмина акридоацетат (Циклоферон®) + Панавир® можно обосновать следующим механизмом действия: исходя из того, что меглюмина акридоацетат (Циклоферон®) оказывает ингибирующее действие на спонтанную продукцию IL-1β и синтез IL-8 [1, 4], его применение вызовет повышение уровня лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов, а применение меглюмина акридоацетат (Циклоферон®) в совокупности с Панавир® усиливает выработку интерферонов, которые, являясь ингибиторами ЛТА [2], будут препятствовать повышенному лимфоцитарно-тромбоцитарному розеткообразованию. Поэтому проведение в динамике теста лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии необходимо для оценки применяемой противовирусной терапии и функциональной активности иммунокомпетентных клеток на разных этапах заболевания.

Заключение

Применение панавира и циклоферона при ХАЭБВИ сопровождается отчетливым терапевтическим эффектом, нормализует показатели лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, что отражает стабилизацию патологического процесса и, соответственно, свидетельствует о большей эффективности комплексной терапии данными препаратами.

Литература

1. Бажанова Е.Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 7. – С. 40 – 44.
2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Итоги 10-летнего исследования механизмов лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Забайкальский медицинский вестник. – 2008. – № 2. – С. 36 – 41.
3. Емельянова А.Н., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю. и др. Оценка эффективности противовирусной терапии гриппа А(H1N1) в эпидемические сезоны 2017 – 2018 и 2018 – 2019 гг. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, № 3. – С. 23 – 27.
4. Исаков Д.В., Исаков В.А. Циклоферон: механизмы действия и новые перспективы применения в клинической практике // Клиническая медицина. – 2015. – № 9. – С. 46 – 51.
5. Кокорева С.П., Котлова В.Б., Разуваев О.А. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: клинический случай // Медицинский совет. – 2021. – № 17. – С. 136 – 145.
6. Мельникова С.Е., Стовбун С.В., Коробкова Е.В. и др. Эффективность применения Панавира у больных с рецидивирующим генитальным герпесом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 3. – С. 97 – 101.
7. Неверов В.А., Кузнецов Н.И. Клиническое течение хронической активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции с синдромом микропсии // Российский семейный врач. – 2016. – № 3. – С. 51 – 53.
8. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна-Барр // РМЖ. – 2019. – № 10. – С. 36 – 41.
9. Симованьян Э.Н., Харсеева Г.Г., Ким М.А. Роль «цитокиновой среды» в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 32 – 37.
10. Триско А.А., Авдеева М.Г., Колесникова Н.В. Клинико-иммунологические особенности острой Эпштейна-Барр вирусной инфекции у взрослых // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 130 – 135.
11. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Современные подходы к лечению Эпштейна-Барр вирусной инфекции у взрослых // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 98 – 100.
12. Draborg A.H., Sandhu N., Larsen N., et al. Cytokine Responses to Epstein-Barr Virus Antigens in Systemic Lupus Erythematosus Patients // Journal of Immunology Research. 2016. № 1. P. 1 – 16.
13. Wunsch M., Hohmann C., Milles B., Rostermund C., Lehmann P.V., Schroeter M., Bayas A., Ulzheimer J., Mäurer M., Ergün S., Kuerten S. et al. The Correlation between the Virus- and Brain Antigen-Specific B Cell Response in the Blood of Patients with Multiple Sclerosis // Viruses. 2016. V. 8, № 4. P. 105.

References

1. Bazhanova E.D. Cycloferon: mechanism of action, and application functions. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75 (7): 40 – 44. (In Russ).
2. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Results of a 10-year study of the mechanisms of lymphocytic-platelet adhesion. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2008; 2: 36 – 41.
3. Emelyanova A.N., Tikhonova E.P., Kuzmina T.Yu., et al. Expert anti-therapy of influenza A (H1N1) in the season 2017 – 2018 and 2018 – 2019 gg. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020; 83 (3): 23 – 27. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-23-27.
4. Isakov D.V., Isakov V.A. Cycloferon: mechanisms of action and new perspectives in clinical practice. *Clinical Medicine*. 2015; 9: 46 – 51.
5. Kokoreva S.P., Kotlova V.B., Razuvaev O.A. Chronic Epstein-Barr viral infection in children: a clinical case. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021; 17: 136 – 145. doi: 10.21518/2079-701X-2021-17-136-143.
6. Melnikova S.E., Stovbun S.V., Kiselev A.V., Kucherov V.A. Efficacy of Panavir in patients with recurrent genital herpes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017; 17 (3): 97 – 101.
7. Neverov V.A., Kuznetsov N.I. The clinical course of chronic active epstein-barr virus infection is associated with a micropsia syndrome. *Russian Family Doctor*. 2016; 3: 51 – 53. doi: 10.17816/RFD2016351-53.
8. Ponezhova Zh.B., Grishaeva A.A., Popova T.I. Clinical variants of Epstein-Barr virus infection. *RMJ*. 2019; 10: 36 – 41.
9. Simovanyan E.N., Kharseeva G.G., Kim M.A. The Role of the “Cytokine Environment” in the Immunopathogenesis of Epstein-Barr Infectious Mononucleosis of Viral Etiology. *Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii = Modern Trends in the Development of Science and Technology*. 2016; 7 (3): 32 – 37. doi:10.21518/2079-701X-2021-17-136-143.
10. Trisko A.A., Avdeeva M.G., Kolesnikova N.V. Clinical and immunological peculiarity of acute Epstein-Barr virus infection in adults. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2016; 21 (3): 130 – 135. doi: 10.17816/EID40908.
11. Shestakova I.V., Yushchuk N.D. Modern Approaches to the Treatment of Epstein-Barr Viral Infection in Adults. *Lechashchiy vrach*. 2011; (2): 98 – 100.
12. Draborg A.H., Sandhu N., Larsen N., et al. Impaired Cytokine Responses to Epstein-Barr Virus Antigens in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Journal of Immunology Research*. 2016; 1: 1 – 16. doi:10.1155/2016/6473204.
13. Wunsch M., Hohmann C., Milles B., Rostermund C., Lehmann P.V., Schroeter M., Bayas A., Ulzheimer J., Mäurer M., Ergün S., Kuerten S. The Correlation between the Virus- and Brain Antigen-Specific B Cell Response in the Blood of Patients with Multiple Sclerosis. *Viruses*. 2016; 8 (4): 105. doi: 10.3390/v8040105.

Сведения об авторах

ЕМЕЛЬЯНОВА Альвина Николаевна – д. мед. н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии. Тел.: +7-914-494-80-37, e-mail: alvina1963@yandex.ru

EMEL'YANOVA Alvina Nikolaevna – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Chita State Medical Academy, Chita; +7-914-494-80-37, e-mail: alvina1963@yandex.ru

ПОПОВ Александр Федорович – д. мед. н., профессор, профессор школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета. Тел.: +7-914-704-56-20, e-mail: doctor.popov@mail.ru

POPOV Alexander Fedorovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, Vladivostok; +7-914-704-56-20, e-mail: doctor.popov@mail.ru

ЕМЕЛЬЯНОВ Артур Сергеевич – к. мед. н., доцент кафедры нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии. Тел.: +7-964-466-39-62, e-mail: artur1926@yandex.ru

EMEL'YANOV Artur Sergoevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, Chita; +7-964-466-39-62, e-mail: artur1926@yandex.ru

ПОНОМАРЕВА Анастасия Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России. Тел.: +7-964-462-80-41, e-mail: anast-ponomareva@yandex.ru

PONOMAREVA Anastasia Alexandrovna – assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Chita State Medical Academy, Chita; +7-964-462-80-41, e-mail: anast-ponomareva@yandex.ru

МУРАТОВА Елена Александровна – заведующая отделением воздушно-капельных инфекций ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», г. Чита. Тел.: +7-914-801-74-79, e-mail: muratovalena67@mail.ru

MURATOVA Elena Aleksandrovna – Head of Airborne Infections Department, Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Chita; +7-914-801-74-79, e-mail: muratovalena67@mail.ru