

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-136-143>

Клинический случай / Clinical case

Хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: клинический случай

С.П. Кокорева, <https://orcid.org/0000-0002-3387-9803>, kokorevasp@mail.ru**В.Б. Котлова** ✉, <https://orcid.org/0000-0002-0520-2977>, Kotlova.65@mail.ru**О.А. Разуваев**, <https://orcid.org/0000-0002-3648-5076>, oleg.razuvaev@gmail.com

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Резюме

Актуальность Эпштейна – Барр вирусной инфекции объясняется широкой циркуляцией вируса Эпштейна – Барр среди детского и взрослого населения, его тропностью к иммунокомпетентным клеткам с пожизненной персистенцией после первичного инфицирования и полиморфизмом клинических проявлений от субклинических форм, инфекционного мононуклеоза до формирования онкологических, аутоиммунных гематологических заболеваний. Персистенция Эпштейна – Барр вируса приводит к подавлению клеточного звена иммунитета, снижению продукции интерферонов и факторов неспецифической защиты, что способствует реактивации персистирующей инфекции, чаще всего без мононуклеозоподобного синдрома, и появлению атипичных мононуклеаров в крови с формированием лимфопролиферативного, интоксикационного, астеновегетативного синдромов, длительного субфебрилитета, что диктует необходимость применения иммунокорректирующей терапии. В статье приведен клинический случай, в котором изложены описание и анализ течения хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции у ребенка дошкольного возраста (5 лет 8 мес.) с отягощенным преморбидным фоном. Эпизоды реактивации хронической персистирующей инфекции протекали под маской острой респираторной инфекции с лимфопролиферативным синдромом, гнойного тонзиллита, гнойного аденоидита. Терапия, включавшая антибиотики, препараты с противовирусной активностью коротким курсом, бактериальные лизаты, физиотерапию, имела временный и непродолжительный эффект. В силу отсутствия полного мононуклеозоподобного синдрома в клинике и атипичных мононуклеаров в гемограмме обследование на Эпштейна – Барр вирусную инфекцию не проводилось до пятилетнего возраста, в связи с чем она не была верифицирована, и, соответственно, ребенок не получал адекватной иммуностимулирующей терапии. Только в 5 лет 8 мес. при очередном эпизоде активации хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции в состав комплексной терапии был включен меглюмина акридонатацетат, на фоне которого была достигнута хорошая клинико-лабораторная динамика. Описанный клинический случай демонстрирует эффективность включения в состав комплексного лечения Эпштейна – Барр вирусной инфекции меглюмина акридонатацетата, обладающего противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действиями, что позволило получить достаточно быструю положительную клиническую динамику купирования интоксикационно-лихорадочного и лимфопролиферативного синдромов в острый период, а в дальнейшем – и астеновегетативного синдрома и достигнуть перехода активной хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции в латентную форму.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, гнойный тонзиллит, гнойный аденоидит, лимфопролиферативный синдром, меглюмина акридонатацетат, иммуностимулирующая терапия

Для цитирования: Кокорева С.П., Котлова В.Б., Разуваев О.А. Хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: клинический случай. *Медицинский совет*. 2021;(17):136–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-136-143>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic Epstein-Barr viral infection in children: a clinical case

Svetlana P. Kokoreva, <https://orcid.org/0000-0002-3387-9803>, kokorevasp@mail.ru**Veronika B. Kotlova** ✉, <https://orcid.org/0000-0002-0520-2977>, Kotlova.65@mail.ru**Oleg A. Razuvaev**, <https://orcid.org/0000-0002-3648-5076>, oleg.razuvaev@gmail.com

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

The urgency of Epstein-Barr virus infection is explained by wide circulation of Epstein-Barr virus among children and adults, its tropism to immunocompetent cells with lifelong persistence after primary infection and polymorphism of clinical manifestations from subclinical forms, infectious mononucleosis to formation of oncological, autoimmune hematological diseases.

Persistence of Epstein – Barr virus leads to suppression of cellular immunity, decreased production of interferons and nonspecific protection factors, which contributes to reactivation of persistent infection, most often without mononucleosis-like syndrome, and the appearance of atypical mononuclears in blood with the formation of lymphoproliferative, intoxication, astheno-vegetative syndrome, long-term subfebrile condition, which dictates the need for immunocorrective therapy. This article presents a clinical case describing and analyzing the course of a chronic Epstein-Barr virus infection in a preschool child (5 years 8 months) with a pre-morbid background. Episodes of reactivation of chronic persistent infection occurred under the mask of acute respiratory infection with lymphoproliferative syndrome, purulent tonsillitis, purulent adenoiditis. Therapy, including antibiotics, short-course antiviral agents, bacterial lysates, and physiotherapy, had a temporary and short-lived effect. meglumine acridonacetate. The described clinical case demonstrates the effectiveness of the inclusion of meglumine acridonacetate, which has antiviral, immunomodulatory and anti-inflammatory effects, in the complex treatment of Epstein-Barr virus infection, This allowed to obtain fairly rapid positive clinical dynamics of relieving intoxication and febrile and lymphoproliferative syndromes in the acute period, and subsequently – astheno-vegetative syndrome and achieve the transition of active chronic Epstein – Barr virus infection into a latent form.

Keywords: acute respiratory infection, purulent tonsillitis, purulent adenoiditis, lymphoproliferative syndrome, meglumine acridonacetate, immunotropic therapy

For citation: Kokoreva S.P., Kotlova V.B., Razuvaev O.A. Chronic Epstein-Barr viral infection in children: a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):136–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-136-143>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня Эпштейна – Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) представляет собой междисциплинарную проблему и активно изучается не только инфекционистами, но и врачами других специальностей: педиатрами, оториноларингологами, ревматологами, гематологами, онкологами, неврологами, иммунологами. Это объясняется тем, что вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) является одним из наиболее распространенных возбудителей, выявляемых как в детском возрасте, так и среди взрослого населения. По данным различных исследователей, инфицированность ВЭБ составляет 17,7% в периоде новорожденности и возрастает до 90% и выше у лиц старших возрастных групп [1–3]. Являясь оппортунистической инфекцией, она в большинстве случаев протекает бессимптомно. Особенностью манифестных форм ЭБВИ является полиморфизм клинических симптомов, начиная от инфекционного мононуклеоза до фульминантных тяжелейших форм, аутоиммунных и онкологических заболеваний, реализующихся спустя годы после диагностированной ЭБВИ. Доказано, что манифестация клинических проявлений развивается при первичном инфицировании и реактивации персистирующей инфекции [4–6].

В случае адекватного иммунологического ответа первичное инфицирование приводит к формированию латентной формы инфекции – персистирующей неактивной ЭБВИ. Приравниваясь к здоровому носительству, она является естественным завершением иммунологических изменений. При снижении иммунитета происходит реактивация инфекции с манифестными проявлениями – активация персистирующей инфекции. При тяжелом

течении могут формироваться органические поражения: менингоэнцефалит, миокардит, гепатит, гломерулонефрит и другие с возможным летальным исходом [7–10].

Но чаще в клинической практике встречаются варианты повторной реактивации ЭБВИ с неспецифической симптоматикой, когда при отсутствии остро развившегося полного мононуклеозоподобного синдрома и появления атипичных мононуклеаров в периферической крови, характерных для инфекционного мононуклеоза, возникают утомляемость, слабость, артралгии, головная боль, снижение памяти и внимания, депрессия, субфебрилитет. При этом принято говорить о хронической инфекции, если симптоматика сохраняется в течение полугода. Дети с хронической ЭБВИ имеют, как правило, отягощенный преморбидный фон, страдают хроническим тонзиллитом, хроническим аденоидитом; у них формируются различные варианты лимфопролиферативного синдрома, умеренно выраженный интоксикационный синдром, астенизация, может быть субфебрилитет; у этой категории больных отмечаются частые рекуррентные заболевания, что объясняется иммуносупрессивным воздействием ВЭБ [11–14].

Изучение форм ЭБВИ стало быстро развиваться благодаря возможностям современной лабораторной диагностики, которая позволяет оценить время инфицирования и активность инфекционного процесса [15, 16]. Для острой первичной инфекции типично появление ДНК вируса в крови и иммуноглобулинов М к капсидному антигену (aVCAIgM) и (или) иммуноглобулинов к раннему EA-антигену (aEAIGG), которые циркулируют с третьей недели инфицирования, а также низкоavidных иммуноглобулинов к капсидному антигену (aVCAIgG). Со временем низкоavidные aVCAIgG транс-

формируются в высокоавидные, сохраняясь пожизненно. Начиная со второго месяца с момента заражения появляются антитела к ядерному антигену (аЕВNAIgG). У части пациентов они сохраняются всю жизнь, у части – элиминируются. Положительный результат исследования полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови не позволяет судить о форме инфекции, так как может регистрироваться как при первичном инфицировании, так и при реактивации персистирующей инфекции. На фоне высокоавидных аVCAIgG и (или) аЕВNAIgG при реактивации персистирующей инфекции появляются капсидные антитела класса М и (или) ранние антитела. Давность инфицирования вне обострения инфекционного процесса подтверждается обнаружением высокоавидных аVCAIgG и аЕВNAIgG. Положительные результаты ПЦР слюны могут быть у 15–25% здоровых серопозитивных людей. Это происходит в силу пожизненной персистенции вируса в В-лимфоцитах, которые, находясь в лимфоидной ткани миндалин при латентной инфекции или ее активации, дают положительный результат исследования [17].

Патогенез ЭБВИ сопряжен с ингибированием апоптоза инфицированных клеток, прежде всего В-лимфоцитов, что обуславливает его длительную, зачастую пожизненную, персистенцию. При этом апоптоз неинфицированных клеток усиливается, что приводит к вирусиндуцированной иммуносупрессии. В период литической фазы (фазы активного размножения) ВЭБ продуцирует IL-10-подобный белок, угнетающий Т-клеточный иммунитет, цитотоксические лимфоциты, макрофаги, NK-клетки. Продукт гена LMP-1 также приводит к снижению цитотоксических лимфоцитов и активности натуральных киллеров. Белок гена BCRF1 блокирует синтез γ -интерферона и смещение иммунного ответа в сторону гуморального Th2 (Т-хелперов 2-го типа) [18–20]. Еще одним механизмом ВЭБ является уменьшение синтеза α -интерферона, а также снижение экспрессии на поверхности клеток-мишеней рецепторов к интерферону [21, 22].

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

На сегодняшний день общепринятых принципов этиотропного лечения ЭБВИ не разработано, так как препараты с противовирусной активностью не позволяют элиминировать возбудитель из организма, и основой лечения является симптоматическая и патогенетическая терапия. Однако длительная персистенция ВЭБ, приводящая к угнетению клеточного иммунитета, факторов неспецифической защиты, интерферонпродуцирующей функции лейкоцитов, свидетельствует о необходимости использования иммунокорректирующих препаратов [18, 23–26].

В педиатрической практике хорошо зарекомендовали себя индукторы эндогенного интерферона, в частности меглюмина акридоната (Циклоферон®), которые имеют ряд преимуществ по сравнению с экзогенными интерферонами. При их назначении не вырабатываются

аутоантитела на собственный интерферон, время выработки стимулированных эндогенных интерферонов контролируется макроорганизмом, что не приводит к его передозировке. Кроме того, индукторы эндогенного интерферона имеют высокую биодоступность [27–31]. Циклоферон® является низкомолекулярным индуктором интерферона и, соответственно, оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действия, стимулируя синтез α - и γ -интерферона, что способствует усилению Т-клеточного иммунитета – нормализации субпопуляций CD3-лимфоцитов, CD4-лимфоцитов, NK-клеток и иммунорегуляторного индекса. Прямое действие меглюмина акридоната реализуется через нарушение репликации вируса, блокирование вирусной ДНК или РНК, увеличение дефектных вирусных частиц и снижение вирусиндуцированного синтеза белка [32, 33]. Его клиническая эффективность доказана у детей при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и гриппе, так как на ранней стадии инфицирования он подавляет репликацию вируса, стимулирует и поддерживает уровень всех видов интерферона. Из всех индукторов интерферона Циклоферон является самым быстрым, вызывая продукцию интерферона через 2–72 ч после введения, реализуя таким образом противовирусный и иммуномодулирующий эффекты уже через 2–3 ч после приема [34–36]. Наибольшую эффективность у детей препарат имеет при низком интерфероновом статусе [36–38]. Доказано прямое противовирусное действие Циклоферона с подавлением размножения вируса на стадии репликации и вирусного потомства, его способность индуцировать синтез эндогенного интерферона в отношении герпетических вирусов, и показана его клиническая эффективность у детей при различных герпесвирусных инфекциях, в том числе и ЭБВИ [39–45]. В качестве примера успешного использования иммунотропной терапии при герпесвирусной инфекции приводим клинический случай течения и исхода хронической ЭБВИ у ребенка дошкольного возраста.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка С., 5 лет 8 мес., неорганизованная, госпитализирована в инфекционный стационар на третий день болезни по направлению участкового педиатра с диагнозом «острая респираторная инфекция» (ОРИ) в состоянии средней тяжести с жалобами на насморк серозно-слизистого характера, заложенность носа, повышение температуры до 38,6 °С, редкий кашель.

Anamnesis vitae: ребенок от третьей беременности (в семье есть двое детей 8 и 10 лет), протекавшей с угрозой прерывания (терапия дюфастоном) на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, третьих срочных родов путем кесарева сечения. Вес при рождении – 3260 г, оценка по Апгар – 7–8 баллов. По поводу конъюгационной гипербилирубинемии была переведена на второй этап выхаживания. С рождения находилась на искусственном вскармливании в связи с гипогалактией у матери. До года наблюдалась неврологом по поводу

перинатального поражения нервной системы, профилактические прививки с 12 мес. Из перенесенных заболеваний мама отмечала нетяжелые ОРИ в 1,5 года и острую кишечную инфекцию в 2 года 4 мес.

В возрасте 3,5 лет девочка перенесла инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии средней тяжести. Обнаружение в крови методом ПЦР ДНК ВЭБ, аVCAIgM и аVCAIgG с авидностью 30% методом иммуноферментного анализа свидетельствовало об острой первичной инфекции. В течение года после перенесенного заболевания у ребенка зарегистрировано 8 эпизодов ОРИ. Инфекции протекали, как правило, на фоне субфебрильной или низкой фебрильной температуры и сопровождались развитием лимфопролиферативного синдрома: выраженная заложенность носа, реакция подчелюстных и шейных лимфоузлов, небольшая гепатомегалия. Лечение практически каждого эпизода ОРИ включало назначение антибактериальных препаратов, дважды получала короткие курсы препаратов с противовирусной активностью. В возрасте 4,5 лет диагностирован хронический аденоидит, по поводу которого девочка находилась на диспансерном учете у оториноларинголога. В последующем обострение хронического аденоидита сопровождалось, как правило, повышением температуры, иногда до фебрильной, гиперплазией лимфоузлов шеи и подчелюстной области, обильным насморком слизисто-гнойного характера. В состав терапии, помимо местных и системных антибактериальных препаратов, входили интерфероны в виде капель и *per rectum*, назначались глюкокортикостероидные препараты интраназально, бактериальные лизаты, лазеротерапия. На фоне проводимой терапии заболевание имело торпидное течение и временный клинический эффект. В это же время мама стала замечать чрезмерную раздражительность ребенка, эмоциональную лабильность, необоснованную плаксивость, что объясняла дефектами воспитания. В возрасте 5 лет ребенок находился на стационарном лечении с диагнозом «гнойный тонзиллит». В гемограмме выраженных воспалительных изменений не было, в биохимических тестах отмечалось незначительное повышение аминотрансфераз (АлАТ – 86 Ед/л, АсАТ – 74 Ед/л), расцененное как реактивные изменения на терапию. При лабораторном обследовании были обнаружены маркеры активной хронической ЭБВИ (ПЦР+ крови на ВЭБ, аVCAIgM+ и аVCAIgG+ авидность 100%, аЕАIgG–, аЕВNАIgG+). Препараты с противовирусной активностью назначены не были.

Anamnesis morbi: Девочка заболела 3 февраля 2020 г., когда появились заложенность носа, отделяемое серозно-слизистого характера, редкий сухой кашель, температура 37,5 °С, общая слабость, умеренная головная боль. В течение трех дней состояние с отрицательной динамикой: температура с постепенным повышением до 38,7 °С, появился храп во сне, что послужило поводом для поступления в стационар. В приемном отделении тяжесть обусловлена умеренно выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом, катараль-

ными явлениями. На осмотре ребенок капризен, вяловат. Appetit снижен. Носовое дыхание резко затруднено, голос сдавлен, обильное отделяемое слизисто-гнойного характера из носа, подкашливает редко, преимущественно ночью. Зев гиперемирован, миндалины гипертрофированы, 1–2-й степени. Пальпируются множественные подчелюстные лимфоузлы до 0,5–0,8 см в диаметре, передне- и преимущественно заднешейные лимфоузлы цепочкой до 1 см, «сочные», безболезненные при пальпации. Лицо пастозное, кожа бледноватая, чистая. Гемодинамических нарушений нет. При пальпации живота нижний край печени – +2 см, безболезненный. Стул, диурез не нарушены.

Предварительный диагноз – острая респираторно-вирусная инфекция, осложненная аденоидитом. Синусит (?).

Динамика и исходы. В гемограмме лейкоцитоза нет – $9,5 \times 10^9$ /л, абсолютный лимфоцитоз (п4%, с28%, л56%, м12%), СОЭ – 18 мм/час. Биохимические тесты без патологических изменений, СРБ – 3 мг (норма – 0–10). При рентгенологическом исследовании придаточных пазух носа данных по синуситу не выявлено. Получен отрицательный результат ПЦР-исследования мазков из носоглотки (респираторный скрин). Лор-врачом диагностирован гнойный аденоидит. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлялись умеренная гепатомегалия, мезентериальная лимфаденопатия.

Терапия в отделении включала антибиотики (цефтриаксон парентерально), Виферон-1 *per rectum* 2 раза в сутки, симптоматические средства, физиолечение. На фоне проводимого лечения в течение трех суток состояние ребенка оставалось без убедительной клинической динамики: продолжала лихорадить, сохранялись интоксикационный и лимфопролиферативный синдромы. На четвертый день пребывания в стационаре результаты лабораторного обследования: ПЦР+ крови на ВЭБ, аVCAIgM+ и аVCAIgG+ авидность 100%, аЕАIgG–, аЕВNАIgG+, что позволило диагностировать реактивацию хронической ЭБВИ. К лечению добавлен Циклоферон в таблетках по схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-е сутки. На третий день у девочки нормализовалась температура, восстановился аппетит, улучшилось самочувствие. Стал менее выраженным лимфопролиферативный синдром: носовое дыхание более свободное, уменьшился насморк. На 10-й день лечения ребенок жалоб не предъявлял. При объективном осмотре меньше выражены гипертрофия небных миндалин 1-й степени, шейная лимфаденопатия (размеры лимфоузлов уменьшились до 0,5 см), гепатомегалия 1,5 см. Выписана с клиническим улучшением с рекомендацией продолжить прием Циклоферона по схеме.

Клинический диагноз – хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция, реактивация: лимфопролиферативный синдром, обострение хронического аденоидита, астеновегетативный синдром.

Диспансерное наблюдение за больной осуществлялось в течение года. В первые 3 мес. после проведенного лечения эпизодов ОРИ зарегистрировано не было.

- **Рисунок.** Этапы формирования у пациентки хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции
- **Figure.** Stages of chronic Epstein – Barr virus infection development in a patient

3,5 года	Острая первичная ЭБВИ – инфекционный мононуклеоз (ПЦР+ крови, аVCAIgM+, аEBNAIgG–, аEAIgG–, н/аVCAIgG+)
3,5–4,5 года	Частые рекуррентные заболевания с лимфопролиферативным синдромом, синдромом тонзиллита, формирование хронического аденоидита, астеновегетативного синдрома
5 лет	Верификация хронической ЭБВИ – реактивация по типу гнойного тонзиллита (ПЦР+ крови, аVCAIgM+, аEBNAIgG+, аEAIgG–, в/аVCAIgG+)
5 лет 8 месяцев	Хроническая активная ЭБВИ – реактивация по типу гнойного аденоидита (ПЦР– крови, аVCAIgM–, аEBNAIgG+, аEAIgG–, в/а VCAIgG+)
6 лет 1 месяц	Хроническая неактивная ЭБВИ (ПЦР– крови, аVCAIgM–, аEBNAIgG+, аEAIgG–, в/а VCAIgG+)
6 лет 8 месяцев	Клиническое выздоровление – латентная инфекция (ПЦР– крови, аVCAIgM–, аEAIgG–, аEBNAIgG–, в/аVCAIgG+)

При объективном осмотре сохранялась умеренная гипертрофия небных миндалин, пальпировались мелкие, 0,3–0,5 см, безболезненные подчелюстные, передние и заднешейные лимфоузлы, гепатомегалия отсутствовала, клинических проявлений астеновегетативного синдрома не отмечалось. Гемограмма соответствовала возрастной норме. В лабораторных тестах отсутствовали маркеры активной ЭБВИ: ПЦР крови – ДНК ВЭБ не обнаружено, аVCAIgM отрицательные, аEAIgG отрицательные, обнаружены аVCAIgG с авидностью 100% и аEBNAIgG.

В течение года после реактивации хронической ЭБВИ девочка дважды перенесла нетяжелую ОРВИ, которая протекала на фоне нормальной температуры и сопровождалась скудными катаральными явлениями, получала только симптоматическое лечение. При клиническом осмотре признаков лимфопролиферативного синдрома не зарегистрировано. Лабораторное обследование свидетельствовало о формировании латентной формы инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом примере инфекционный мононуклеоз, который девочка перенесла в 3,5 года, был реализацией острой первичной ЭБВИ. После первичного инфицирования ЭБВИ перешла в хроническую и проявлялась лимфопролиферативным синдромом: формированием хронического аденоидита, гипертрофией тонзиллярных миндалин, шейной лимфаденопатией, гепатомегалией и астеновегетативным синдромом. В силу иммуносупрессии, обусловленной патогенетическими механизмами ЭБВИ, ребенок часто переносил рекуррентные заболевания, под маской которых происходила реактивация хронической ЭБВИ. Так, в возрасте 5 лет реактивация хронической ЭБВИ, подтверждением которой были лабораторные тесты, протекала с клиническими проявлениями гнойного тонзиллита. Формированию хронической инфекции способствовал отягощенный перинатальный анамнез, искусственное вскармливание, которые являются факторами риска и усугубляют иммуносупрессию, вызываемую самим возбудителем. В силу отсутствия полного мононуклеозоподобного синдрома в клинике и атипичных мононуклеаров в гемограмме, обследование на ЭБВИ не проводилось до пятилетнего возраста, в связи с чем она не была верифицирована, и, соответственно, ребенок не получал адекватной иммунотропной терапии. Только в 5 лет 8 мес. при очередном эпизоде активации хронической ЭБВИ в состав комплексной терапии был включен Циклоферон®, на фоне которого была достигнута хорошая клинико-лабораторная динамика (рис.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический пример демонстрирует течение хронической ЭБВИ у больной в возрасте 5 лет 8 мес. с развитием лимфопролиферативного и астеновегетативного синдромов. При реактивации хронической ЭБВИ, протекавшей с клиническими проявлениями ОРВИ, гнойного тонзиллита, применялись антибиотики, препараты интерферона, глюкокортикостероиды интраназально, физиотерапия с временным эффектом. Назначение Циклоферона в составе комплексного лечения позволило получить достаточно быструю положительную клиническую динамику купирования интоксикационно-лихорадочного и лимфопролиферативного синдромов в острый период, а в дальнейшем – и астеновегетативного синдрома и достигнуть перехода активной хронической ЭБВИ в латентную форму, что подтверждается отсутствием маркеров активности хронической инфекции в течение года после использования Циклоферона.



Поступила / Received 08.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2021
Принята в печать / Accepted 24.09.2021

Список литературы

- Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции*. 2016;15(1):15–24. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24>.
- Кокорева С.П., Куприна Н.П., Котлова В.Б. Инфицированность герпесвирусами дошкольников организованных детских коллективов. *Современные технологии в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней у детей: сборник научных работ к 50-летию инфекционного отделения МОНКИ. М.*; 2008. С. 101–104.
- Котлова В.Б., Кокорева С.П., Макарова А.В. Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна – Барр вирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(1):57–61. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/34>.
- Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Зрячкин Н.И., Бережнова И.А. Особенности состояния системы гемостаза и иммунопатологические реакции при Эпштейна – Барр вирусной инфекции у детей. *Журнал инфектологии*. 2015;7(2):75–82. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-2-75-82>
- Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна – Барр. *РМЖ*. 2019;10(3):36–41. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Klinicheskie_formy_virusnoy_infekcii_Epshyteyna_Barr/.
- Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна – Барр на развитие иммунопосредованных соматических заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(1):22–27. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27>.
- Анохин В.А., Фаткуллина Г.Р., Акчурин Л.Б. Гемофагоцитарный синдром и герпес-вирусные инфекции. *Журнал инфектологии*. 2012;4(1):81–84. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2012-4-1-81-84>.
- Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Волкова Г.И., Иванова Ю.Н., Брюсова И.Б., Карпина Л.М. и др. Лечение хронического Эпштейна – Барр вирусного гепатита у детей. *Детские инфекции*. 2010;9(4):32–34. Режим доступа: <https://detinf.diavax.ru/journal/2010/detskie-infektsii-2010-4.php>.
- Сухина Л.А., Лысенко А.Г. Роль Эпштейна – Барр вирусной инфекции в офтальмологии: вопросы клиники и диагностики. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011;14(4–2):355–357.
- Лаукарт Е.Б., Селищев А.Г. Краниальная нейропатия вследствие персистирующей герпесвирусной инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):75–78. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/051997-72982014311>.
- Кокорева С.П., Котлова В.Б., Разуваев О.А. Активные формы Эпштейна – Барр вирусной инфекции у детей с катарально-респираторным синдромом: особенности клинических проявлений и терапии. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(4):25–32. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-4-25-32>.
- Kimura H., Cohen J.I. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol*. 2017;8:1867. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01867>.
- Cohen J.I. Optimal Treatment for Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Pediatr Transplant*. 2009;13(4):393–396. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01095.x>.
- Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешик С.Г. Принципы терапии хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(2):38–46. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46>.
- Петухова Е.В., Мелехина Е.В., Горелов А.В., Плоскирева А.А., Усенко Д.В. К вопросу о диагностике герпесвирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни*. 2016;14(S1):227–228. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27286589>.
- Иванова О.Н. Особенности иммунного статуса у детей с инфекцией вируса Эпштейна – Барр. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;5(5). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25255>.
- Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Современные подходы к лечению Эпштейна – Барр вирусной инфекции у взрослых. *Лечащий врач*. 2011;2(98):98–100. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/02/15435133>.
- Симованьян Э.Н., Харсеева Г.Г., Ким М.А. Роль «цитокинной среды» в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016;7(3):32–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26463086>.
- Лядова Т.И., Волобуева О.В., Гололобова О.В. Типы иммунного ответа при различных формах Эпштейна – Барр вирусной инфекции. *Міжнародний медичний журнал*. 2017;23(1):70–71. Режим доступа: <http://www.imj.kh.ua/archive/2017/1/15>.
- Grützmeier S., Porwit A., Schmitt C., Sandström E., Åkerlund B., Ernberg I. Fulminant Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) Concomitant with Primary Cytomegalovirus (CMV) Infection, and Human Herpes Virus 8 (HHV-8) Infection Together with Epstein-Barr-Virus (EBV) Reactivation in a Patient with Asymptomatic HIV-Infection. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:46. <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0094-5>.
- Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Волкова А.В. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна – Барр вирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2014;13(2):28–33. Режим доступа: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/23>.
- Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Гусева Н.А., Новосад Е.В., Чернова Е.В., Учайкин В.Ф. Вирусы семейства герпеса и иммунитет. *Детские инфекции*. 2006;5(3):3–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11781107>.
- Okano M., Gross T.G. Advanced Therapeutic and Prophylactic Strategies for Epstein-Barr Virus Infection in Immunocompromised Patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(3):403–413. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.3.403>.
- Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции*. 2016;15(1):15–24. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24>.
- Шарилова Е.В., Бабаченко И.В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2013;5(2):5–12. Режим доступа: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/162>.
- Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Федорова А.В., Назарова А.Н. Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей. *Педиатр*. 2015;6(4):147–153. <https://doi.org/10.17816/PED64147-153>.
- Rubenstein M., Hollowell C.M., Guinan P. Bispecific Oligonucleotides May Induce Interferon Expression in LNCaP Cells Enhancing Surface Antigen Expression: Effect of Intrastrand Base Pair Complementarity. *In Vivo*. 2011;25(1):61–67. Available at: <https://iviiarjournals.org/content/25/1/61.long>.
- Tada R., Koide Y., Yamamoto M., Hidaka A., Nagao K., Negishi Y., Aramaki Y. Maleylated-BSA induces TNF- α production through the ERK and NF- κ B signaling pathways in murine RAW264.7 macrophages. *Open J Immunol*. 2013;3(4):184–189. <http://doi.org/10.4236/oji.2013.34023>.
- Tran T.D., Pryde D.C., Jones P., Adam F.M., Benson N., Bish G. et al. Design and Optimisation of Orally Active TLR7 Agonists for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(8):2389–2393. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.02.092>.
- Думова С.В. Возможности использования циклоферона в педиатрии. *Практика педиатра*. 2017;4(3):3–6. Режим доступа: <https://medi.ru/pr/2017/09/13646/>.
- Василевский И.В. Клинико-фармакологическая стратегия использования в педиатрической практике индукторов интерферона. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2015;1(1):88–100. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8189/>.
- Коваленко А.П., Григорян С.С., Романцов М.Г., Петров А.Ю., Музыкин М.А., Исаева Е.И. Интерферониндуктивная активность и продукция интерферонов под влиянием солей акридонуксусной кислоты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(11):16–19. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2014-77-11-16-19>.
- Зарубаев В.В., Сухинин В.П., Слита А.В., Сироткин А.К., Коваленко А.Л. Влияние циклоферона на морфогенез и репродукцию вируса простого герпеса I типа в культуре клеток VERO. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2003;4(4):152–156.
- Zarubaev V.V., Slita A.V., Krivtskaya V.Z., Sirotkin A.K., Kovalenko A.L., Chatterjee N.K. Direct Antiviral Effect of Cycloferon (10-Carboxymethyl-9-Acridanone) against Adenovirus Type 6 *in vitro*. *Antiviral Res*. 2003;58(2):131–137. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(02\)00193-6](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(02)00193-6).
- Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Белова О.Г. Терапевтическая активность циклоферона и фармакологическая активность индукторов интерферона. *Терапевтический архив*. 2014;86(1):83–88. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31447>.
- Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирин А.А., Корид Н.В., Гарина Е.А. Современные возможности и принципы рациональной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):129–133. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.923>.
- Думова С.В. Возможности использования циклоферона в педиатрии. *Практика педиатра*. 2017;4(3):3–6. Режим доступа: <https://medi.ru/pr/2017/09/13646/>.
- Кирилина С.А. Стандарты диагностики и лечения гриппа и ОРВИ. Циклоферон – опыт клинического использования. *Практика педиатра*. 2018;7(2):24–29. Режим доступа: <https://medi.ru/pr/2018/03/14567/>.
- Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Закирова А.М., Ризванова Ф.Ф. Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(3):103–108. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108>.
- Касымова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Коваленко А.Л. Использование циклоферона в терапии больных с реактивацией

- Эпштейна – Барр вирусной инфекции, протекающей в форме мононуклеоза. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(11): 65–71. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-11-29-33>.
41. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Понежева Ж.Б. Оценка эффективности противовирусной терапии активной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей 4 лет и старше. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(2):32–40. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-2-32-40>.
 42. Исаков Д.В., Исаков В.А., Алексеева Е.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина*. 2015;(4):16–24. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-5-76-84>.
 43. Боковой А.Г., Ковалев И.В., Маккавеева Л.Ф., Володина О.А., Комаров А.А., Медкова А.Ю., Танина Н.Б. Биологические иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции*. 2015;14(1):30–35. Режим доступа: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/81>.
 44. Касьмова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М. Клиническая эффективность применения циклоферона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011;56(9–10):37–40. Режим доступа: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/401?locale=ru_RU/.
 45. Курмаева Д.Ю., Баранова И.П. Терапевтическая эффективность различных форм циклоферона при лечении инфекционного мононуклеоза у детей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011;56(9–10):33–36. Режим доступа: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/400?locale=ru_RU/.

References

1. Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V. Epstein-Barr Virus Infection in Children: Improving the Diagnosis and Treatment Program. *Detskiye infeksii = Children Infections*. 2016;15(1):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24>.
2. Kokoreva S.P., Kuprina N.P., Kotlova V.B. Herpesvirus Infection of Preschoolers in Organized Children's Groups. *Modern Technologies in the Diagnosis, Treatment and Prevention of Infectious Diseases in Children: A Collection of Scientific Papers*. Moscow; 2008, pp. 101–104. (In Russ.).
3. Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Makarova A.V. Clinical and Laboratory Features and Risk Factors of Perinatal Epstein-Barr Virus Infection. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(1):57–61. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/34>.
4. Khmylevskaya S.A., Zaitseva I.A., Zryachkin N.I., Berezhnova I.A. Features State of Hemostasis and Immunopathological Reactions in Epstein-Barr Virus Infection in Children. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*. 2015;7(2): 75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-2-75-82>.
5. Ponezheva Zh.B., Grishaeva A.A., Popova T.I. Clinical variants of Epstein – Barr Virus Infection. *RMZh = RMJ*. 2019;(10):36–41. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Klinicheskie_formy_virusnoy_infekcii_Epshteyna_Barr/.
6. Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Influence of the Epstein-Barr Virus Persistence upon the Development of the Immune-Mediated Somatic Diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(1):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27>.
7. Anokhin V.A., Fatkulina G.R., Akhurchina L.B. Hemophagocytic Syndrome and Herpes Virus Infections. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*. 2012;4(1):81–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2012-4-1-81-84>.
8. Smirnov A.V., Chuelov S.B., Volkova G.I., Ivanova Yu.N., Bryusova I.B., Karpina L.M. et al. The Treatment of Chronic Epstein-Barr Virus Hepatitis in Children. *Detskiye infeksii = Children Infections*. 2010;9(4):32–34. (In Russ.) Available at: <https://detinf.diavax.ru/journal/2010/detskie-infeksii-2010-4.php>.
9. Sukhina L.A., Lysenko A.G. The Role of Epstein-Barr Viral Infection in Ophthalmology: Clinical and Diagnostic Issues. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik = Tavrida Medico-Biological Bulletin*. 2011;14(4–2): 355–357. (In Russ.).
10. Laukart E.B., Selishchev A.G. Cranial Neuropathy Due to Persistent Herpes Viral Infection. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(3):75–78. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014311>.
11. Kokoreva S.P., Kotlova V.B., Razuvaev O.A. Active forms of Epstein-Barr Virus Infection in Children with Catarrhal-Respiratory Syndrome: Specificities of Clinical Signs and Therapy. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(4):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-4-25-32>.
12. Kimura H., Cohen J.I. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol*. 2017;8:1867. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01867>.
13. Cohen J.I. Optimal Treatment for Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Pediatr Transplant*. 2009;13(4):393–396. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01095.x>.
14. Yakushina S.A., Kisteneva L.B., Chesnyk S.G. Principles of the Treatment of Chronic Epstein-Barr Virus Infection and Associated Diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(2):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46>.
15. Petukhova E.V., Melekhina E.V., Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Usenko D.V. On the Diagnosis of Herpesvirus Infection in Children. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2016;14(51):227–228. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27286589>.
16. Ivanova O.N. Features of the Immune Status in Children with Epstein-Barr Virus Infection. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2016;(5). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/article/view?id=25255>.
17. Shestakova I.V., Yushchuk N.D. Modern Approaches to the Treatment of Epstein-Barr Viral Infection in Adults. *Lechashchiy vrach*. 2011;(2):98–100. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/02/15435133>.
18. 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. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26463086>.
19. Lyadova T.I., Volobueva O.V., Gololobova O.V. Types of Immune Response in Various Forms of Epstein-Barr Virus Infection. *Mizhnarodniy medicinskiy zhurnal = International Medical Journal*. 2017;23(1):70–71. (In Russ.) Available at: <http://www.imj.kh.ua/archive/2017/1/15>.
20. Grützmeier S., Porwit A., Schmitt C., Sandström E., Åkerlund B., Ernberg I. Fulminant Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) Concomitant with Primary Cytomegalovirus (CMV) Infection, and Human Herpes Virus 8 (HHV-8) Infection Together with Epstein-Barr-Virus (EBV) Reactivation in a Patient with Asymptomatic HIV-Infection. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:46. <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0094-5>.
21. Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Volkova A.V. Factors and Mechanisms of Immunosuppression in Epstein-Barr Virus Infection. *Detskie infeksii = Children Infections*. 2014;13(2):28–33. (In Russ.) Available at: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/23>.
22. Kharlamova F.S., Egorova N.Yu., Guseva L.N., Guseva N.A., Novosad E.V., Chernova E.V., Uchaikin V.F. Herpes Viruses and Immunity. *Detskie infeksii = Children Infections*. 2006;5(3):3–9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11781107>.
23. Okano M., Gross T.G. Advanced Therapeutic and Prophylactic Strategies for Epstein-Barr Virus Infection in Immunocompromised Patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(3):403–13. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.3.403>.
24. Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V. Epstein-Barr Virus Infection in Children: Improving the Diagnosis and Treatment Program. *Detskiye infeksii = Children Infections*. 2016;15(1):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24>.
25. Sharipova E.V., Babachenko I.V. Herpesvirus Infection and Infectious Mononucleosis. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*. 2013;5(2):5–12. (In Russ.) Available at: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/162>.
26. Timchenko V.N., Bannova S.L., Fedorova A.V., Nazarova A.N. Clinical and Laboratory Criteria of Gravity and the Principles of Treatment of Acute Infectious Mononucleosis, Epstein-Barr Virus Etiology of the Children. *Pediatr = Pediatrician (St Petersburg)*. 2015;6(4):147–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED64147-153>.
27. Rubenstein M., Hollowell C.M., Guinan P. Bispecific Oligonucleotides May Induce Interferon Expression in LNCaP Cells Enhancing Surface Antigen Expression: Effect of Intrastrand Base Pair Complementarity. *In Vivo*. 2011;25(1):61–67. Available at: <https://iv.iiarjournals.org/content/25/1/61.long>.
28. Tada R., Koide Y., Yamamuro M., Hidaka A., Nagao K., Negishi Y., Aramaki Y. Maleylated-BSA induces TNF- α production through the ERK and NF- κ B signaling pathways in murine RAW264.7 macrophages. *Open J Immunol*. 2013;3(4):184–189. <http://doi.org/10.4236/oji.2013.34023>.
29. Tran T.D., Pryde D.C., Jones P., Adam F.M., Benson N., Bish G. et al. Design and Optimisation of Orally Active TLR7 Agonists for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(8):2389–2393. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.02.092>.
30. Dumova S.V. Possibilities of Using Cycloferon in Pediatrics. *Praktika pediatria = Pediatrician Practice*. 2017;(4):3–6. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2017/09/13646/>.
31. Vasilevsky I.V. Clinical and Pharmacological Strategy for the Use of Interferon Inducers in Pediatric Practice. *Pediatriya. Vostochnaya Yevropa = Pediatrics. Eastern Europe*. 2015;(1):88–100. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8189/>.

32. Kovalenko A.P., Grigoryan S.S., Romantsov M.G., Petrov A.Yu., Muzykin M.A., Isaeva E.I. Interferon-Inductive Activity and Production of Interferons under the Influence of Acridoneacetic Acid Salts. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2014;77(11):16–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2014-77-11-16-19>.
33. Zarubaev V.V., Sukhinin V.P., Slita A.V., Sirotkin A.K., Kovalenko A.L. Influence of Cycloferon on the Morphogenesis and Reproduction of Herpes Simplex Virus Type I in VERO Cell Culture. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova = Bulletin of St Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov*. 2003;4(4):152–156. (In Russ.).
34. Zarubaev V.V., Slita A.V., Krivitskaya V.Z., Sirotkin A.K., Kovalenko A.L., Chatterjee N.K. Direct Antiviral Effect of Cycloferon (10-Carboxymethyl-9-Acridanone) against Adenovirus Type 6 *in vitro*. *Antiviral Res.* 2003;58(2):131–137. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(02\)00193-6](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(02)00193-6).
35. Romantsov M.G., Ershov F.I., Kovalenko A.L., Belova O.G. The Therapeutic Efficacy of Cycloferon and the Pharmacological Activity of Interferon Inhibitors. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(1):83–88. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31447>.
36. Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Girina A.A., Koroid N.V., Garina E.A. Modern Possibilities and Principles of Rational Treatment of Influenza and Other Acute Respiratory Infections in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;13(1):129–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.923>.
37. Dumova S.V. Possibilities of Using Cycloferon in Pediatrics. *Praktika pediatria = Pediatrician Practice*. 2017;4(3)–6. (In Russ.) <https://medi.ru/pp/2017/09/13646>.
38. Kirilina S.A. Standards for the Diagnosis and Treatment of Influenza and ARVI. Cycloferon – Clinical Experience. *Praktika pediatria = Pediatrician Practice*. 2018;7(7):24–29. (In Russ.) <https://medi.ru/pp/2018/03/14567>.
39. Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Zakirova A.M., Rizvanova F.F. Interferon Inductors in Prevention and Treatment of Respiratory Infections in Children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(3):103–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108>.
40. Kasymova E.B., Bashkina O.A., Galimzyanov Kh.M., Kovalenko A.L. The Use of Cycloferon in the Treatment of Patients with Epstein-Barr Reactivation of a Viral Infection Proceeding in the Form of Mononucleosis. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(11):65–71. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-11-29-33>.
41. Melekina E.V., Muzyka A.D., Ponezheva Zh.B. Efficacy of Antiviral Therapy for Active HHV-6A/B Infection in Children Aged 4 Years and Older. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(2):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-2-32-40>.
42. Isakov D.V., Isakov V.A., Alekseeva E.A. Immunomodulators for Treatment and Prevention of Respiratory and Herpesvirus infections. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2015;4(4):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-5-76-84>.
43. Bokovoy A.G., Kovalev I.V., Makkaveeva L.F., Volodina O.A., Komarov A.A., Medkova A.Yu., Tanina N.B. Biological Immunomodulators in the Complex Therapy of Infectious Mononucleosis in Children. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2015;14(1):30–35. (In Russ.) Available at: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/81>.
44. Kasymova E.B., Bashkina O.A., Galimzyanov Kh.M. Clinical Efficacy of Cycloferon in Complex Therapy of Infectious Mononucleosis in Pediatrics. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2011;56(9–10):37–40. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/401?locale=ru_RU.
45. Kurmaeva D.Yu., Baranova I.P. Therapeutic Efficacy of Various Formulations of Cycloferon in the Treatment of Infectious Mononucleosis in Children. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2011;56(9–10):33–36. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/400?locale=ru_RU.

Информация об авторах:

Кокорева Светлана Петровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; kokorevasp@mail.ru

Котлова Вероника Борисовна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; Kotlova.65@mail.ru

Разуваев Олег Александрович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; oleg.razuvaev@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana P. Kokoreva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; kokorevasp@mail.ru

Veronika B. Kotlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Kotlova.65@mail.ru

Oleg A. Razuvaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; oleg.razuvaev@gmail.com