

APRECIEREA EFICACITĂȚII  
PACOVIRINEI ÎN TRATAMENTUL  
COPIILOR CU MONONUCLEOZĂ  
INFECȚIOASĂ CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR

Stela CORNILOV<sup>1</sup>,

Ludmila BÂRCA<sup>1</sup>, Galina RUSU<sup>2</sup>,

Constantin SPÂNU<sup>3</sup>, Igor SPÂNU<sup>3</sup>, Maria NEAGA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii,

<sup>2</sup>Catedra Boli Infecțioase FECME, USMF N. Testemițanu,

<sup>3</sup>Centrul Național de Sănătate Publică

**Summary**

**Efficiency assessment of Pacovirine in treatment of children with infectious mononucleosis with Epstein-Barr virus**

The paper presents the results of research on the effectiveness of the drug Pacovirine in treating children with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. It is established that the inclusion of Pacovirine in the complex treatment of infectious mononucleosis with hepatitis syndrome reduce the duration of clinical and laboratory manifestations, leading to milder disease.

**Резюме**

**Оценка эффективности фитопрепарата Паковирин в лечении детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барра вирусом**

В статье представлены данные по результатам исследования эффективности препарата Паковирин в лечении детей с инфекционным мононуклеозом, вызванного вирусом Эпштейна-Барра. Установлено, что включение Паковирина в комплексном лечении инфекционного мононуклеоза с синдромом гепатита способствует сокращению продолжительности клинических и лабораторных проявлений, приводит к более легкому течению заболевания.

**Actualitate**

Se cunoaște faptul că agentul etiologic al mononucleozei infecțioase (MI), în 80-90% cazuri, este virusul Epstein-Barr (EBV). Gradul de infectare (seroprevalența) a populației cu EBV este foarte înalt, atingând 80-95% la populația adultă și depinde, în mare măsură, de nivelul socioeconomic al țării [1, 2, 3, 8].

Datele care elucidează situația în țările aflate în perioada reformelor economice denotă o trecere prin infecția cu virusul Epstein-Barr la o vârstă mai fragedă și, respectiv, o seroprevalență mai înaltă la markerii acestei infecții, fapt confirmat și de studiul efectuat în Republica Moldova [4]. Dinamica multianuală a morbidității prin primoinfecție cu EBV în țările cu climă temperată se caracterizează printr-o sezonabilitate clară de iarnă-primăvară. Datele statistice oficiale din Republica Moldova demonstrează că incidența medie anuală a MI în 1992-2002 a constituit 0,97 la 100.000 populație (2,22 și 2,41 la 100000 populație pentru anii 2001 și 2002 respectiv), însă a crescut considerabil în ultimii ani: 3,8-3,81 la 100.000 populație pentru anii 2008-2011 respectiv [6, 11], ceea ce reflectă probabil și implementarea metodelor specifice serologice de diagnosticare a MI în RM.

Sursele de infecție sunt omul cu diferite forme clinice ale infecției cu EBV și convalescenții [12, 16]. Excreția asimptomatică de VEB poate fi cauza extinderii infecției la indivizii receptivi din populație, chiar dacă contagiozitatea bolii nu este foarte înaltă. Transmiterea virusului la adolescenți, tineri și adulți se realizează cu ușurință prin săruturi, motiv pentru care MI se mai numește „boala sărutului”.

Receptivitatea este generală, maximă în grupul de vârstă 15-24 de ani. Imunitatea după MI este durabilă, dar îmbolnăvirile repetate nu sunt excluse. Anticorpii virus-neutralizanți care circulă în sângele convalescenților timp îndelungat protejează limfocitele B de o nouă contaminare cu EBV [13, 14, 17].

Infecția cu EBV se caracterizează prin polimorfism clinic cu evoluție acută, latentă și subclinică, cu persistență virală și reactivări. Doar în 40-50% din cazuri boala evoluează cu tabloul clinic tipic de mononucleoză infecțioasă, în celelalte cazuri se manifestă ca o infecție respiratorie acută sau decurge asimptomatic. Primoinfecția EBV (MI) se caracterizează prin simptomocomplex specific – febră, angină cu sau fără depuneri purulente, poliadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie, în circa 80% din cazuri evoluează cu sindrom de citoliză hepatică pronunțată, care la momentul externării din staționar persistă la circa 10-15% din pacienți [20, 21, 24]. Este semnificativ că în momentul externării din staționar sindromul de hepatomegalie se mai apreciază la 85-90%, iar splenomegalia – la 35-40% pacienți [22, 23, 27, 28].

Cea mai stringentă problemă a patologiei nominalizate este tratamentul, preparatele utilizate în prezent nefiind suficient de eficiente și nerezolvând de fapt problemele de bază ale patologiei: cedarea

simptomatologiei clinice, scăderea contagiozității bolnavului, normalizarea parametrilor statutului imun, excluderea posibilităților de cronicizare. Se utilizează antivirale (aciclovir, zovirax), glucocorticoizi, imunoglobuline de uz intravenos, tratament simptomatic. Terapia cu aciclovir micșorează efectiv excreția virusului cu salivă, care însă se restabilește după suspendarea tratamentului și nu influențează durata și intensitatea simptomelor clinice ale MI, în special a sindromului de hepatită. Se utilizează interferon  $\alpha 2\beta$  recombinat (Viferon) și inductori ai sintezei interferonului endogen (amixin, anaferon și cicloferon) [25, 26]. Pe lângă unele efecte benefice, preparatele nominalizate manifestă însă și efecte adverse pronunțate, au activitate terapeutică nesemnificativă, cer tehnologii specifice de obținere, însoțite de cheltuieli materiale economic neavantajoase. Mai mult ca atât, produsele farmaceutice cu acțiune antivirală și interferonii sunt preparate de import, ceea ce limitează accesul populației autohtone la consumarea lor. În acest context, preparatul autohton Pacovirina, prin activitatea sa antivirală, imunomodulatoare și antioxidantă ar putea rezolva multe dintre problemele stringente ale tratamentului etiologic și patogenetic al patologiei nominalizate.

**Scopul studiului:** studierea și evaluarea activității antivirale, imunomodulatoare și interferonogene a pacovirinei cu optimizarea tratamentului pacienților cu mononucleoză infecțioasă cu Epstein-Barr virus cu sindrom de hepatită.

#### Baza de studiu

Studiul a fost efectuat în baza IMSP Spitalul Clinic Mun. de Boli Contagioase de Copii municipiul Chișinău, Clinica de Boli Infecțioase la Copii a Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, Centrul Controlul Bolilor Virale al Centrului Național de Sănătate Publică al MS RM.

#### Materiale și metode

Drept obiect al studiului au servit 122 de pacienți (60 pacienți – grupul experimental și 62 – grupul martor) și fișele lor de observație (forma 003/e), cu diagnosticul clinic de mononucleoză infecțioasă cu virusul Epstein-Barr (MI cu VEB), cu sindrom de hepatită, internați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii, pe perioada 2009-2011.

#### **Programul de investigații paraclinice a inclus:**

1. Hemoleucograma cu determinarea nivelului leucocitelor, prezența limfocitozei cu monocitoză și limfocitelor atipice vizualizate ca celule de dimensiuni mari (15-25 $\mu$ ), cu citoplasmă intens

bazofilică ("celule albastre") și vacuolizată, cu nucleii mari, multilobați și situați excentric.

2. Examine biochimice cu aprecierea nivelului aminotransferazelor (ALAT, ASAT), fosfatazei alcaline, bilirubinei serice și fracțiilor ei, testul cu timol,  $\beta$ -lipoproteidele, gamma-glutamyl-transferasei, lactat-dehidrogenazei.
3. Metoda imunoenzimatică (ELISA) pentru determinarea markerilor serologici ai infecției cu VEB (EBV VCA IgM, EBV VCA IgG, EBV EA IgG, EBV EBNA IgG), cu cytomegalovirus (IgM, IgG), cu toxoplasma gondii (IgM, IgG, IgA), cu chlamydia trachomatis (IgM, IgG) la toți pacienții.
4. Metoda imunoenzimatică (ELISA) pentru determinarea markerilor serologici ai hepatitelor virale (AgHBs, anti-HBcor IgM și anti-HBcor sum., anti-HCV, anti HCV IgM, anti-D sum. și anti-D IgM) la toți pacienții cu sindrom de hepatită mononucleozică cu hipertransaminazemie.
5. Toți pacienții au fost consultați de către medicul ORL și la necesitate – de către hematolog, alergolog etc.
6. Metode instrumentale – la necesitate (ultrasonografia organelor abdominale).
7. Metode statistice.

**Criterii de includere în studiu:** prezența tabloului clinic pentru MI cu VEB, hepatita cu VEB, argumentat prin acuze, anamneza maladiei, ancheta epidemiologică, examenul clinic, biochimic (creșterea nivelului ALT și/sau AST) și investigațiile serologice (prezența anticorpilor specifici de clasa IgM către antigenul capsidic viral și antigenului timpuriu (VCA IgM, EA IgG) în absența anticorpilor specifici de clasa IgG către antigenii nuclear și capsidic (EBNA IgG, VCA IgG).

**Criterii de excludere din studiu:** bolnavii nu se încadrau în limitele de vârstă de 0-18 ani; nu erau prezente criteriile virusologice, serologice și biochimice pentru investigare; făceau forme mixte de hepatite virale prin asocierea a două și mai multe virusuri hepatice sau extrahepatice; boli cronice care pot influența evoluția maladiei și rezultatele cercetărilor (oncologice, boli sistemice, bolnavi cu insuficiență cardiovasculară sau renală); nu au fost incluși bolnavii cărora li s-au administrat interferoni.

#### Rezultatele obținute

Grupul I (experimental) a fost alcătuit din 60 de pacienți care au primit tratament cu Pacovirină, și grupul II (martor) – din 62 pacienți care au primit tratament patogenetic și simptomatic.

Majoritatea pacienților din I grup de studiu (experimental) au fost copii cu vârsta până la 7 ani – 44 (73,2%), inclusiv cu vârsta până la 3 ani – 25 (41,6%) și cu vârsta de 3-7 ani – 19 (31,6%), cu vârsta 7-14 ani – 12 (20%) și de 14-18 ani – 4 (6,6%). Grupul II (martor) de asemenea a fost alcătuit din preșcolari (copii până la 7 ani) – 48 (77,4%), cu vârsta de 7-14 ani – 12 (19,4%) și de 14-18 ani – 2 (3,2%).

Practic toți bolnavii din studiu au fost internați în SCMBCC în regim de urgență cu diagnosticul clinic de mononucleoză infecțioasă cu EBV, cu sindrom de hepatită mononucleozică, de gravitate medie. De menționat că aproximativ 1/2 din pacienții ambelor grupuri (I grup – 31 (51,2%) și al II grup – 34 (54,8%) copii) frecventau grădinița. În perioada rece a anului au fost spitalizați 40 (66,6%) pacienții cu MI cu EBV cu s-m de hepatită din lotul experimental, iar din lotul-martor – 43 (69,3%).

Debutul maladiei a fost acut la majoritatea pacienților: din I grup – 56 (93,3%) și din al II-lea grup – 58 (93,5%). După criteriile de severitate (sindromul de intoxicație generală, nivelul febrei, intensitatea poliadenopatiei, hepato-splenomegaliei etc.), la internare starea generală a pacienților din grupul I a fost apreciată ca fiind gravă în 26,6% din cazuri și de gravitate medie – în 73,3%. În cazul grupului II, la secția de internare, stare generală de gravitate medie a fost apreciată la 82,2% pacienți.

La inițierea tratamentului toți pacienții prezentau simptomocomplexul specific (febra, respirația nazală dificilă, angină cu sau fără depuneri purulente, poliadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie și semne hematologice specifice), caracteristic primoinfecției cu virusul Epstein-Barr (mononucleoză infecțioasă) cu sindrom de hepatită mononucleozică.

În grupul I febra a fost prezentă la 54 (90%) bolnavi, respirația nazală dificilă, nas înfundat, voce nazonată – la 40 (76,6%), dureri în deglutiție – la 49 (81,7%), dureri abdominale – la 7 (11,6%), amigdalită purulentă – la 48 (80%), poliadenopatie – la 60 (100%), hepatomegalie – la 58 (96,6%), splenomegalie – la 44 (73,3%). Semnele clinice caracteristice au fost prezente în egală măsură și în cazul copiilor din grupul II: febră – la 57 (91,9%), respirație nazală dificilă – la 49 (79%), dureri în deglutiție – la 53 (85,4%), dureri abdominale – la 13 (21%), amigdalită purulentă – la 51 (82,2%), poliadenopatie – la 62 (100%), hepatomegalie – la 60 (96,8%), splenomegalie – la 47 (75,8%) (tabelul 1).

**Tabelul 1**

*Evoluția comparativă a principalelor simptome și sindroame clinice la bolnavii cu hepatită cu EBV (lotul I – tratați cu Pacovirină; lotul II – tratament de bază) până și după tratament*

Nr.	Parametrii clinici / numărul de pacienți	Lotul I (experimental) (n=60)				P	Lotul II (martor) (n=62)				P
		Până la tratament		După tratament			Până la tratament		După tratament		
		Abs.	M±m%	Abs.	M±m%		Abs.	M±m%	Abs.	M±m%	
1	Debut acut (cu febră, respirație nazală dificilă etc.)	56	93,3±3,2	0	0	P<0,001	58	93,5±3,1	0	0	P<0,001
2	Amigdalită purulentă	48	80±5,2	0	0	P<0,001	51	82,2±4,9	0	0	P<0,001
3	Poliadenopatie generalizată	60	100	56	93,3±3,2	P>0,05	62	100	59	95,2±2,7	P>0,05
4	Hepatomegalie	58	96,6±2,3	50	83,3±4,8	P<0,01	60	96,8±2,3	55	88,7±4,0	P>0,05
5	Splenomegalie	44	73,3±5,7	24	40,0±6,3	P<0,001	47	75,8±5,4	26	41,9±6,3	P<0,001

La momentul spitalizării hemoleucogramele se caracterizau prin prezența, în peste 1/3 dintre cazuri (I grup – 36,6% și II grup – 30,6%), anemiei de diferit grad. În grupul I de studiu leucocitoza, precum și limfocitoza cu monocitoză au fost observate la 31 (51,6%) copii, cu numărul leucocitelor între 10 și 15.000/mm<sup>3</sup>. Limfocite atipice s-au vizualizat la 39 (65%) copii. Nivelul limfocitelor atipice în majoritatea cazurilor au fost de 30-50% – la 51,6% copii. VSH accelerat s-a înregistrat în 50 (83,3%) cazuri. Prezența limfocitelor atipice, în grupul-martor, a fost determinată la 38 (61,3%) copii.

Hipertransaminazemie (ALT, AST) ca semn de citoliză hepatică a fost determinată la toți (60; 100%) copiii din grupul experimental, inclusiv 50-100 UI/oră – la 39 (65%) bolnavi, 100-150 UI/oră – la 11 (18,3%), 150-250 UI/oră – la 7 (11,7%), peste 250 UI/oră – la 3 (5%) bolnavi. La 49 (81,6%) pacienți s-au apreciat nivele sporite ale ASAT. Nivelul bilirubinei a fost în limitele normei în toate cazurile. De asemenea, nivel crescut de aminotransferaze a fost apreciat la toți copiii din grupul-martor (tabelul 2).

**Tabelul 2**

Caracteristica indicilor biochimici la pacienții cu hepatită cu virusul Epstein-Barr (lotul I – tratați cu Pacovirină, lotul II – tratament de bază) până și după tratament

Parametrul biochimic/ termenul testării/nr. de pacienți		Grupul I (n=60)				p	Grupul II (n=62)				p
		norma		>norma			norma		>norma		
		abs.	M±m%	abs.	M±m%		abs.	M±m%	abs.	M±m%	
ALAT boln. (indicele) 0-49 mmol/l	Până la tratament	0	0	60	100	P<0,001	0	0	62	100	P<0,01
	După tratament	56	93,3 ±3,2	4	6,7±3,2		43	69,3±5,9	19	30,7±5,9	
ASAT boln. (indicele) 0-46 mmol/l	Până la tratament	11	18,3±5,0	49	81,7±5,0	P>0,05	12	19,4±5,0	50	80,6±5,0	P>0,05
	După tratament	16	26,6±5,7	44	73,4±5,7		15	24,2±5,4	47	75,8±5,4	
Creșterea nivelului γGTP (indicele) 35-100	Pâna la tratament	58	96,7±2,3	2	3,3±2,3	P>0,05	60	96,7±2,3	2	3,3±2,3	P>0,05
	După tratament	60	100	0	0		62	100	0	0	
Creșterea nivelului fosfatazei alcaline (250-1500)	Pâna la tratament	58	96,7±2,3	2	3,3±2,3	P>0,05	62	100	0	0	P>0,05
	După tratament	60	100	0	0		62	100	0	0	

Pentru fiecare pacient a fost completată o anchetă elaborată, care includea datele din buletin și informațiile necesare ce țineau de anamnestical maladii, datele epidemiologice, datele obiective, rezultatele investigațiilor clinice, biochimice, serologice și instrumentale; dinamica datelor clinice și de laborator; tratamentul efectuat, posibilele reacții adverse, datele de catamneză.

Toți copiii incluși în studiu (ambele loturi) au beneficiat de tratament patogenetic și sindromal, iar după necesitate li s-a administrat antibiotice și tratament de detoxicare. În faza acută a bolii erau indicate repaus la pat, dietă bogată, dar echilibrată pentru menajarea ficatului.

Preparatul Pacovirină a început să fie administrat pacienților din grupul I (experimental) câte o pastilă de două ori pe zi cu 30 minute înainte de mesele de dimineață și seară, pentru o durată de 30 de zile. Toți pacienții au fost monitorizați zilnic de către medicul curant, cu aprecierea tuturor parametrilor clinici caracteristici s-lui mononucleozic și a posibilelor reacții adverse la folosirea preparatului. Rezultatele monitorizării s-au introdus în fișa de observație. Toți cei 60 de pacienți selectați pentru lotul experimental au suportat bine tratamentul în condiții de staționar și au continuat folosirea preparatului Pacovirină ambulatoriu, până la 30 de zile. Spre finele terapiei cu Pacovirina, peste o lună de la debut, s-au apreciat modificările clinice (dimensiunile poliadenopatiei, hepatomegaliei și splenomegaliei) și de laborator.

Evoluția bolii la toți pacienții a fost favorabilă. La bolnavii din lotul experimental s-a redus semnificativ frecvența de manifestarea a sindroamelor clinice: amigdalita purulentă, poliadenopatia, dereglările digestive, s-a redus substanțial hepatomegalia comparativ cu cei din lotul-martor. Dinamica sindromului toxic general, manifestat prin febră și semne toxice generale (inapetență, somnolență, slăbiciuni generale) pe parcursul perioade de supraveghere nu s-a deosebit esențial la pacienții din grupurile I și II.

Administrarea Pacovirinei a avut o acțiune benefică asupra evoluției poliadenopatiei generalizate și a caracterului și dimensiunilor hepatomegaliei. Datele obținute în grupul-martor sunt mai modeste, totuși nu s-a depistat o diferență statistic veridică conform criteriilor clinice monitorizate. Hepatomegalia la momentul finisării tratamentului era prezentă la 83,3% și 88,7% pacienți din primul și al doilea grup respectiv, diferențe statistic veridice apreciindu-se la caracteristicile sindromului nominalizat – dimensiunile ficatului, consistența și sensibilitatea la palpate (tabelul 1).

Datorită acțiunii antioxidante a Pacovirinei s-a observat o dinamică pozitivă și mai rapidă în descreșterea nivelului ALAT în ser, valorile căreia la finele tratamentului au fost în limitele normei la 56 (93,3%) pacienți din lotul experimental comparativ cu 43 (69,3%) din lotul-martor (tabelul 2). Hiperbilirubinemie nu a fost determinată la nici un grup de copii din studiu.

Creșterea nivelului fosfatazei alcaline și a γGTP a fost observată doar la momentul internării în 2 cazuri din grupul experimental.

Peste o lună din momentul externării și finisării terapiei cu Pacovirină s-a observat în 93,3% din cazuri seroconversia (prezența VCA IgG și EBNA IgG cu absența VCA IgM și EA IgG), și doar la un copil cu formă severă a MI cu EBV cu s-m de hepatită se păstrau markerii serologici caracteristici replicării virale (prezența VCA IgM, EA IgG și VCA IgG, EBNA IgG), comparativ cu copiii din grupul-martor, unde seroconversia a fost observată la 39 (62,9%) copii. Evaluarea rezultatelor paraclinice la pacienții care au beneficiat de tratament cu Pacovirină confirmă valoarea indicilor clinici și paraclinici, care demonstrează o sporire evidentă a eficacității tratamentului cu Pacovirină, cu efect antiviral asupra virusului Epstein-Barr.

### Concluzie

Preparatul Pacovirină, administrat câte o pastilă de două ori pe zi, pe o durată de 30 de zile la copiii cu hepatită cu virusul Epstein-Barr, a dus spre reducerea semnificativă a frecvenței de manifestare a sindromului toxic general, poliadenopatiei, dereglărilor digestive și hepatomegaliei, la normalizarea indicatorilor paraclinici (ALAT, ASAT și  $\gamma$ GT), normalizarea unor parametri ai statusului imun umoral (seroconversia specifică anti-EBV).

### Bibliografie

1. *The Increasing Importance of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and the Human Herpesviruses Types 6, 7 and 8.* Recommendations from the International Herpes Management Forum, 1995, 34 p.
2. Aramă V., A. Streinu Cercel, *Infecțiile herpetice*, București: Infomedica, 2002, p. 338-407.
3. Andersson J., Skoldenberg B., Henle W., Giesecke G., Ortqvist A., Julander I. et al., *Acyclovir treatment in infectious mononucleosis: a clinical and virological study*, *Infection*, 1987, nr. 15, p. 14-20.
4. Bârca L., Rusu G., Spânu C., Prisacari V., Cornilov S. *Opțiuni de perfecționare a criteriilor de diagnostic în mononucleoza infecțioasă la copii*, *Analele Științifice ale USMF N. Testemițanu*, ediția V, vol. III, 2004.
5. *Clasificația internațională a maladiilor*, Ediția X, vol. I, București, 1993, p. 132.
6. *Culegere de indici ai morbidității prin boli infecțioase în Republic Moldova anii 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006.*
7. Cyran E.M., Rowe J.M., Bloom R.E. *Intravenous gammaglobulin treatment for immune thrombocytopenia associated with infections mononucleosis*, *Am. J. Hematol.*, 1991, nr. 38(2), p. 124-129.
8. Glenna B. Winnie, *Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection*, *eMedicine Journal*, 2002, vol. 3, nr. 4.
9. Gregory A. Storch, *Diagnostic Virology, Clinical Infectious Diseases*, 2000; nr. 31, p. 739-751.
10. Schooley R.T., *Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis)*, Chapter 128 in Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. Fifth edition, 2000, p. 1599-1613.
11. Spinu C., Birca L., Vutcariov V., et al., *Seroprevalence of herpesviruses in blood donors from the Republic of Moldova*, IHMF Annual Meeting Abstracts • HERPES, 11:1, 2004.
12. Foerster J., *Infectious Mononucleosis*, Lee, Wintrobe's *Clinical Hematology*, 10<sup>th</sup> ed. 1999, p. 1926-1955.
13. Haque T.J., *Transmission of EBV during transplantation*, *Rev. Med. Virol.*, 1996, 6, p. 77-84.
14. Hale G., Waldmann H., *Risks of developing Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorders after T-cell-depleted marrow transplants*, *Blood*, 1998, nr. 91, p. 3079-3083.
15. Hess R.D., *Routine Epstein-Barr virus diagnostic from the laboratory perspective: still challenging after 35 years*, *J. of Clinical Microbiology*, 2004; p. 3381-3387.
16. Linderholm M., Boman J., Juto P. et al., *Comparative evaluation of nine kits for rapid diagnosis of infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus-specific serology*. *J. Clin. Microbiol.*, 1994, jan, nr. 32(1), p. 259-261.
17. Markin R.S., *Manifestations of Epstein-Barr virus – associated disorder in liver*, *Liver*, 1994, nr. 14, p. 1-13.
18. Muray P.G., Young L.S., *The role the Epstein-Barr virus in human disease*, *Journal Frontiers in Bioscience* 2002; 7:519-40.
19. Negro F., *The paradox of Epstein-Barr virus-associated hepatitis*, *J. of Hepatology*, 2006; nr. 44, p. 839-841.
20. Rebedea I., *Mononucleoza infecțioasă*, *Boli Infecțioase*, București, 2000, p. 153-154.
21. Sardescu G., *Infecție congenitală cu virusul Epstein-Barr*, *Infomedica*, 2002, nr. 6, p. 28-31.
22. Schooley R.T., *Epstein-Barr virus infection*, *Goldman: Cecil Medicine*, 2007; nr. 23, p. 360-366.
23. Thorley-Lawson D.A., *Basic virological aspects of Epstein-Barr virus infection*, *Semin. Hematol.*, 1988, nr. 25(3), p. 247-260.
24. Боковой А.Г., Ковалев И.В., *Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей*, Матер. III Конгресса педиатров-инфекционистов России. Акт. Вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет, Москва, 2004, с. 37.
25. Журавлева Л.А., Чуйкова К.И., Галактионова О.И., *Первый опыт лечения инфекционного мононуклеоза Анаффероном детским*, *Детские инфекции*, 2003, № 3, с. 50-52.
26. Иванова В.В., Родионова О.В., Малиновская В.В., Букина А.А.: *Эффективность виферона в комплексном лечении инфекционных болезней у детей*, *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2000, № 2, с. 49-54.
27. Крамарев С.О., Литвиненко Н.Г., Палатная Л.О., *Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей*, *Актуальные вопросы педиатрии. Национальный медицинский университет им. Богомольца, Киев*, 2004, с. 108.
28. Литвиненко Н.Г., Палатная Л.О., *Эпштейн-Барр Вирусная инфекция у детей*, *Международ. Мед. Журнал*, 2004, с. 105-108.