

Ефективність застосування препарату Гропринозин у комплексному лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз

Автори: С.О. КРАМАРЕВ, О.В. ВИГОВСЬКА, Л.О. ПАЛАТНА, І.В. ШПАК, Національний медичний університет імені академіка О.О. Богомольця, кафедра дитячих інфекційних хвороб

Рубрики: Інфекційні захворювання

Розділи: Клінічні дослідження

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) — гостра форма Епштейна — Барр вірусної інфекції, що була описана ще в 1884 р. відомим російським педіатром Н.Ф. Філатовим під назвою «ідіопатичне запалення лімфатичних залоз» [4, 5]. У 1920 р. захворювання отримало назву «інфекційний мононуклеоз», і лише у 1961 р. на Міжнародному з'їзді інфекціоністів така його назва була остаточно затверджена [9].

Епштейна — Барр вірусна інфекція широко поширена по всій Земній кулі, вірусом Епштейна — Барр (EBV) уражено близько 80–100 % дорослого населення [1, 12, 14]. В країнах, які розвиваються, в соціально неблагополучних родинах більшість дітей інфікується EBV у віці до 3 років, а все населення — до повноліття. У розвинутих країнах інфікування EBV може відбуватися у людей у більш пізньому віці [3].

Інфекційний мононуклеоз характеризується тріадою основних клінічних симптомів: гарячка, ангіна, гепатоспленомегалія; гематологічними змінами — лейкоцитозом із атиповими мононуклеарами [9, 12].

Алгоритм лабораторної діагностики інфекційного мононуклеозу:

- клінічний аналіз крові (лейкоцитоз, лімфоцитоз, атипові мононуклеари);
- біохімічний аналіз крові (підвищення рівня трансаміназ, гіпербілірубінемія);
- серологічні дослідження: визначення антиEBV IgM (VCA); антиEBV IgG (VCA); антиEBV IgG (EA); антиEBV IgG (EBNA);
- ДНК-діагностика EBV-інфекції: визначення ДНК EBV в сироватці крові, слині та за необхідності — в інших біологічних середовищах;
- мазок із ротоглотки та носу на патогенну мікрофлору, дифтерійну паличку;
- змив із носоглотки на вірусний антиген;
- УЗД органів черевної порожнини.

Проблема лікування інфекційного мононуклеозу залишається актуальною і потребує комплексного підходу з урахуванням патогенетичних особливостей захворювання [8, 10, 12].

Метою нашого дослідження було оцінити ефективність лікування хворих на інфекційний мононуклеоз препаратом Гропринозин виробництва Гродзиського фармацевтичного заводу «Польфа», активною діючою речовиною якого є комплекс інозину та солі 1-(диметиламіно)-2-пропанол-4-ацетамінобензоату в співвідношенні 1 : 3. Препарат підвищує противірусну активність ІФН, зрілих Т-лімфоцитів та Т-кілерів, впливає на В-лімфоцити, підвищуючи синтез антитіл. Противірусна дія препарату обумовлена пригніченням реплікації ДНК та РНК вірусів шляхом зв'язування з рибосомою, ураженою вірусом клітини та зміною її будови.

Об'єкт та методи дослідження

У дослідження було включено 60 дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, віком від 1 до 15 років, які методом рандомізації були розподілені на основну та контрольну групи. Діагноз інфекційного мононуклеозу був встановлений на підставі характерних клініко-лабораторних даних.

Дітям основної групи в комплексній терапії крім базисної терапії призначався Гропрінозин. Дітям контрольної групи призначали лише базисну терапію.

Розподіл дітей, включених у дослідження, за віком наведено в табл. 1. У табл. 2 наведені дані щодо розподілу дітей за статтю.

Таблиця 1. Розподіл дітей основної і контрольної групи за віком, абс. кількість (%)

Група дітей	Вік дітей, роки				Всього
	1–3 роки	4–6 років	7–14 років	Старше 14 років	
Основна	14 (41,2)	6 (17,7)	11 (32,3)	3 (8,8)	34 (100,0)
Контрольна	11 (42,3)	3 (11,5)	8 (30,8)	4 (15,4)	26 (100,0)
Всього	25 (41,7)	9 (15,0)	19 (31,6)	7 (11,7)	60 (100,0)

Таблиця 2. Розподіл дітей основної і контрольної груп за статтю, абс. кількість (%)

Хлопчики		Дівчатка		Всього	
Основна	Контрольна	Основна	Контрольна	Основна	Контрольна
22 (64,7)	17 (65,4)	12 (35,3)	9 (34,6)	34 (100,0)	26 (100,0)
39 (65,0 %)		21 (35,0 %)			

Як видно із представлених у табл. 1, 2 даних, суттєвих відмінностей при розподілі хворих за віком та статтю між дітьми основної та контрольної групи не було, що свідчить про репрезентативність підібраних груп за статтю, віком для наступної порівняльної оцінки ефективності лікування з включенням Гропрінозину та проведення лише базисної терапії.

У 96,4 % дітей спостерігалась середньотяжка форма захворювання і тільки у 2 хворих (3,3 %) — тяжка.

Аналіз скарг і даних об'єктивного обстеження в дітей основної та контрольної груп до початку лікування, незалежно від ступеня тяжкості й віку, показав, що у всіх дітей (100,0 %) основної і контрольної груп спостерігався інтоксикаційний синдром у вигляді загальної слабкості, кволості (47,1 %), нездужання, зниження апетиту (47,1 %), головного болю (44,1 %), нудоти (41,6 %), блювання (у 10,0 %), ступінь вираженості якого залежав від тяжкості захворювання.

Гарячка як перший і кардинальний симптом визначалася у 93,4 % хворих дітей обох груп. Тривалість її до госпіталізації становила в середньому $10,1 \pm 2,1$ дня. Захворювання починалося гостро, з підвищенням температури до $37,5\text{--}38^\circ\text{C}$ у 33,4 %, $38,1\text{--}39^\circ\text{C}$ — у 41,7 %, $39^\circ\text{--}40^\circ\text{C}$ — у 18,3 %. Нормальна температура тіла мала місце у 6,6 % хворих. У 91,7 % дітей спостерігався гострий початок захворювання. Лише у 8,3 % хворих мав місце поступовий початок захворювання.

Ураження лімфоїдної тканини як один із характерних клінічних симптомів виявлено в усіх хворих основної і контрольної груп (100,0 %), системний характер лімфаденопатія мала у половини хворих, у 73 % дітей збільшувалися підщелепні лімфатичні вузли, у 56 % — шийні. У 53,3 % дітей спостерігалися конгломерати збільшених лімфовузлів. Також були збільшені й інші групи лімфовузлів (пахвові, пахвинні, підщелепні). У всіх (100,0 %) дітей спостерігалось ураження носогорла, що проявлялося закладеністю носу у 88,2 % дітей, набряком обличчя та повік у 52,9 %, утрудненням носового дихання у 73,5 %, аденоїдит спостерігався у 47,1 %, виділення із носу в 52,9 %. Склерит та кон'юнктивіт мали місце у 23,5 % дітей.

Ураження ротоглотки спостерігалось також у всіх дітей у вигляді болю в горлі при ковтанні, помірної гіперемії слизової оболонки ротоглотки, інфільтрації та зернистості м'якого піднебіння, дужок, горбкуватості задньої стінки глотки, а через 3–4 дні на мигдаликах з'являлися нашарування — розвивалася ангіна. На момент госпіталізації нашарування на мигдаликах спостерігалися у 83,3 % хворих дітей обох груп, із яких у 70,0 % дітей нашарування мали «сирнистий» характер; у 16,0 % — «несправжньооплівчастий», у вигляді суцільних нашарувань на мигдаликах; у 14 % — лакунарна ангіна. У 16,7 % хворих нашарування на мигдаликах були відсутні. При бактеріологічному обстеженні посіву з мигдаликів була виявлена патогенна мікрофлора: у 47,1 % хворих — золотистий стафілокок; у 2,9 % — гриби роду *Candida*; у решти хворих були негативні результати.

Постійним симптомом була гепатомегалія. Вона мала місце у всіх дітей. Печінка була збільшена до 2–3 см у 73,5 % хворих, до 4–5 см — у 26,5 %. В той же час підвищення рівня функціональних печінкових проб в гострий період ІМ мало місце у 13,3 % пацієнтів, при цьому жовтянистості шкіри та слизових оболонок серед них не відмічалось. Спленомегалія мала місце у 66,7 % хворих.

Біль у животі спостерігався у 3 дітей (5,0 %). Найбільш часто біль локалізувався в епігастральній ділянці, ділянці правого підребер'я. Біль був помірно вираженим і мав непостійний характер.

Екзантема зустрічалася у 15 хворих (25,0 %), причому у половини із них — на фоні лікування в гострому періоді захворювання ампіциліном або його похідними. У більшості хворих висип з'являвся на 3–5-й день від початку лікування і зберігався протягом 7–14 днів. Переважав плямисто-папульозний інтенсивний висип, середніх розмірів, розташований по всій поверхні тіла. У трьох дітей висип носив геморагічний характер.

Симптоми ураження серцево-судинної системи виявлені у 46,7 % хворих. Вони проявлялися помірною тахікардією, глухістю серцевих тонів, появою систолічного шуму різної інтенсивності.

У крові у 73,5 % хворих спостерігався лейкоцитоз до $24,4 \pm 2,5 \times 10^9$ /л в поєднанні з лімфоцитозом, атипіві мононуклеари (віроцити) виявлені у 58,8 % хворих, кількість атипіві мононуклеарів коливалася в периферійній крові від 5 до 46 %, ШОЕ була підвищена і складала $38 \pm 5,2$ мм/год.

Результати дослідження

Базисна терапія включала патогенетичні та симптоматичні засоби, антибіотики (пеніцилін, цефалоспорины 1–3-ї генерації, макроліди — азитроміцин), що призначались дітям із синдромом ангіни, гепатопротектори, десенсибілізуючі препарати.

Дітям основної групи в комплексне лікування включали препарат Гропрінозин.

Схема призначення Гропрінозину при інфекційному мононуклеозі.

— **Середньотяжка форма:** 50 мг/кг/добу в 3–4 прийоми чи 1 таблетка на кожні 10 кг маси тіла дитини в 4 прийоми за схемою: спочатку 10 днів — перерва 10 днів — потім ще 10 днів.

— **Тяжка форма:** 100 мг/кг/добу в 3–4 прийоми чи 2 таблетки на кожні 10 кг маси тіла дитини в 4 прийоми за схемою: спочатку 10 днів — перерва 10 днів — потім ще 10 днів.

Оцінку ефективності лікування проводили на підставі дослідження динаміки основних клінічних показників: інтоксикаційного синдрому (слабкість, головний біль, зниження апетиту, анорексія), тривалості гарячки, динаміки зникнення нашарувань на мигдаликах, закладеності носу, динаміки зменшення вираженості лімфаденопатії, гепатоспленомегалії. Контроль загального аналізу крові проводився при госпіталізації хворих, через тиждень і при виписуванні. Також проводився контроль біохімічних показників крові (білірубін загальний та кон'югований, рівень АЛАТ), діастази сечі, посівів слизу з ротоглотки на бактеріальну флору.

Ефективність лікування оцінювали за вербальною шкалою, за якою відображали вираженість та динаміку основних симптомів захворювання: інтоксикаційного, лімфопроліферативного.

Вербальна шкала: 0 балів — ознака відсутня, 1 — виражена незначно, 2 — виражена помірно, 3 — значно виражена.

У дітей при різних методах лікування оцінювалася вираженість інтоксикаційного симптому на момент госпіталізації (табл. 3) і в динаміці захворювання (табл. 4). Визначався ступінь вираженості симптомів інтоксикації (порушення функції ЦНС, серцево-судинної системи, зміна кольору шкіри, зниження апетиту), реєструвалася вираженість гарячки, а також розраховувався гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) і лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ).

Показники інтоксикації в основній і контрольній групах на момент госпіталізації представлені в табл. 3.

Таблиця 3. Показники інтоксикації в основній і контрольній групах на момент госпіталізації в балах ($M \pm m$)

Показник	Основна група, n = 34	Контрольна група, n = 26	P
Ступінь інтоксикації	$2,82 \pm 0,09$	$2,94 \pm 0,10$	$P > 0,05$
Порушення функції ЦНС	$2,64 \pm 0,23$	$2,72 \pm 0,14$	$P > 0,05$
Колір шкірних покривів	$2,08 \pm 0,14$	$2,04 \pm 0,14$	$P > 0,05$
Апетит	$1,98 \pm 0,20$	$1,76 \pm 0,19$	$P > 0,05$
Серцево-судинна система	$1,60 \pm 0,16$	$1,52 \pm 0,15$	$P > 0,05$
Температура тіла	$2,54 \pm 0,15$	$2,42 \pm 0,14$	$P > 0,05$
ГПІ	$2,95 \pm 1,39$	$2,76 \pm 1,27$	$P > 0,05$
ЛІІ	$1,61 \pm 0,39$	$1,58 \pm 0,41$	$P > 0,05$

Примітка: p — достовірність різниці між показниками основної і контрольної групи.

Таблиця 4. Динаміка показників інтоксикації в балах в основній і контрольній групах (M ± m)

Показник	До лікування		Після лікування	
	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група
Порушення функції ЦНС	2,64 ± 0,23	2,72 ± 0,14	0,32 ± 0,05	0,65 ± 0,1*
Колір шкірних покривів	2,08 ± 0,14	2,04 ± 0,14	0,26 ± 0,08	0,30 ± 0,08
Апетит	1,98 ± 0,20	1,76 ± 0,19	0,28 ± 0,08	0,24 ± 0,09
Серцево-судинна система	1,60 ± 0,16	1,52 ± 0,15	0	0
Температура тіла	2,54 ± 0,15	2,42 ± 0,14	0	0*
ГПІ	2,95 ± 1,39	2,76 ± 1,21	0,52 ± 0,02	0,61 ± 0,03
ЛІІ	1,61 ± 0,39	1,58 ± 0,21	0,55 ± 0,02	0,59 ± 0,02

Примітка: * $p < 0,05$ – вірогідна різниця між показниками основної і контрольної груп; $p > 0,05$ – різниця, невірогідна між показниками основної і контрольної груп.

Динаміка показників інтоксикації в основній і контрольній групах представлена в табл. 4. Як видно з даних табл. 4, за такими показниками, як порушення функції ЦНС, температура тіла, в основній групі відзначалася більш швидка їхня нормалізація ($p < 0,05$). Щодо інших показників, які були проявами інтоксикаційного симптому, відмічалася тенденція до їхньої нормалізації в основній групі порівняно із контрольною.

Оцінка впливу Гропрінозину на клінічну симптоматику ІМ показала (табл. 5), що його використання призвело до покращання загального стану у 58,8 % ($p < 0,05$), повної ліквідації клінічних симптомів у 23,5 % дітей основної групи. Тоді як в контрольній групі лише у 34,6 % дітей спостерігали клінічне покращання, у 19,2 % – повну ліквідацію всіх клінічних симптомів, а у 15,4 % дітей ($p < 0,05$) при повторному дослідженні спостерігалось погіршення стану. Статистична обробка проведена за допомогою оцінки відмінностей між частотами появи ознаки в окремих серіях спостережень.

Таблиця 5. Клінічні симптоми інфекційного мононуклеозу в дітей основної та контрольної групи в період ранньої реконвалесценції, абс. кількість (%)

Клінічний ефект	Основна група, n = 34	Контрольна група, n = 26
Повна ліквідація всіх симптомів	8 (23,5)	5 (19,2)
Покращання загального стану	20 (58,8)	9 (34,6)*
Відсутність динаміки основних клінічних симптомів	3 (8,8)	6 (23,1)
Погіршення загального стану	1 (2,9)	4 (15,4)*

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці в порівнянні між основною і контрольною групою.

Таблиця 6. Вираженість лімфопроліферативного синдрому під дією проведеної терапії, M ± m, см

Показник	Основна група дітей, n = 34			Контрольна група дітей, n = 26		
	До лікування	При обстеженні в динаміці через 1 місяць	P	До лікування	При обстеженні в динаміці через 1 місяць	P
Розмір печінки, см	3,73 ± 0,17	2,33 ± 0,09	< 0,01	3,86 ± 0,26	3,13 ± 0,15	> 0,05
Розмір селезінки, см	2,8 ± 0,08	1,9 ± 0,04	< 0,05	2,94 ± 0,18	2,3 ± 0,09	> 0,05
Розмір лімфатичних вузлів, (шийних), см	3,9 ± 0,009	2,9 ± 0,06	< 0,05	3,8 ± 0,22	3,3 ± 0,21	> 0,05

Примітка: $p < 0,05$ – вірогідна різниця між показниками основної і контрольної груп в динаміці спостереження.

Як свідчать представлені у табл. 6 дані, при використанні Гропрінозину відмічено достовірну позитивну динаміку щодо вираженості лімфопроліферативного синдрому: розміри лімфатичних вузлів (передньошийні, задньошийні), розміри печінки та селезінки у дітей основної групи в динаміці мали вірогідне зменшення порівняно з аналогічними показниками у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). В контрольній групі вірогідної динаміки у вираженості лімфопроліферативного синдрому не було виявлено ($p > 0,05$).

Порівняльна оцінка клінічної картини ІМ показала (табл. 7), що зворотний розвиток основних патологічних клінічних симптомів ІМ в основній групі хворих був більш швидким, ніж у контрольній. При лікуванні за різними методами в динаміці захворювання у дітей зберігалися лімфаденопатія, гепатомегалія, спленомегалія, але вираженість їх була меншою в групі дітей, у яких в комплексну терапію було включено Гропрінозин.

Таблиця 7. Частота зустрічальності клінічних симптомів при інфекційному мононуклеозі у дітей основної та контрольної груп після проведеної терапії, абс. кількість (%)

Симптомы	Основна група n = 34	Контрольна група n = 26
Інтоксикаційний синдром	3 (8,8)	7 (26,9)*
Гарячка	0	0
Ураження серцево-судинної системи	0	4 (15,4)*
Ураження носогорла	5 (14,7)	8 (30,8)*
Нашарування на мигдаликах	0	0
Лімфаденопатія	15 (44,1)	22 (84,6)
Гепатомегалія	10 (29,4)	20 (76,9)
Спленомегалія	9 (26,4)	15 (57,7)
Біль в животі	0	0
Екзантема	0	0
Гепатит	0	0

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідна різниця в основній і контрольній групі.

Таблиця 8. Тривалість основних клінічних показників (у днях) у хворих на інфекційний мононуклеоз в основній та контрольній групах

Показники	Основна група, n = 34	Контрольна група, n = 26	p
Тривалість інтоксикації	4,5 ± 0,3	7,8 ± 0,3	< 0,05
Тривалість гарячки	5,5 ± 0,2	6,9 ± 0,2	< 0,05
Блідість шкірних покривів	4,3 ± 0,3	5,6 ± 0,3	< 0,05
Аденоїдит	4,9 ± 0,3	6,7 ± 0,3	< 0,05
Налюти на мигдаликах	6,7 ± 0,2	7,1 ± 0,2	< 0,05
Лімфаденопатія	27,3 ± 0,4	28,9 ± 0,35	> 0,05
Гепатомегалія	30,4 ± 0,5	31,0 ± 0,65	> 0,05
Спленомегалія	27,3 ± 0,5	28,3 ± 0,8	> 0,05
Екзантема	5,4 ± 0,3	5,3 ± 0,3	> 0,05

Примітка: $p < 0,05$ – вірогідна різниця між основною і контрольною групами;
 $p > 0,05$ – недостовірна різниця між основною і контрольною групами.

Із даних табл. 8 видно, що такі ознаки захворювання, як тривалість інтоксикаційного симптому, гарячки, ураження носогорла, нашарувань на мигдаликах, гепатомегалії, лімфаденопатії, спленомегалії, у хворих основної групи була коротшою ($p < 0,05$), а тривалість всіх інших клінічних показників мала тенденцію до більш швидкого зникнення у хворих основної групи порівняно із хворими контрольної ($p > 0,05$).

Отже, нами показана клінічна ефективність препарату Гропрінозин. Про ефективність Гропрінозину свідчать покращання клінічного стану хворих, яких лікували, вірогідне зниження тривалості деяких клінічних симптомів, вірогідна реєстрація відсутності деяких клінічних симптомів.

Серологічні критерії інфекційного мононуклеозу, оцінка їхньої динаміки

Для діагностики інфекційного мононуклеозу використовували специфічну діагностику, яка дозволяла виявити в інфікованих специфічні антитіла (антиEBV IgM VCA).

ДНК EBV визначали в різних біосубстратах (в основному плазма крові та слина) методом ПЛР.

На EBV-інфекцію було обстежено 60 дітей, 34 із основної та 26 із контрольної групи. У всіх дітей EBV-інфекція клінічно протікала у вигляді інфекційного мононуклеозу. Дослідження було проведено двічі: перед призначенням терапії і через 1 місяць після завершення лікування. Отримані результати представлені в табл. 9.

Таблиця 9. Динаміка виявлення маркерів в основній і контрольній групах до лікування і через один місяць після закінчення лікування, абс. кількість (%)

Показники	Основна група, n = 34		Контрольна група, n = 26	
	До лікування абс. кількість (%)	Через 1 міс. після лікування абс. кількість (%)	До лікування абс. кількість (%)	Через 1 міс. після лікування абс. кількість (%)
АнтиEBV IgM VCA	18 (52,9)	5* (14,7)	17 (65,4)	12 # (46,1)
ДНК EBV в крові	18 (52,9)	5* (14,7)	15 (57,7)	12 # (46,1)
ДНК EBV в слині	29 (85,3)	20 (58,8)	23 (88,5)	20 (76,9)

Примітка: * – $p < 0,01$ – вірогідність різниці між показниками до лікування та після завершення лікування, через 1 місяць; # – $p < 0,05$ – вірогідність різниці між показниками основної і контрольної груп, що отримана за допомогою оцінки різниці між частотами появи ознаки в окремих серіях спостережень.

Через 1 місяць від початку захворювання в сироватці крові виявляли специфічні імуноглобуліни — антиEBV IgG VCA у 57,7 % дітей основної групи та у 58,8 % дітей контрольної. АнтиEBV IgG EBNA в сироватці крові хворих на інфекційний мононуклеоз з'являються через 1–2 місяці від початку захворювання.

У динаміці при проведенні дослідження через 1 місяць після завершення повного курсу лікування (табл. 9) ми спостерігали в основній групі дітей вірогідне зменшення виявлення антиEBV IgM VCA та вірогідне зниження виявлення ДНК EBV у крові, тоді як у дітей контрольної групи ми спостерігали лише тенденцію до зменшення цих показників ($p > 0,05$).

Слід пам'ятати, що за літературними даними, близько 20 % хворих, які перенесли інфекційний мононуклеоз, можуть виділяти вірус із слиною близько 12 міс., тому лише визначення ДНК EBV в слині не може використовуватись для діагностики інфекційного мононуклеозу [5].

Отже, призначення Гропрінозину в комплексному лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз сприяло більш швидкій позитивній динаміці основних клінічних симптомів захворювання, насамперед тривалості інтоксикаційного синдрому, гарячки, змін в носоглотці, нашарувань на мигдаликах, зменшенні розмірів лімфовузлів, зникненні їхньої болісності при пальпації, зменшенні вираженості гепато- і спленомегалії. При серологічному і ПЛР-дослідженні відмічено зниження виявлення антиEBV IgM VCA та зниження виявлення ДНК EBV в крові.

Побічних дій при лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз препаратом Гропрінозин не відмічено.

Гропрінозин є безпечним препаратом для застосування у дітей.

Список літератури

1. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 343. — 481-92.
2. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans // *Inf. J. Hematol.* — 2000. — 71. — 108-17.
3. *Principles and practice of pediatric infectious diseases / E d. by Sarah S. Long, Larry K. Pickering, Charles G. Prober // Churchill Livingstone Inc., 1997. — P. 1821.*
4. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учебник. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. — 736 с.
5. Волоха А.П., Чернишова Л.І. Епштейна — Барр вірусна інфекція у дітей // *Сучасні інфекції.* — 2003. — № 4. — С. 79-93.
6. *Дитячі інфекційні хвороби (Клінічні лекції): Підручник / Під ред. проф. С.О. Крамарєва. — Київ, 2003.*
7. *Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д. Марри: Перевод с англ. — М.: Практика, 2006. — 928 с.*
8. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетьова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. — СПб.; М., 2004. — 168 с.
9. Крамарев С.А., Литвиненко Н.Г., Палатная Л.А. Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей // *Современная педиатрия.* — 2004. — 34 (5). — С. 13-18.
10. Крамарев С.О., Палатна Л.О., Головач О.В., Чемеркіна Н.В., Нагорна С.П., Шпак І.В. Нові аспекти в лікуванні інфекційного мононуклеозу у дітей // *Сб. науч.-практ. и клинико-эксперим. работ «Эффективность Гропрінозину в комплексному лікуванні вірусних інфекційних хвороб та імунодефіцитних станів».* — Киев: КМАПО, 2002.
11. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна — Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // *Лечащий врач.* — 2003. — № 9. — С. 32-38.
12. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза (Сб. ст.) — К.: АртЭк, 2002. — 192 с.
13. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
14. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. — Донецк: Регина, 2005. — 216 с.