синтетические лекарственные средства, нужно уметь правильно подобрать исходя из физиологических особенностей организма пациента, которому необходимо будет принять препарат, во избежание побочных эффектов. В развитых странах в последнее десятилетие наблюдается рост принятия лекарственных растений седативного действия. Информация о составе, распространенности, примесей, внешних признаках, а так же о многом другом, что связано с конкретным лекарственным сырьем можно ознакомиться в Государственной Фармакопее.

1. Блинков И.Л., Киселева Т.Л., Цветаева Е.В. Справочник по лечебному применению растений. Вып. 4.- М.: Марс, 1999.- 121 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению. - М., 2002.
3. Государственная фармакопея РФ. XIV издание
4. Захаров Ю. А. "Лечение травами" Часть 1 и 2, М.: Школа - пресс, 1999 г. - 65 с.
5. Муравьева М.А. Фармакогнозия (с основами биохимии лекарственных растений). – М: «Медицина», 1978. – С. 657.
6. Попов А.П. Траволечебник: Лечение лекарственными травами. - СПб. Лейла, 1998. - 312
7. Сорокина А.А., Ермакова В.А., Зорин Е.Б., Сергунова Е.В., Сапронова Н.Н.. Фармакогнозия. Учебная практика. Практическое руководство. Под редакцией Самылиной И.А., Сорокиной А.А.-М: МИА, 2011.432с.
8. Шульговский В.В. Физиология высшей нервной деятельности с основами нейробиологии: Учебник для студентов биологических специальностей вузов — М: «Академия», 2003. – С. 464.

Гамаюнова Ю.А., Цека Ю.С., Чудакова Т.К., Тарасов В.С., Фоменко Д.А.
Механизм поражения печени у больных инфекционным мононуклеозом различной этиологии

*Саратовский государственный медицинский университет
(Россия, Саратов)*

doi: 10.18411/trnio-12-2021-312

Аннотация

В статье рассматриваются основные патогенетические механизмы развития гепатитов при инфекционном мононуклеозе различной этиологии. Особое внимание уделено анализу различий в патогенезе повреждения печени основными возбудителями инфекционного мононуклеоза: цитомегаловируса, Эбштейна-Барр вируса. Проведен анализ современных данных, подтверждающих аутоиммунный компонент повреждения печени вирусом Эбштейна-Барр. В статье показаны механизмы сочетанного действия вирусов. Данный обзор позволит обосновать выраженность клинических проявлений гепатитов при инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирус, вирус Эбштейна-Барр, гепатит, дети.

Abstract

The article discusses the main pathogenetic mechanisms of hepatitis development in infectious mononucleosis of various etiologies. Special attention is paid to the analysis of differences in the pathogenesis of liver damage by the main pathogens of infectious mononucleosis: cytomegalovirus, Epstein-Barr virus. The analysis of modern data confirming the autoimmune component of liver damage by the Epstein-Barr virus has been carried out. The article shows the mechanisms of the combined action of viruses. This review will allow to substantiate the severity of clinical manifestations of hepatitis in infectious mononucleosis of mixed etiology.

Keywords: infectious mononucleosis, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, hepatitis, children.

Инфекционный мононуклеоз – это острая вирусная инфекция, поражающая лимфатические узлы, ротоглотку, печень и селезёнку. Данное инфекционное заболевание считается полиэтиологическим и преимущественно вызывается вирусами семейства *Herpesviridae* с преобладанием Эпштейна – Барр вируса (ЭБВ) и цитомегаловируса (ЦМВ), в виде как моно-, так и микст-инфекции [1]. Среди этиологических факторов также стоит отметить вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1, 2) и вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6). Указанные вирусы обладают выраженным тропизмом к различным тканям и органам. В частности, С. А. Хмилевская отмечает высокую частоту вовлечения в патологический процесс печени (95%), несмотря на низкий процент регистрации желтушных форм (5%) [2]. Однако механизм развития гепатита при ИМ остаётся до конца неизученным.

По данным литературы известно, что многие герпесвирусы, вызывающие синдром инфекционного мононуклеоза (ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ-6, ВПГ 1, 2), обладают тропностью к гепатоцитам. Данный факт подтверждают исследования, направленные на выделение вирусной ДНК и антигенов вирусов из печеночных клеток [3-10]. Так, по данным В.Ф. Учайкина, при проведении пункционной биопсии печени и обследовании пациентов с герпесвирусными гепатитами иммуногистохимическим (ИГХ) методом с использованием моноклональных антител в гепатоцитах обнаруживаются антигены CMV-LA, LMP-1 ЭБВ и ДНК ЦМВ, ЭБВ, HHV6 [3-5]. Кроме ИГХ метода, обнаружение антигенов ЦМВ в тканях печени проводится методом непрямой иммунофлюоресценции и иммунопероксидазной методикой [6]. ДНК ЭБВ в гепатоцитах были обнаружены при помощи таких методик как гибридизация «in situ», иммуноблоттинг и ПЦР [7-10]. Методом ИГХ производят обнаружение антигенов ВПГ 1,2 в гепатоцитах, а при помощи электронной микроскопии биоптатов печени обнаруживают сами вирусные частицы [11].

Выраженная гепатотропность вирусов особенно характерна для ЦМВ, в частности на фоне иммунодефицитов [10]. Рассмотрение механизмов поражения печени при ЦМВ дало основания полагать, что вирус не просто присутствует в гепатоцитах (о чем свидетельствуют обнаруживаемые в печени антигены ЦМВ, но и оказывает на них прямое воздействие, вызывая специфические изменения – «цитомегалическую трансформацию». Так, R. Manna при проведении биопсии печени получил следующие гистологические данные: пораженные ЦМВ гепатоциты характеризуются увеличением как ядра, так и цитоплазмы, наличием цитоплазматических и ядерных включений [12]. Цитоплазматические включения представляют собой базофильные/амфилильные гранулы, которые окрашиваются периодной кислотой Шиффа (PAS). Ядерные включения (гранулы А-типа Кодри) имеют морфологию «совиного глаза»: большие стекловидные округлые или овальные массы внутри ядра, окруженные светлой зоной, ядерная мембрана утолщена. Аналогичные изменения наблюдаются также в эпителии желчных протоков и эндотелии сосудов печени, в которые также внедряется ЦМВ [13].

При гистологическом исследовании печени, проведенном И.П. Барановой, отмечены характерные изменения. При этом визуализируются синусоиды и портальные тракты, инфильтрированные крупными мононуклеарными клетками, гепатоцеллюлярные некрозы и микроабсцессы. Наблюдается пролиферация клеток Купфера на фоне как изолированных, так и сливных гепатоцеллюлярного некроза и гранулем [14]. При последующей биопсии печени на более поздних стадиях заболевания и стадии разрешения признаки регенерации (множественные двуядерные гепатоциты с обилием митозов) превалируют над некротическими изменениями [15].

Таким образом, мы можем говорить о прямом поражении печени ЦМВ, развивающимся в гепатоцитах, эпителии желчных протоков и эндотелии сосудов печени. При этом печёночные клетки подвергаются деструкции, что может сопровождаться процессами фиброза и склероза, особенно у иммунокомпроментированных лиц [16]. Наличие очагов фиброза характерно именно для цитомегаловирусной инфекции: формирующиеся в печени лимфоцитарные инфильтраты состоят преимущественно из мононуклеаров и Т-лимфоцитов, выделяющих лимфокины, которые стимулируют фибробласты [17]. При

гепатитах цитомегловирусной этиологии возникает внутрипеченочный холестаз, усугубляемый закупоркой желчных протоков слущенными пораженными клетками. Считается, что ЦМВ в первую очередь поражает именно желчные протоки, с развитием холестатического гепатита [18]. Так, при морфологическом исследовании печени при ЦМВ гепатите выявляются признаки поражения портального тракта, воспаление ЖВП, холангит, внутридольковый холестаз [19]. Морфологические изменения в ткани печени у детей с врожденным ЦМВ гепатитом также характеризуются явлениями холестаза и портального фиброза [20].

Выраженная гепатотропность характерна и для ВПГ 1, 2. Гепатит, вызванный ВПГ, чаще всего возникает у иммунокомпрометированных лиц [21]. Однако встречаются упоминания о фульминантных формах у молодых, иммунокомпетентных небеременных женщин [22]. Фульминантный гепатит, вызванный ВПГ, обычно характеризуется значительным повышением уровня трансаминаз. При этом АСТ обычно выше, чем АЛТ, а гипербилирубинемия умеренная или отсутствует. Окончательный диагноз ставится с помощью биопсии, на которой визуализируются очаги некроза печени, множественные абсцессы, характерные включения в гепатоцитах – тельца Каудри (Cowdry) типа-А [23]. Shaheen E. провел гистологическое исследование аутопсийного материала печени пациентки: девушка, 19 лет, погибла от фульминантной формы гепатита, вызванного ВПГ 2. Этиология заболевания была подтверждена методом ПЦР (материал для исследования – сыворотка крови, мазки с везикул на поверхности языка). Данные биопсии свидетельствовали о диффузном некрозе печени с кровоизлияниями, включения внутри гепатоцитов - тельца Каудри. Отмечались нарушение нормальной архитектоники печени и незначительная лимфоцитарная инфильтрация. Иммуноокрашивание на ВПГ позволило подтвердить присутствие вируса в цитоплазме гепатоцитов [24].

Таким образом, анализируя данные литературы, можно резюмировать, что как для ВПГ 1, 2-го типов, так и для ЦМВ, характерно прямое цитопатическое действие. ЦМВ, поражая гепатоциты, эпителий желчных путей и эндотелий сосудов печени, вызывает в них специфические изменения – «цитомегалическую трансформацию», что приводит к гибели клеток и формированию некрозов печени. У иммунокомпрометированных лиц данный процесс может сопровождаться формированием очагов фиброза и склероза. Характерной особенностью цитомегаловируса является развитие внутрипеченочного холестаза, усугубляемого закупоркой желчных протоков слущенными пораженными клетками.

Напротив, патогенез ЭБВ гепатита на сегодняшний день остаётся недостаточно изученным. В отличие от ЦМВ и ВПГ, несмотря на обнаружение ДНК ЭБВ в гепатоцитах с помощью молекулярно-биологических методик, нельзя утверждать, что вирус обладает прямым цитопатическим действием на гепатоциты [18]. Данные некоторых авторов (F. Negro, H. Kimura) говорят о Т-клеточной реакции формирования иммунного ответа и гибели зараженных клеток под действием Т-цитотоксических лимфоцитов. CD8⁺ Т-лимфоциты распознают клетки, зараженные вирусом, демонстрирующие на своей поверхности эпитопы чужеродных антигенов, и способствуют их апоптозу [14, 25-26]. Данный механизм, возможно, имеет место именно при ЭБВ этиологии ИМ. Так, согласно K. Arora, ЭБВ гепатит характеризуется следующими гистологическими изменениями: наблюдается инфильтрация атипичными Т-лимфоцитами, в основном в области синусоидных капилляров. В некоторых случаях CD 8⁺ Т клетки, но не гепатоциты, инфицированы ЭБВ [27]. Наличие атипичных лимфоцитов в печени сочетается с обнаружением атипичных мононуклеаров в периферической крови. Характерно отсутствие повреждений желчных путей. Выявляются признаки воспаления без некроза гепатоцитов. При ЭБВ гепатитах, не всегда удаётся обнаружить вирус в гепатоцитах. Напротив, признаки латенции ЭБВ (обнаружение РНК ЭБВ методом гибридизации «in situ») выявляются в лимфоцитах, инфильтрирующих печень. Вероятно, цитотоксические Т-лимфоциты распознают эти лимфоциты, инфицированные ЭБВ, и уничтожают их при помощи цитотоксических медиаторов, таких как перфорины. Это не объясняет, почему пораженные вирусом лимфоциты формируют в печени типичные

интрасинусоидальные инфильтраты, состоящие как из В-лимфоцитов, так и из Т-лимфоцитов [28].

Итак, при ИМ ЭБВ этиологии печень часто вовлекается в патологический процесс, однако иммунопатогенетический механизм, ответственный за повреждение печени, точно не известен. N. Mendez-Sanchez описал клинический случай ИМ с гепатитом у 46-летнего мужчины, не страдающего никакими другими заболеваниями печени. Проведённый при биопсии печени иммуногистохимический анализ показал наличие белка ЭБВ - LMP1 в ткани органа. Однако рецепторы к ЭБВ на гепатоцитах не определялись. Напротив, данные рецепторы обнаруживались на В-лимфоцитах [29-30]. N. Mendez-Sanchez высказал предположение, что ЭБВ не оказывает прямой цитопатический эффект. В-лимфоциты, инфицированные ЭБВ, начинают пролиферировать. Бесконтрольная лимфопрлиферация, вызванная ЭБВ, в норме подавляется иммунной системой пациента за счёт Т-супрессоров, натуральных киллеров (НК), специфических АТ к ЭБВ и цитопатических Т-клеток [31]. Однако врожденные или приобретенные нарушения клеточного иммунитета, по-видимому, могут приводить к нарушению данного процесса, и тогда Т-клетки и натуральные киллеры, обнаруживаемые в паренхиме печени, и являются причиной некроза печени.

С.А. Михнева отмечает, что именно фиксированные в строме печени Т- и Т/НК-лимфоциты ответственны за клеточно-опосредованный цитолиз, что и приводит к проявлениям гепатита при ИМ ЭБВ этиологии. При этом поражение печени не связано с прямым цитолитическим действием вируса [32-33].

Имеются данные, свидетельствующие об аутоиммунном компоненте поражения печени при инфекционном мононуклеозе ЭБВ этиологии [2, 34]. С.А. Хмилевская в своих работах акцентирует внимание на том, что в разгар заболевания ИМ отмечается нарастание титра аутоантител (ААТ) к тканям поражаемых органов, особенно к тканям кишечника, печени и селезёнки, определяемых микрометодом РПГА (step-test) со стандартным эритроцитарнымдиагностиком. Нарастание ААТ к печени более характерно для детей старшей возрастной группы (старше 7 лет). Выявляется корреляция между клинико-лабораторными признаками гепатоцеллюлярного поражения и выраженностью аутоиммунных процессов в отношении тканей печени. При этом реактивация инфекции характеризуется большей напряженностью и продолжительностью сенсibilизации к тканям печени [34].

В своём обзоре научных исследований А.В. Смирнов отмечают, что аутоиммунный механизм поражения печени у пациентов с инфекционным мононуклеозом может быть обусловлен образованием аутоантител к ферменту супероксиддисмутазе [35]. Супероксиддисмутаза – это один из основных ферментов антиоксидантной системы, катализирующий реакцию превращения двух супероксидных радикалов в менее токсичные вещества (водород и кислород). При инфекционном мононуклеозе ЭБВ этиологии у пациентов обнаруживаются ААТ к данному ферменту, нейтрализующие его антиоксидантное действие. Как следствие, гепатоциты разрушаются под действием свободных радикалов, участвующих в перекисном окислении липидов [35].

Итак, у пациентов с острыми ЭБВ-инфекциями обнаруживаются аутоантитела против супероксиддисмутазы, которые способны ингибировать активность данного фермента. В исследованиях Н. Dalpke для выяснения происхождения данных аутоантител была синтезирована в виде перекрывающихся фрагментов вся последовательность супероксиддисмутазы марганца MnSOD. При добавлении к данным фрагментам сыворотки пациентов с острыми ЭБВ-инфекциями, доказана реактивность сыворотки к некоторым частям MnSOD. Так, сыворотки реагировали с пептидами p(no15) (аминокислоты 47-61) и p(no30) (аминокислоты 122-136), лежащими в важнейших частях MnSOD. Данные эпитопы p(no15) и p(no30) оказались гомологичными некоторым белкам, которые кодирует ЭБВ. В работе была показана реактивность непосредственно самих аффинно очищенных антител как к MnSOD, так и к пептиду BGLF4 (белок, синтезируемый ЭБВ), что указывает на молекулярную мимикрию, вызывающую появление аутоантител против MnSOD [36].

Таким образом, суммируя и анализируя данные литературы, можно выделить следующие отличия механизма поражения печени ВЭБ от ЦМВ: нельзя утверждать, что ВЭБ обладает прямым цитопатическим действием на гепатоциты; при ЭБВ гепатитах не всегда удаётся обнаружить вирус в гепатоцитах: в некоторых случаях CD 8+ Т-клетки и В-лимфоциты инфицированы ЭБВ, но не гепатоциты; при ЭБВ гепатите отмечаются признаки воспаления без некроза гепатоцитов.

Для ЭБВ этиологии гепатита характерно отсутствие повреждений желчных путей, в то время как для ЦМВ данный механизм является одним из основных; имеются данные, свидетельствующие об аутоиммунном компоненте поражения печени при ЭБВ этиологии гепатита.

Вышеизложенные данные позволяют предположить причину корреляции выраженности гепатита с этиологией ИМ [13]. Так, по данным Т.К. Чудаковой проявления гепатита более выражены у детей со смешанной этиологией ИМ (ЦМВ+ЭБВ) [37]. Авторы связывают это с тем, что при микст-инфекции, вероятно, сочетанное влияние вирусов, относящихся к разным подсемействам: бета (ЦМВ) и гамма (ЭБВ) приводит к реализации разнонаправленных механизмов повреждения печени, что способствует более значительным изменениям в системе защитных факторов, в том числе к продукции пораженными лимфоцитами аутоантител. Также отмечается корреляция степени поражения печени при ИМ с возрастом: проявления гепатита более выражены у детей старше 7 лет [37-38].

1. Михнева, С.А. Инфекционный мононуклеоз: характеристика проявлений эпидемического процесса / С.А. Михнева, Ю.Ю. Гришина. Е.В. Кухтевич, Ю.В. Мартынов – Текст: электронный // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – №5. – С. 61-64. <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnyy-mononukleoz-harakteristika-proyavleniy-epidemicheskogo-protssesa/viewer> (дата обращения: 12.11.2021).
2. Хмилевская, С. А. Эпштейн–Барр вирусный мононуклеоз у детей: клинико-патогенетические аспекты, критерии диагностики, тактика терапии и диспансеризации различных вариантов течения заболевания: автореф. дис. д-р мед. наук: 14.01.08 / Хмилевская Светлана Анатольевна ; СГМУ. – Саратов, 2010. – 51 с.
3. Учайкин, В. Ф. Цитомегаловирусный гепатит у детей / В.Ф. Учайкин, А.В. Смирнов, С.Б. Чуелов, И.Б. Брюсова, Ю.Н. Иванова, Г.И. Волкова, Л.М. Карпина, А.Э. Степанов, Ю.В. Аверьянова, А.Л. Россина. – Текст: электронный // Детские инфекции. – 2007. – №4. – С. 13-14. – <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitomegalovirusnyy-gepatit-u-detey/viewer> (дата обращения: 18.10.2021).
4. Учайкин, В.Ф. Герпесвирусные гепатиты у детей / В.Ф. Учайкин, А.В. Смирнов, С.Б. Чуелов, А.Л. Россина. – Текст: электронный // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т.91. – №3. – С. 136-137. – <https://cyberleninka.ru/article/n/herpesvirusnye-gepatity-u-detey/viewer> (дата обращения: 18.10.2021).
5. Mendez–Sanchez, N. Infectious mononucleosis hepatitis: a casereport / N. Mendez–Sanchez, M. Uribe // Ann. Hepatol. – 2004. – V. 3 (2). – P. 75-76.
6. Vanstape, M. Cytomegalovirus hepatitis: a histological and immunohistochemical study / M. Vanstapel, V. J. Desmet // Appl. Pathol. – 1983. –V. 1 (1). – P. 41-49
7. Tajiri, H. Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants / H. Tajiri et al. // Scand. J. Infect. Dis. – 2001. – V. 33 (10). –P. 790-793.
8. Drebbler, U. Primary infection with Epstein–Barr virus in a 77–year–old patient with B symptoms and hepatitis – a case report / H. Tajiri, Z. Gastroenterol. — 2006. – V. 44. – P. 387—390
9. Markin, R. S. Manifestations of Epstein–Barr virus–associated disorders in liver // Liver. – 1994. – V. 14 (1). – P. 1-13.
10. Балаян, М. С., Михайлов М. И. Энциклопедический словарь — вирусные гепатиты. – М.: Амипресс, 1999. – 304 с.
11. Fatal hepatic failure secondary to acute herpes simplex virus infection / J. Sevilla et al. //J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2004, Oct. – V. 26 (10). – P. 686-688.
12. Rifat Mannan Liver & intrahepatic bile ducts. Viral hepatitis. Cytomegalovirus hepatitis / Rifat Mannan. – 2016. – P. 1-2.
13. Кан, Н.Ю. Клинико-патогенетическое значение влияния Эпштейна-Барр и цитомегаловируса на систему мононуклеарных фагоцитов у детей – реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза: специальность 14.00.09 «Инфекционные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/

- Кан Нелли Юрьевна; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. – Москва, 2017. – 115 с. – Библиогр.: с. 17-21. – Текст: непосредственный
14. Баранова, И. П. Клинико-лабораторная характеристика гепатита при инфекционном мононуклеозе / И.П. Баранова, Д.Ю. Курмаева. – Текст: электронный // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – №2(22). – С. 26-28. – <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornaya-harakteristika-gepatita-pri-infektsionnom-mononukleoze/viewer> (дата обращения: 18.10.2021).
 15. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухиной. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.
 16. Fibrossing cholestatic hepatitis-like syndrome in hepatitis B virus-negative and hepatitis C virus-negative renal transplant recipients / Munoz de-Bustillo et al. // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2001. – V. 38. – P. 640-645
 17. Bale, J.F. Cytomegalovirus infections // *Semin Pediatr Neurol.* – 2012. – Sep; 19(3): 101-6.
 18. Смирнов, А.В. Современное представление о гепатитах, вызванных вирусами семейства герпеса / А.В. Смирнов, С.Б. Чуелов, А.Л. Россина. – Текст: электронный // Детские инфекции. – 2008. – №3. – С 5-13. – 2008. – <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-predstavlenie-o-gepatitah-vyzvannyh-virusami-semeystva-gerpesa/viewer> (дата обращения: 18.10.2021).
 19. Napel, H. H. Cytomegalovirus hepatitis in normal and immune compromised hosts / H. H. Ten Napel, H. J. Houthoff, T. H. The // *Liver.* – 1984. – V. 4 (3). – P. 184-194.
 20. Lurie, M. Liver findings in infantile cytomegalovirus infection: similarity to extrahepatic biliary obstruction / M. Lurie, I. Elmalach, L. Schuger, Z. Weintraub // *Histopathology.* – 1987. – V. 11 (11). – P. 1171- 1180.
 21. Takebe, N. Fatal herpes simplex hepatitis type 2 in a post-thymectomized adult / N. Takebe et al. // *Gastroenterol. Jpn.* – 1993, Apr. – V. 28 (2). – P. 304-311.
 22. Czartoski, T. Fulminant, acyclovir-resistant, herpes simplex virus type 2 hepatitis in an immunocompetent woman / T. Czartoski et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2006, Apr. — V. 44 (4). – P. 1584-1586.
 23. Yaziji, H. Gestational herpes simplex virus hepatitis / H. Yaziji et al. // *South. Med. J.* – 1997, Mar. – V. 90 (3). – P. 347-351
 24. Lakhan, S. Fatal fulminant herpes simplex hepatitis secondary to tongue piercing in an immunocompetent adult: a case report *Journal of Medical Case Reports* volume 2, Article number: 356 (2008)
 25. Negro, F. The paradox of Epstein-Barr virus-associated hepatitis / Francesco Negro. - 2006.
 26. Kimura H., Nagasaka T., Hoshino Y., Hayashi N., Tanaka N., Xu J.L., et al. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol.* 2001; 32: 757-762
 27. Arora, K. Liver & intrahepatic bile ducts. Viral hepatitis. Epstein-Barr virus hepatitis / Komal Arora. – 2012. – P. 1-2.
 28. Pelletier, L.L., Borel D.M., Romig D.A., Liu C. Disseminated intravascular coagulation and hepatic necrosis. Complications of infectious mononucleosis. *J Am Med Assoc.* 1976; 235: 1144–1146.
 29. Mendez-Sanchez, H., Uribe M. Infectious mononucleosis hepatitis: A case-report. Vol. 3. Issue 2. pages 75-76 (April - June 2004) DOI: 10.1016/S1665-2681(19)32114-3
 30. Tatsumi, E. Harada S., Kuszynski C., Volsky D., Minowada J., Purtilo D.T. Catalogue of Epstein-Barr virus (EBV) receptors in human malignant and nonmalignant hematopoietic cell lines. *Leuk Res*, 9 (1985), pp. 231-238
 31. Purtilo, D. Immunopathology of X-linked lymphoproliferative syndrome. *Immunol Today*, 4 (1983), pp. 291-297
 32. Крамарь, Л.В. Случай тяжелого эпштейна-барр вирусного гепатита с развитием печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии у ребенка 1 года / Л.В. Крамарь – Текст: электронный // Детские инфекции. – 2021. – 20(3). – С 64-66. – <https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-tyazhelogo-epshteyna-barr-virusnogo-gepatita-s-razvitiem-pechenочно-kletочноy-nedostatochnosti-i-entsefalopatii-u-rebenka/viewer> (дата обращения: 11.11.2021).
 33. Ohga S., Nomura A., Takada H. Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002; 44(3):203—215.
 34. Schaade, L. Manganese superoxide dismutase-inhibiting autoantibodies in cholestatic Epstein-Barr viral hepatitis / L. Schaade, R. Meilicke, S. Buttgen, K. Ritter // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 1998. — V. 123(49). — P. 1478—1482
 35. Canovic, P. Epstein-Barr virus hepatitis associated with icterus — a case report / P. Canovic, O. Gajovic., Z. Todorovic, Z. Mijailovic // *Med. Pregl.* — 2006. — V. 59. — P. 179—182.
 36. Alexander H Dalpke, Reiner Thomssen, Klaus Ritter. Oxidative injury to endothelial cells due to Epstein-Barr virus-induced autoantibodies against manganese superoxide dismutase. *J Med Virol.* 2003 Nov; 71(3):408-16. doi: 10.1002/jmv.10501.
 37. Чудакова, Т.К. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе у детей / Т.К. Чудакова, Е.В. Михайлова, Ю.С. Цека – Текст: непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – №4. – С.318.
 38. Шведова, Н.М. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторное основание и экономическая эффективность применения иммунокорректоров / Н.М. Шведова, Е.В. Михайлова, Ю.С. Цека, Т.К. Чудакова – Текст: непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Том 9. - №3. – с.512-517.