

Хаманова Ю.Б.

Лечение энтеровирусных менингитов у детей: текущее состояние и клинические перспективы

Кафедра детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМА
Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Khamanova Y. B.

Treatment of enteroviral meningitis in children: current status and clinical perspectives

Резюме

Современное состояние проблемы энтеровирусной инфекции (ЭВИ) обусловлено множеством серотипов, высокой способностью к мутации, широким распространением в природе, отсутствием специфических средств профилактики. Этиотропная терапия ЭВИ на сегодняшний день не имеет широкого практического применения, а у детей – отсутствует. В статье обобщены сведения о противовирусных препаратах, ингибирующих репликацию энтеровирусов, приводятся собственные данные по применению иммунотропных препаратов при энтеровирусных менингитах у детей.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, менингит, дети, терапия

Summary

Enteroviruses (EVs) are common and significant human pathogens. Currently, there is no vaccine available for most EVs except for poliovirus; furthermore, there is a lack of clinical antiviral drugs for treating EV-related infections. These shortages reveal the need to develop potent compounds for treating enteroviral infections. This article summarizes the development of drugs for EV-related infections based on molecular targets blocking various steps in the viral replication cycle and the use of immune drugs.

Key words: enteroviral infection, meningitis, children, therapy

Введение

Энтеровирусы являются значимыми патогенами для человека, в структуре нейроинфекций энтеровирусные менингиты (ЭВМ) занимают до 95% [1, 2]. Современное состояние проблемы энтеровирусной инфекции (ЭВИ) обусловлено множеством серотипов (более 90), высокой способностью к мутации, широким распространением в природе, отсутствием специфических средств профилактики. Этиотропная терапия энтеровирусных инфекций на сегодняшний день не имеет широкого практического применения, а у детей – отсутствует.

Стратегический подход для разработки противовирусных соединений ориентирован на конкретные шаги в цикле репликации энтеровирусов. Противовирусные препараты, действующие на вирусный капсид. Pleconaril (VP 63843 – 3-13,5-диметил-4-[(3-метил-5-изоксазил)пропил]-1-фенил]-5-(триф-луорометил)-1,2,4-оксадиазол) встраивается в гидрофобный участок белка капсида VP1 и нарушает репликацию и разделение EV [3, 4]. Плеконарил угнетает репликацию 50% всех клинических изолятов при концентрации $\leq 0,03$ мкм [3]. Эффективность препарата оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 607 пациентов в возрасте старше 14 лет и 20 детей раннего возраста, которым назначался плеконарил

600-1200 мг/сут. или 2,5-5,0 мг/кг/сут. у детей в течение 7 дней, выявлено сокращение длительности общемозговых симптомов [5, 6, 7, 8]. В 2002 году FDA отклонил санкцию на разрешение применения препарата плеконарил (Пиковир) компании ViroPharma для лечения острых инфекций верхних дыхательных путей, вызванных пикорнавирусами у взрослых [шт. по9]. Между тем, допускается использование плеконарила для лечения жизнеугрожающих энтеровирусных инфекций у детей [6]. Кроме того препарат эффективен в отношении носителей полиовируса у лиц с дефектами антигелообразования [10].

В 2007 году компания Schering-Plough, по лицензии ViroPharma завершила II фазу клинических испытаний назального спрея плеконарила при риновирусной инфекции, несмотря на ингибирование репликации вируса не выявлено его клинического преимущества [11].

Ингибирование вирусных протеаз. Белки 2A и 3C являются протеазами пикорнавирусов и являются важными для вирусной сборки полипротеина. Соединение AG7088 (rupintrivir) является наиболее удачным ингибитором 3C протеазы [13], так как демонстрирует противовирусный эффект в отношении пикорнавирусов в том числе CVA21, CVB3, ECHO11 и EV70 [14], но клинические разработки препарата были прерваны [15].

Противовирусные средства, угнетающие репликацию РНК. Envirgoxime снижает в два раза интитит вирус EV70 и CVA24. В серии клинических испытаний Envirgoxime выявлены побочный эффект в виде рвоты и низкая биодоступность при приеме внутрь [16, 17]. Valopicitabine оказался результативен в отношении всех трех штаммов полиовируса [18]. DTriP-22 действует как ингибитор EV71 полимеразы. DTriP-22 также показал широкий спектр противовирусной активности в отношении других пикорнавирусов [19].

Таким образом, этиотропная терапия энтеровирусных инфекций на сегодняшний день не имеет широкого практического применения, а у детей – отсутствует. В связи с этим возникает вопрос о поиске эффективных и безопасных препаратов для лечения энтеровирусного менингита у детей. Перспективной новой стратегией ингибирования вирусов является применения РНК-интерференции (RNAi). Это эволюционный механизм подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или деградации мРНК при помощи малых молекул РНК [20]. Эта группа препаратов находится в стадии экспериментальных работ.

Антивирусный эффект интерферонов (IFN) осуществляется за счет ингибирования практически любой стадии вирусного цикла, включая проникновение в клетку вирусной частицы, стабильность RNA, инициирование транскрипции, созревание, сборку и высвобождение вирусных частиц из клетки [20]. В настоящее время ряд препаратов (реаферон, реферон-ЕС-липид, реалдирон, роферон А) используют с противовирусной, иммуномодулирующей целью при острых вирусных нейроинфекциях [22, 23, 24, 25, 26, 27, 30]. Однако препараты вводятся парентерально, чаще всего в высоких дозах, при этом наблюдаются побочные эффекты (гриппоподобный синдром, снижение порога судорожной готовности и др.) и обеспечивают преимущественно антипролиферативный эффект, который может быть полезен при лечении опухолей [31, 32].

В педиатрии применяется комплексный препарат «Виферон», обладающий простым способом введения, сниженной дозой интерферона и отсутствием побочных эффектов, характерных для парентерального введения препаратов интерферона [32]. Имеются единичные публикации о применении виферона при серьезных менингитах (СМ) у детей, так Кокорева С. П. и др. проанализировав результаты применения данного препарата у 33 детей с СМ отметили, что при его назначении в первые дни заболевания совместно с базисной терапией клиническое улучшение наблюдалось уже через 1-2 суток после начала терапии, достоверно раньше отмечалось купирование головной боли, рвоты, судорог. Нормализация клеточного состава ликвора в этой группе наступала на 10-14 день, в контрольной – на 15-18 день болезни. При использовании виферона количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-клеток и уровень IgM достоверно повышались, в группе контроля к периоду клинической реконвалесценции сохранялся дисбаланс иммунной системы [34].

Другие данные, полученные в ходе аналогичного по дизайну исследования приводит Протасеня И. И.: направленность и эффективность виферона и циклоферона при энтеровирусных менингитах у детей одинаковы [36, 37]. По мнению других авторов [35, 39] отсутствует клиническая эффективность виферона при энтеровирусных менингитах у детей.

Препараты рекомбинантных интерферонов, используемых для лечения острых инфекционных процессов содержат лишь I тип интерферона (IFN α), в этой связи перспективным направлением является использование индукторов синтеза эндогенного интерферона. Применение этих препаратов способствует выработке собственных интерферонов, не обладающих антигенностью, синтез которых находится под контролем интерлейкинов и белков-репрессоров и не достигает уровня, способного оказать повреждающее действие на организм. Но наряду с этим индукторы интерферона не лишены и недостатков: в отдельных случаях их применение не сопровождается синтезом эндогенного продукта вследствие гипореактивности, относительно высокая токсичность амиксина, образование устойчивых комплексов с ДНК, невозможность преодоления гематоэнцефалического барьера ларифаном и ридостином [40, 41].

Циклоферон (метилглюкоминаакиридонатацетат) способен вызывать образование α , β , γ - интерферонов в организме. Клиническая эффективность 12,5% раствора циклоферона при гриппе составляет 60-85%, герпетической инфекции – 67-92%, вирусных гепатитах – 40-90%, менингеальной форме клещевого энцефалита – 56-75% [42]. Паниной О.А. показано, что включение циклоферона в состав комплексной терапии серьезных менингитов приводит к быстрому исчезновению клинических симптомов, стимулирует Т клеточный иммунный ответ у 20-50% пациентов, способствует повышению IFN- α и активации местных защитных реакций [43]. По данным Еремеевой И.Г. включение в комплексную терапию циклоферона в дозе 10 мг/кг*сут, но не более 250 мг/сут. при ЭВМ у детей по схеме 1,2,4,6,8,11,14-е дни терапии способствовало купированию лихорадки, цефалгии и менингеального синдрома в более короткие сроки. При анализе экономической эффективности установлено, что у пациентов на фоне циклоферона средний срок госпитализации составил $17,1 \pm 0,52$ койко-дня, а в контрольной группе – $19,7 \pm 0,73$ койко-дня ($p < 0,05$) [43].

Низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона – Амиксин, относящийся к классу флуоренов, по интенсивности и продолжительности действия проявляет лучшие качества: «выработка» позднего интерферона, время максимального ответа 10–18 часов. Пик накопления интерферона в крови (60-120 МЕ/мл) отмечается через 12-18 часов после приема, затем полностью исчезает из кровотока к 72 часам, в лейкоцитах человека индуцированный интерферон не превышает 120 МЕ/мл [40]. Абсолютная биологическая доступность амиксина при его пероральном введении составляет около 70 % [45]. При применении амиксина у детей с ЭВМ 7-12 лет в дозе 60 мг/сут. (старше 12 лет – 125 мг/сут) однократно в

течение 7 дней, затем через день в течение 5 дней показано сокращение сроков инфекционного токсикоза с 4,2 до 3,4 дней ($p < 0,05$), влияние на обще мозговые и менингеальные симптомы не значимо [46].

В условиях эксперимента показано, что при пероральном введении амиксина непропорционально снижается биологическая доступность к головному мозгу, данный факт позволяет предположить нецелесообразность перорального введения при лечении нейронфекций [45].

Анаферон(ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Россия) – принадлежит к новому классу лекарственных препаратов, созданных на основе сверхмалых доз аггител к IFN- γ человека. Одним из основных механизмов действия анаферона является регуляция эндогенных интерферонов, препарат индуцирует спонтанную и митогенстимулированную продукцию интерферонов I и II типов уже в первые сутки после начала приема [47, 48]. В более поздних исследованиях выявлены рецепторы-мишени препарата: рецептор IFN- γ , сигма-1 рецептор и альфа рецептор хемокинов 4 типа (CXCR4), показано, что анаферон детский повышает эффективность взаимодействия IFN γ со своим рецептором. Обнаружено, что препарат проявляет свойства антагониста CXCR4 рецептора хемокинов человека, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов и участвует в регуляции миграции иммунокомпетентных клеток [49]. Согласно данным вирусологического обследования больных детей, анаферон детский оказался эффективным при ОРВИ, вызванных вирусами гриппа (А, В), а также в случае микстинфекции (комбинация вируса гриппа А и аденовирусов, вирусов парагриппа и др.) [50, 51, 52, 53, 54].

Анаферондетский показал эффективность в профилактике арбовирусных нейронфекций: в основной группе не было зарегистрировано заболеваний клещевым энцефалитом, в группе сравнения – 15% детей заболели клещевым энцефалитом. При изучении интерферогенеза у детей на фоне анаферона детского установлено достоверное увеличение уровня IFN- γ с $1,6 \pm 0,05$ до $30,6 \pm 0,12$ МЕ/мл. В группе сравнения существенной динамики интерферогенеза не наблюдалось [55, 56].

Учитывая важность механизмов врожденного иммунитета для последующего ответа на инфекционные агенты был разработан препарат «Полиоксидоний» – сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксетил)-1,4-этиленпиперазиния бромид с молекулярной массой 80 кДа [57]. Полиоксидоний действует на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях [58, 59].

Положительный клинический эффект был выявлен при назначении препарата у детей с патологией лимфоглоточного кольца (интраназально в дозе 0,15 мг/кг в сутки ежедневно в течение 10 дней) [60], рецидивирующем obstructивном бронхите (в/м в дозе 0,1 мг/кг один раз в сутки с интервалом в 2-3 дня, курс – 5 инъекций) [61], atopических процессах [61]. Помимо иммуномодулирующего полиоксидоний обладает выраженным детоксицирующим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом [63].

Имеются единичные сообщения о применении других препаратов, обладающих противовирусной активностью, при ЭВМ у детей: использование препарата «Арбидол» (в возрастной дозировке 4 раза в сутки в течение 7 дней, затем в разовой дозировке – 2 раза в неделю до выписки из стационара) в составе комплексной терапии способствует сокращению неврологической симптоматики на 1,22 суток, нормализации лабораторных показателей к 7-10-му дню госпитализации, более ранней санации ликвора к $12,7 \pm 0,69$ дню госпитализации ($p < 0,05$) по сравнению с больными, получавшими только базовую терапию [64].

Таким образом, согласно обзору литературы противовирусная терапия энтеровирусных инфекций находится на стадии экспериментальных разработок. Широко применяемая иммуностропная терапия при серьезных менингитах у детей имеет многообразие мнений в отношении эффективности того или иного средства, рекомендуемых схем терапии.

Сотрудниками кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии (зав. кафедрой профессор д.м.н. Сабитов А.У.) совместно с врачами детского нейронфекционного отделения (зав. отделением Павленко Т.П) МАУ «ГКБ № 40» и Клинико-диагностического центра (гл. врач профессор д.м.н. Бейкин Я.Б.) был сравнен базисный способ лечения энтеровирусных менингитов с комплексной терапией, включавшей иммуностропные препараты, у детей старше трех лет. Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись результаты клинических наблюдений и оценка показателей системного иммунитета. Базисная терапия ЭВИ менингитов включала назначение дегидратации, вазоактивных препаратов, комплекс витаминов группы В. В соответствии с применяемой иммуномодулирующей терапией пациенты были рандомизированы по группам лечения. Детям в первой группе ($n=35$) назначался Амиксин (таблетка 60 мг.), по схеме 2 дня подряд, затем через день; во второй группе ($n=60$) – Анаферон детский в течение 7 дней ежедневно перорально по 1 таблетке три раза в день. В третьей группе ($n=20$) назначался Полиоксидоний (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3 мг), 2 дня подряд, затем через день, курс - 5 инъекций; в четвертой группе ($n=60$) – Циклоферон (раствор для инъекций 12,5%, 250 мг внутримышечно), по схеме: 2 дня подряд, затем через день, курс - 5 инъекций, в пятой группе ($n=39$) – Виферон, ректальные суппозитории 150000 МЕ у детей до семи лет и старше семи лет – 500000 МЕ два раза в сутки, 10 дней. В контрольной (шестой) группе ($n=60$) дети получали соответствующую стандартную терапию.

В контрольной группе санация ликвора на фоне базовой терапии наблюдалась у 57 % детей, длительная санация ликвора наблюдалась у 43 %, из них у половины плеоцитоз превышал $30 \times 10^6/л$. Включение иммуномодуляторов в лечение ЭВМ у детей позволило добиться санации ликвора у 62-87 % пациентов, медиана плеоцитоза составила $13 \times 10^6/л$ по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$ (рисунок 1).

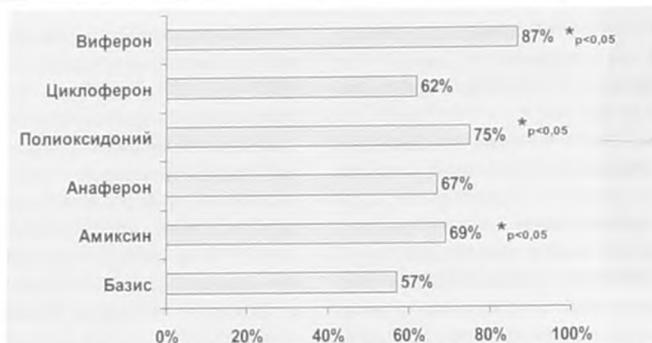


Рисунок 1. Частота санации ликвора у больных ЭВМ на фоне базисной и комплексной терапии

Таблица 1. Оценка эффективности применения иммуномодулирующих препаратов при менингеальной форме ЭВИ у детей ранговым методом

Показатель	Базисная терапия (БТ), n=60	Амиксин + БТ, n=35	Анаферон + БТ, n=60	Полиоксидоний + БТ, n=20	Циклоферон + БТ, n=60	Виферон + БТ, n=39
Клиническая эффективность	6	2,5	1	4	2,5	5
Частота санации ликвора	6	3	4	2	5	1
Динамика показателей врожденного иммунитета от исходного уровня	1,5	3	1,5	4,5	6	4,5
Динамика показателей адаптивного иммунитета от исходного уровня	6	4	3	2	1	5
Достижение нормативных показателей врожденного иммунитета	5	5	1	5	2,5	2,5
Достижение нормативных показателей адаптивного иммунитета	6	5	1,5	1,5	3	4
Сумма рангов	30,5	22,5	12	19	20	22

Для сравнения эффективности всех изученных иммуномодулирующих препаратов применена ранговая оценка динамики клинических, ликворологических и иммунологических параметров. Использовался рейтинговый алгоритм и определялись ранги показателей, наибольшие изменения в позитивную сторону изменяются 1 рангом, затем 2 и т. д. Минимальная сумма рангов характеризует максимальный эффект воздействия. Итоги соответствующих расчетов представлены в таблице 1.

У детей при менингеальной форме ЭВИ максимальный положительный клинический эффект наблюдается у анаферона, затем порядке убывания: амиксин = циклоферон >полиоксидоний>виферон> базисная терапия. Воздействие разных препаратов на врожденное звено иммунитета – анаферон>виферон>амиксин> циклоферон > базисная терапия >полиоксидоний. Более высокие

ранги в данном случае у полиоксидония и циклоферона преимущественно за счет низкой динамики показателей фагоцитарного звена. Влияние этих же схем лечения на адаптивное звено иммунитета более выраженное: полиоксидоний > циклоферон >анаферон>виферон = амиксин > базовая терапия.

Таким образом, обосновано преимущество комплексного лечения энтеровирусных менингитов с использованием иммуномодуляторов перед применением только базисной терапии. Суммарный эффект наиболее выражен у анаферона, затем в порядке убывания – у полиоксидония > циклоферона >виферона>амиксина> базисная терапия. Применение иммуномодуляторов составе комплексной терапии энтеровирусных менингитов рационально и оправдано, что позволяет рекомендовать их к практическому применению. ■

Хаманова Ю.Б., к.м.н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; Адрес для переписки - 620049, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д.189 Телефон: (343)266-95-37. E-mail: hamanub@gmail.com

Литература:

1. Logan SAE, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ*. 2008;336(7634):36-40.
2. Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol*. 2000;20(3):277-292.
3. Pevear Daniel C., Tull Tina M., Seipel Martin E., Groarke James M. Activity of Pleconaril against Enteroviruses Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999;43:2109-2115.
4. Hayden Frederick G., Herrington Darrell T., Coats Teresa L., et al. Efficacy and Safety of Oral Pleconaril for Treatment of Colds Due to Picornaviruses in Adults: Results of 2 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36:1523-1532.
5. Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, Levin MJ, Rotbart HA. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin. Infect. Dis*. 1995;20(5):1201-1206.
6. Rotbart HA, Webster AD. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin. Infect. Dis*. 2001;32(2):228-235.
7. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2003;22(4):335-341.
8. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, James LP, et al. Single-Dose Pharmacokinetics of a Pleconaril (VP63843) Oral Solution in Children and Adolescents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(3):634-638.
9. FDA признало непригодным плеконарил для лечения простудных заболеваний [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=398> (дата обращения 15.02.2012).
10. Buttinelli G, Donati V, Fiore S, et al. Nucleotide variation in Sabin type 2 poliovirus from an immunodeficient patient with poliomyelitis. *J Gen Virol*. 2003;84:1215-21.
11. Shih S-R, Chen S-J, Hakimelahi GH, Liu H-J, Tseng C-T, Shia K-S. Selective human enterovirus and rhinovirus inhibitors: An overview of capsid-binding and protease-inhibiting molecules. *MedResRev*. 2004;24(4):449-474.
12. Andries K, Dewindt B, Snoeks J, et al. In vitro activity of pirodavir (R 77975), a substituted phenoxy-pyridazinamine with broad-spectrum antipicornaviral activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1992;36(1):100-107.
13. Dragovich PS, Webber SE, Babine RE, et al. Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Irreversible Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors. 2. Peptide Structure Activity Studies. *J. Med. Chem*. 1998;41(15):2819-2834.
14. Binford SL, Maldonado F, Brothers MA, et al. Conservation of Amino Acids in Human Rhinovirus 3C Protease Correlates with Broad-Spectrum Antiviral Activity of Rupintrivir, a Novel Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2005;49(2):619-626.
15. De Palma AM, Vliegen I, De Clercq E, Neyts J. Selective inhibitors of picornavirus replication. *MedResRev*. 2008;28(6):823-884.
16. Shimizu H, Agoh M, Agoh Y, et al. Mutations in the 2C Region of Poliovirus Responsible for Altered Sensitivity to Benzimidazole Derivatives. *J Virol*. 2000;74(9):4146-4154.
17. Levandowski RA, Pachucki CT, Rubenis M, Jackson GG. Topical Enviroxime Against Rhinovirus Infection. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1982;22(6):1004-1007.
18. De Palma AM. Potential Use of Antiviral Agents in Polio Eradication. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(4):545-551.
19. Chen T-C, Chang H-Y, Lin P-F, et al. Novel antiviral agent DTriP-22 targets RNA-dependent RNA polymerase of enterovirus 71. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009;53(7):2740-2747.
20. Schunhofer-Merl S, Wessely R. RNA interference to treat enteroviral disease: current status and clinical perspectives. *Curr. Mol. Med*. 2010;10(6):550-564.
21. Taylor JL, Grossberg SE. Recent advances in interferon research: molecular mechanisms of regulation, action, and virus circumvention. *Virus Research* 1990;15:1-26.
22. Кожарская Г.В. Клинико-иммунологические критерии диагностики и лечения Коксаки В и ЕСНО-вирусных менингитов у детей : дис. канд. мед.наук. Екатеринбург, 1998; 1-131.
23. Frolov AF, Trinus EK, Muravskaja LV, et al. The therapeutic efficacy of reaferon in meningoencephalitis. *Lik. Sprava*. 1993;(5-6):95-98.
24. Rudenko AA, Muravskaja LV, Trinus EK, et al. Laferon in the treatment of meningoencephalitis. *Lik. Sprava*. 1995;(3-4):109-112.
25. Trinus EK, Frolov AF, Muravskaja LV, et al. Highly active interferon in the combined treatment of patients with meningoencephalitis. *Vrach Delo*. 1990;(1):112-114.
26. Leyssen P, Drosten C, Paning M, et al. Interferons, interferon inducers, and interferon-ribavirin in treatment of flavivirus-induced encephalitis in mice. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003;47(2):777-782.
27. De Clercq E. Interferon: ten stories in one. A short review of some of the highlights in the history of an almost quinquagenarian. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2005;52(3-4):273-289.
28. Thurner B, Spangenberg P, Kleines M, Blaum M, Scheithauer S, Hduisler M. Continuous intrathecal interferon alpha application in subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2007;26(9):863.
29. Gould EA, Solomon T, Mackenzie JS. Does antiviral therapy have a role in the control of Japanese encephalitis? *Antiviral Res*. 2008;78(1):140-149.
30. Soysal A, Dogan P, Yuksel B, Dayan C, Arpacı B. Encephalitis during interferon beta-1a treatment in a child with optic neuritis. *Neurology*. 2010;74(5):435-436.
31. Gutterman JU. Cytokine therapeutics: lessons from interferon alpha. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(4):1198-1205.
32. Воронцова А.Л. Использование интерферона в комплексной терапии онко- и других заболеваний. Лаферон. // Сб. методические основы применения реферона-человеческого интерферона альфа-2р-белка. Кольцово; 1993.
33. Малиновская В.В. Виферон – новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат. Лечащий врач 1998;1:34-37.
34. Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П., Панина О.А. Опыт применения цитокинов в лечении серозных менингитов у детей. *Детские инфекции* 2005;4(1):57-61.

35. Куприна Н.П., Панина О.А. Терапия серозного менингита у детей с применением циклоферона. Врач 2007;5: 36-40.
36. Протасеня, И. И. Оценка эффективности циклоферона в комплексной терапии энтеровирусного менингита у детей. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2008;12: 28-29.
37. Протасеня И. И., Молочный В. П., Константинов С. В. и др. Клинические особенности и опыт применения интерферона альфа2Б в терапии энтеровирусного менингита у детей. Современные факторы формирования, методы оценки и прогнозирования общественного здоровья на территории Дальневосточного региона: материалы научно-практической конференции с международным участием. Хабаровск 2008; С. 439-442.
38. Хохлова З.А., Гилева Р.А., Четет Ю.С. Серозный менингит у детей, влияние виферона на клинические проявления заболевания. Журнал инфектологии 2010;2(3):173-174.
39. Ковширина Ю.В., Помогаева А.П., Гриднева Р.К., Ермошкина А.А. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии у детей в эпидемиологический сезон 2008 года. Актуальные проблемы инфекционной патологии: Материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета; 2009 г., 18-19 ноября; Томск Томск 2009. С.74
40. Ершов Ф.И. Состояние системы интерферона в норме и при патологии. М: Медицина; 1996.
41. Ершов Ф.И. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций. В: Рациональная антимикробная химиотерапия. М: Медицина; 2003. 195 -201.
42. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия: Руководство для врачей. М.: СПб., 1998.
43. Панина О. А. Клинико-иммунологическое значение интерферонотерапии в лечении серозных менингитов у детей: дис. канд. мед.наук. Москва, 2005; 1-163.
44. Михайлова Е.В., Еремеева И.Г. Патогенетическая терапия асептических менингитов у детей. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии 2007;1:49-52.
45. Сумрий С.К. Экспериментальная фармакокинетика амиксина. : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Одесса 2005;1-25.
46. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Этиотропная терапия серозных энтеровирусных менингитов у детей. Современные технологии в медицине 2011;4:169-172.
47. Marteushev A.V., Sherstoboev E. Yu., Pashinskiy V.G., Sergeeva S.A., Epstein O.I. Anti-cytokine antibodies in ultralow doses (ULD) regulate cytokine expression: experimental and clinical aspects. Journal of Interferon and Cytokine Re-search 2002;22(Suppl.1): 122.
48. Тарасов С. А., Качанова М. В., Горбунов Е. А. и др. Анаферон – эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний. Вестник международной академии наук(русская секция) 2010;1: 23-27.
49. Тарасов С. А. Экспериментальная фармакология анаферонадетского: спектр противовирусной активности и механизмы действия. : автореф. дис. ... канд. мед. наук.Томск, 2012; 1-22.
50. Мартюшев-Поклад А.В., Дугина Ю.Л., Кудин М.В. и др. Перспективы исследования клинической эффективности анаферона детского при вирусных инфекциях. Поликлиника 2005;2:58-59.
51. Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Образцова Е.В. и др. Новое в профилактике и терапии гриппа и ОРВИ у детей. Леч. врач. 2003; 2: 75-76
52. Перевощикова Н.К., Басманова Е.Д., Казанская Т.В. Анаферондетский в программе реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоглоточного кольца. Педиатрия 2006;6:65-69.
53. Фомин В.В., Удилова Е.Е., Бейкин Я.Б. и др. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей. Детские инфекции 2006;3:23-26.
54. Чуйкова К.И., Журавлева Л.А. Эффективность лечения инфекционного мононуклеоза Анафероном детским. Детские инфекции 2006;3:66-69.
55. Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Аксенов О.А. и др. Новый подход к профилактике клещевого энцефалита у детей. Инфекционные болезни 2005;3(4):61-64.
56. Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Иванова Г.П. и др. Современные возможности экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей. Педиатрическая фармакология 2007;4(1):23-26.
57. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С., Атауллаханов Р.И., Хаитов Р.М., Петров Р.В. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью. Российская Федерация патент у 2073031. 1997 февраль 10.
58. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. Цитокины и воспаление 2004; 3:41-47.
59. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний: механизмы действия и клиническое применение. Медицинская иммунология 2000;2(3):271-278.
60. Мангушев А. Р. Эффективность и безопасность препарата полиоксидоний в комплексном лечении детей с хроническим аденоидитом. Российская ринология 2007;3:27-32.
61. Ширшев С.В., Лопатина В.А. Изменения некоторых показателей иммунного статуса и уровня кортизола при рецидивирующем obstructивном бронхите у детей. Иммунокоррекция полиоксидонием. Медицинская иммунология 2003; 5(5-6): 555-562.
62. Казначеева Л.Ф., Галева Е.А., Молокова А.В. И др. Применение полиоксидония в комплексной терапии atopического дерматита у детей. - Режим доступа: <http://www.polyoxidonium.ru/articles/ped/04.htm> (дата обращения 12.02.2012).
63. Пинегин Б.В. Некрасов А.В. Полиоксидоний: новые данные о клиническом применении. Аллергология и иммунология 2006; 3:434.
64. Михайлова Е.В., Еремеева И.Г., Штейнберг А.В. Клинико-экономическое обоснование использования противовирусных препаратов в комплексной терапии нейроинфекций у детей. Профилактическая и клиническая медицина 2008;1:122-125.