

## Эффективность препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста

*Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко, Г.Ф. Железникова, Е.А. Мурина*

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург; ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург; ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ

## Efficacy of VIFERON® in the combination therapy of viral encephalitis in infants

*N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, E.Yu. Skripchenko, G.F. Zeleznikova, E.A. Murina*

Research Institute of Childhood Infections, Federal Biomedical Agency, Saint Petersburg;  
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Представлена клинико-этиологическая характеристика вирусных энцефалитов у 103 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет и результаты сравнительного исследования эффективности включения рекомбинантного интерферона- $\alpha$ -2b (ВИФЕРОН®) в форме ректальных суппозиторий в комплексную терапию заболевания. Схема и продолжительность назначения препарата ВИФЕРОН® в исследовании определялась характером течения энцефалита. При остром течении препарат назначался 14 дней ежедневно 2 раза в сутки, при затяжном и хроническом — 14 дней ежедневно 2 раза в сутки, затем 3 раза в неделю на протяжении 1 или 3 мес соответственно. Установлено, что назначение препарата ВИФЕРОН® при вирусном энцефалите позволяет ускорить процессы саногенеза и уменьшить продолжительность нарастания и сохранения основных вне- и церебральных и церебральных симптомов, длительность санации ликвора и вiremии. Применение препарата ВИФЕРОН® приводит к улучшению исходов заболевания, предотвращает развитие летальных исходов, снижает частоту вегетативного состояния с 8 до 1,8%, увеличивает частоту выздоровления без дефицитов с 22 до 51% и снижает в 2,1 раза частоту формирования кистозно-глиозных изменений в головном мозге. Установлена более медленная санация цереброспинальной жидкости и большая длительность вiremии при хроническом и затяжном течении вирусного энцефалита у детей, что определяет необходимость более длительного применения препарата ВИФЕРОН®. Включение рекомбинантного интерферона- $\alpha$ -2b с антиоксидантами в терапию вирусного энцефалита у детей раннего возраста обеспечивает достоверное более высокое содержание интерферона- $\alpha$  в сыворотке крови и помогает сохранить резервные возможности к его продукции, обеспечив быстрое выздоровление. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности включения в терапию препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные при вирусных энцефалитах у детей раннего возраста.

*Ключевые слова:* дети, ранний возраст, вирусные энцефалиты, терапия, интерферон, ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные.

The paper provides the clinical and etiological characteristics of viral encephalitis in 103 children aged 1 month to 3 years and the results of a comparative study of the efficiency of recombinant interferon- $\alpha$  2b (VIFERON®) as rectal suppositories incorporated into the combination therapy of the disease. The VIFERON® regimen and duration in the study were determined by the pattern of encephalitis. In the acute course of the latter, VIFERON® was given twice daily for 14 days; in its protracted or chronic course, the drug was used twice daily for 14 days, then thrice daily for 1 and 3 months, respectively. The administration of VIFERON® in viral encephalitis was established to accelerate sanogenetic processes and to reduce the time of progression and preservation of major extracerebral and cerebral symptoms and the length of sanitization of cerebrospinal fluid (CSF) and viremia. The use of VIFERON® resulted in better disease outcomes, prevented deaths, decreased the rate of an autonomic state from 8 to 1,8%, increased recovery rates without defects from 22 to 51%, and reduced the rate of cystic and gliotic changes in the brain by 2,1 times. Slower CSF sanitization and longer viremia were ascertained in children with chronic and protracted viral encephalitis, which necessitated the longer administration of VIFERON®. Incorporation of recombinant interferon- $\alpha$  2b into the therapy of viral encephalitis in infants ensures higher serum concentrations of interferon- $\alpha$  and helps keep compensatory capacities for its production, leading to the promptest recovery. The findings suggest that the incorporation of VIFERON® as rectal suppositories into the therapy of viral encephalitis is effective and safe in infants.

*Key words:* infants, infancy, viral encephalitis, therapy, interferon, VIFERON®, rectal suppositories.

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 1:77–88

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Наталья Викторовна — засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НИИ детских инфекций, зав. каф. инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета  
Иванова Галина Петровна — д.м.н., в.н.с., рук. отдела интенсивной терапии неотложных состояний НИИ детских инфекций, асс. той же каф.  
Железникова Галина Федоровна — д.м.н., проф., ст.н.с. отдела клинической лабораторной диагностики НИИ детских инфекций  
Мурина Елена Александровна — д.б.н., в.н.с., рук. отдела вирусологии

**В**ирусные энцефалиты у детей являются одними из наиболее тяжелых нейроинфекционных заболеваний по частоте и выраженности последствий

и молекулярно-биологических методов исследования того же учреждения 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9  
Скрипченко Елена Юрьевна — к.м.н., асс. каф. психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-невролог городского центра рассеянного склероза Городской клинической больницы №31  
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

в виде летальных исходов и неврологических дефицитов, служащих причиной инвалидизации и социальной дезадаптации реконвалесцентов [1–11]. По данным ВОЗ, заболеваемость вирусными энцефалитами составляет 7–9 на 100 000 населения, а на детский возраст приходится до 76% всех случаев заболевания. Наибольшая частота и тяжесть остаточных неврологических дефицитов при вирусных энцефалитах наблюдаются у детей раннего возраста. Причинами частых неблагоприятных исходов являются как морфологические особенности головного мозга детей первых месяцев — лет жизни, характеризующегося гидрофильностью и склонностью к быстрому развитию некрозов, так и незрелость иммунной системы, определяющей высокий риск генерализации инфекции в структурах головного мозга, а также в других органах и системах [12]. Другой причиной тяжести, высокой частоты резидуального неврологического дефицита, а также хронического течения при указанных заболеваниях у детей раннего возраста, служит развитие энцефалитов в результате внутриутробного инфицирования с последующей манифестацией в постнатальном периоде [13–15].

Важное значение в течении и исходах имеет этиотропная терапия, расширение спектра которой при энцефалитах связано с использованием различных противовирусных препаратов: ациклических нуклеозидов (ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, рибавирин), блокаторов ДНК-полимеразы и обратной транскриптазы (фоскарнет) и ионного канала белка М2 (ремантадин), ингибитора нейраминидаз (озельтамивир) и ингибиторов пенетрации вируса в клетки (плеконарил) и ряд других [16–20]. Однако даже применение современных противовирусных препаратов не гарантирует успех терапии, что может быть связано с участием в поражении нервной системы резистентных, высоковирулентных и мутантных штаммов вирусов [21, 22]. Ограниченность воздействия большинства противовирусных препаратов одним из механизмов патогенеза, основным из которых является подавление репликации инфекционного агента, также может служить причиной недостаточной их эффективности, поскольку при хронических инфекциях клиническая картина может быть обусловлена как репликацией, так и внутриклеточной персистенцией вирусов [23].

Кроме того, для детей раннего возраста представляют определенную сложность применение некоторых противовирусных препаратов ввиду возможности развития побочных эффектов и токсического воздействия, особенно, при пролонгированном назначении в течение 3–4 нед и более [24, 25]. Известно, что для потенцирования противовирусного действия при многих острых и хронических инфекциях используются схемы одновременного назначения двух или нескольких препаратов, обладающих раз-

личными механизмами воздействия. Так, широко известны алгоритмы лечения вирусного гепатита С препаратами рибавирина и рекомбинантного интерферона-альфа. Комбинация инъекционных форм интерферона-альфа с ациклическими нуклеозидами показала свою эффективность в терапии вирусных энцефалитов, в том числе клещевого энцефалита и лейкоэнцефалитов различной этиологии у детей старшей возрастной группы [26–28]. Сочетание нескольких противовирусных препаратов одновременно с различными механизмами воздействия используется и в лечении ВИЧ-инфекции [29]. Сказанное позволяет предположить, что комбинированная терапия, с применением двух препаратов, оказывающих разнонаправленное противовирусное действие, будет эффективной в лечении вирусных энцефалитов у детей раннего возраста.

Препарат ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные содержит человеческий рекомбинантный интерферон-альфа-2b, а также витамин Е (альфа-токоферола ацетат) и витамин С (аскорбиновую кислоту). Интерфероны-альфа дают как иммуномодулирующий, так и прямой противовирусный эффект, участвуя в подавлении репликации различных вирусов путем блокирования вирусных синтетаз, протеаз. Иммуномодулирующее действие интерферона-альфа-2b реализуется путем усиления активности клеток естественных киллеров (НК-клеток), Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и нормализации уровня IgE. Известно, что повреждение клеточных мембран, наблюдаемое в ходе развития инфекционного процесса, является причиной снижения противовирусной активности интерферонов, а также определяет гибель нейрональных, глиальных, иммунокомпетентных и других клеток, что приводит к некрозу ткани мозга и вторичному иммунодефициту. Токоферола ацетат и аскорбиновая кислота, входящие в состав препарата ВИФЕРОН<sup>®</sup>, оказывают стабилизирующее воздействие на клеточные мембраны, это позволяет увеличить противовирусную активность рекомбинантного интерферона-альфа-2b в 10–14 раз, а также препятствовать массовой гибели клеток центральной нервной и иммунной систем. В литературе имеются данные, подтверждающие эффективность препарата ВИФЕРОН<sup>®</sup> при гепатитах, гриппе, урогенитальных и респираторных инфекциях, дисбиозе кишечника, ювенильном ревматоидном артрите и других заболеваниях, в том числе развивающихся в перинатальном периоде [30–35]. Все сказанное является основанием для оценки эффективности включения препарата виферон в комплексное лечение вирусных энцефалитов у детей раннего возраста.

**Цель исследования:** оценить клинико-лабораторную эффективность препарата ВИФЕРОН<sup>®</sup> в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в клинике НИИ детских инфекций находились 103 пациента с вирусными энцефалитами. Возраст детей — от 1 мес до 3 лет, в том числе детей 26 (25,2%) в возрасте до 1 года; 44 (42,7%) — в возрасте от 1 до 2 лет; 33 (32,1%) — в возрасте от 2 до 3 лет. Клинико-неврологическое обследование проводилось во время пребывания в стационаре, и в течение 1 года осуществлялось амбулаторное наблюдение в поликлинике института с осмотром через 1, 6 и 12 мес после выписки из стационара.

Больным проводилось вирусологическое обследование цереброспинальной жидкости до лечения и на 15-е сутки от начала терапии, а также по показаниям (в случаях отсутствия санации и/или сохранения положительных результатов молекулярно-генетической диагностики при предыдущем исследовании) на 21-е и 28–30-е сутки. Вирусологическое исследование крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) осуществляли при поступлении, на 15-е, 21-е, 45–46-е и 105–106-е сутки. Вирусологическое исследование включало определение титров специфических антител IgM и IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением авидности и количественной оценкой титра, а также методом ПЦР в реальном масштабе времени на вирусы простого герпеса типов 1/2, цитомегаловирус, вирус герпеса типа 6, вирус Эпштейна–Барр, варицелла-зостер, вирус клещевого энцефалита, вирус краснухи, энтеровирусы. Методом ПЦР вирусы определялись как в крови, так и в цереброспинальной жидкости. Оценка продукции антител проводилась с целью уточнения динамики иммунного ответа на инфекции и выявления лабораторных показателей её реактивации. Для проведения ИФА использовались тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» Новосибирск, для ПЦР — ООО «AmpliSens» производства ООО «ИнтерЛабСервис» Москва. Интерфероновый статус включал определение интерферонов-альфа и -гамма типов в сыворотке крови методом ИФА (производитель тест-систем — ООО «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Также определялась спонтанная и индуцированная продукция интерферонов-альфа и -гамма в культуре клеток *in vitro*. В качестве индуктора интерферонов применялся вирус болезни Ньюкасла. Исследования проводились до лечения, на 15 и 45–46-е сутки от начала терапии.

Для определения локализации и площади поражения головного мозга в течение 2 сут от момента госпитализации больным выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на сверхпроводящем магнитном томографе «Signa» 1,5 Т фирмы General Electric. Программа лучевого обследования включала импульсные последовательности (ИП): SE ИП (T1-ВИ, T2-ВИ), FLAIR-ИП. В по-

следующем МРТ проводилась через 3 и 12 мес.

Препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные назначался детям основной группы (53 ребенка) с момента установления диагноза вирусного энцефалита в разовой дозе: 150 000 МЕ — в возрасте до 6 мес, 500 000 МЕ — с 6 мес до 3 лет по 2 раза в сутки ректально в течение 14 дней ежедневно при остром течении. При затяжном и хроническом течении заболевания после 14 дней ежедневного назначения препарата его введение продолжалось 3 раза в неделю на протяжении 1 мес (при затяжном течении) или 3 мес (при хроническом течении). Группу сравнения составили 50 детей с вирусными энцефалитами, сопоставимых по полу, возрасту, течению и этиологии заболевания, получавших противовирусную терапию без препарата ВИФЕРОН®. Формирование групп наблюдения осуществлялось методом случайной выборки по мере поступления в стационар и постановки диагноза энцефалита.

Все больные получали противовирусные препараты в зависимости от этиологии заболевания. Для лечения энцефалитов, вызванных ДНК-содержащими вирусами герпетической группы (вирус простого герпеса типов 1/2, варицелла-зостер, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса типа 6), использовали следующие противовирусные препараты: ацикловир внутривенно в дозе 30–45 мг/кг в сут в три введения, ганцикловир внутривенно в дозе 10 мг/кг в сут в два введения, фамвир внутрь 8–10 мг/кг в сут 1–2 раза в день, а для лечения клещевого энцефалита, краснухи, энтеровирусной инфекции — рибавирин внутрь 10 мг/кг в сут. Продолжительность лечения составила 14 сут. Параллельно больным назначалась стандартная патогенетическая и симптоматическая терапия разнонаправленного действия (жаропонижающие и дегидратационные средства, антиконвульсанты и осмодиуретики). Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007, Stat Soft Statistica 6,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в этиологии энцефалитов у пациентов основной группы и группы сравнения (всего 103 ребенка) преобладают вирусы семейства *Herpesviridae* (1–6 типов), выявленные у 74 (71,8%) детей, по сравнению с энтеровирусами, обнаруженными у 23 (22,3%) больных, вирусом краснухи — у 4 (3,9%) и вирусом клещевого энцефалита — у 2 (1,9%). Отличительной особенностью вирусов герпеса было наличие микстовых вариантов с одновременным выявлением 2 или 3 вирусных агентов в половине случаев и доминированием одного из вирусов по результатам исследования цереброспинальной жидкости, тогда как другие вирусы рассматривались как сопутствующие, реактивация которых наблюдалась на фоне основной инфекции.

Среди энцефалитов герпесвирусной этиологии наиболее часто диагностировались энцефалиты, вызванные вирусом варицелла-зостер, — у 30 детей (41,5%), затем энцефалиты, вызванные цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса типа 1 или 2.

В ходе исследования в зависимости от длительности неврологической симптоматики на момент госпитализации в клинику института было диагностировано острое, затяжное и хроническое течение. Острое течение (у 63% детей) устанавливалось в случаях длительности заболевания до начала терапии не более 10 сут (в среднем  $3,0 \pm 1,2$  сут). Затяжное течение характеризовалось постепенным нарастанием неврологической, общемозговой симптоматики в среднем на протяжении  $13 \pm 2,9$  сут, что явилось причиной поздней постановки диагноза. При хроническом течении длительность очаговой симптоматики в виде симптоматической эпилепсии, задержки психомоторного развития до госпитализации составила в среднем  $3,5 \pm 1,3$  мес. Во всех случаях причиной развития хронического течения вирусного энцефалита была врожденная инфекция с поражением ЦНС. Учитывая постепенность развития симптомов, отсутствие общеинфекционных проявлений, больные с хроническим течением вирусного энцефалита до госпитализации в клинику института наблюдались не с инфекционными диагнозами. Всем пациентам с хроническим течением энцефалита при установлении диагноза проводился дифференциальный диагноз с наследственными нейродегенеративными, в том числе метаболическими заболеваниями. Клиническая картина вирусного энцефалита определялась этиологией, характером течения, а также локализацией очаговых изменений в веществе головного мозга. Так, при энцефалитах, вызванных вирусами варицелла-зостер, простого герпеса, энтеровирусами, в 67–70% случаев наблюдалось острое течение, тогда как для энцефалитов, обусловленных вирусами цитомегалии и герпеса типа 6, в  $\frac{2}{3}$  случаев имело место затяжное и хроническое течение, а энцефалиты, вызванные вирусом краснухи, во всех случаях являлись врожденными.

При остром течении в 90,7% случаев наблюдался выраженный общеинфекционный синдром с фебрильной лихорадкой и симптомами интоксикации. Также были характерны общемозговой и менингеальный синдромы, а в 46,1% случаев отмечалось развитие отека головного мозга с нарушением сознания до уровня сопора-комы. Судороги встречались в 43% случаев, пирамидные и мозжечковые расстройства — в 52,3%, нарушения функции краниальных нервов (парезы зрения, паретическое косоглазие, бульбарные симптомы) — в 16,9%. Глазодвигательная симптоматика и парезы преобладали при энтеровирусной этиологии заболевания, мозжечковые симптомы — при энцефалитах, вызванных вирусом варицелла-зостер, нарушения сознания — при энцефалитах,

обусловленных вирусами простого герпеса типов 1/2 и энтеровирусами, судорожный синдром встречался с одинаковой частотой при герпесвирусной и другой этиологии. У 95,4% больных с острым течением определялись воспалительные изменения cerebroспинальной жидкости в виде увеличения плеоцитоза ( $107 \pm 22 \cdot 10^6/\text{л}$ ), тогда как содержание общего белка находилось в пределах нормальных значений.

В отличие от острого течения при затяжном течении вирусного энцефалита общеинфекционная симптоматика при первых симптомах заболевания отсутствовала или имела субфебрильный характер, наблюдались парезы, мозжечковые или глазодвигательные нарушения, явления отека головного мозга, эпилептического статуса возникали чаще на 7–10-й день заболевания в  $\frac{1}{2}$  случаев. При затяжном течении синдром менингита и повышение плеоцитоза в cerebroспинальной жидкости встречались в 78,9% случаев и отмечалось умеренное повышение содержания общего белка в ликворе в среднем до  $0,85 \pm 0,13$  г/л.

При хроническом течении вирусного энцефалита отмечалась постепенность развития неврологических симптомов с доминированием сонливости, отставания формирования навыков психомоторного развития, угнетения физиологических рефлексов, нарушений мышечного тонуса. В  $\frac{1}{2}$  случаев наблюдались эпилептические пароксизмы в виде сложных или простых парциальных приступов. В 83,3% случаев содержание клеток и белка в cerebroспинальной жидкости оставалось в пределах нормальных значений. Внеcereбральная симптоматика наблюдалась у 73,7% детей и имела место как при остром и затяжном, так и при хроническом течении. Однако для острого и затяжного течения энцефалита наиболее частыми были катаральные симптомы в виде фарингита — в 84,6–73,7% случаев и экзантемы (везикулезного, пятнисто-папулезного, а в отдельных случаях и геморрагического характера), нередко в сочетании с энантемами — в 46,1–52,6% случаев, соответственно, реже наблюдались симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (энтерит) и лимфадениты. Тогда как у  $\frac{1}{2}$  детей с хроническим течением энцефалита наблюдалось поражение внутренних органов (печени, легких) с развитием хронических пневмоний, гепатитов. В 15% случаев отмечались нарушения зрительного и/или слухового анализаторов в виде нейросенсорной тугоухости, атрофии зрительных нервов, катаракты. У 15,7% пациентов с хроническим течением заболевания имели место пороки развития мозга (структур задней черепной ямки, мозолистого тела и др.).

При нейровизуализации только у 11,7% детей с вирусными энцефалитами очаговых изменений не было обнаружено. У остальных больных при госпитализации выявлялись очаговые изменения на МРТ, характеризующиеся гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ и FLAIR-ИП, а в 87% случаев определялись также

участки гипointенсивного сигнала на T1-ВИ. Зоны некроза уже при первом обследовании отмечались у 13,9% пациентов с затяжным и хроническим течением заболевания. Накопление контрастного вещества наблюдалось в 63% случаев.

Анализ эффективности терапии в двух группах пациентов показал, что продолжительность сохранения клинической симптоматики зависела как от характера течения вирусного энцефалита, так и от проводимой терапии. Установлено, что включение в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН® способствовало уменьшению периода нарастания неврологической и общеинфекционной симптоматики, а также продолжительности сохранения большинства симптомов. У пациентов, получавших ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, достоверно снижалась длительность сохранения повышенной температуры с  $9,8 \pm 3,5$  до  $6,2 \pm 2,2$  сут (табл. 1). При наличии экзантем назначение препарата ВИФЕРОН® уменьшало продолжительность появления «новых» элементов сыпи и их сохранения в среднем на 3–4 сут. У детей основной группы с острым и затяжным течением эн-

цефалита уменьшался период нарастания неврологической симптоматики на 4–6 сут, а также наблюдался более быстрый регресс мозжечковых нарушений и парезов, чем в группе сравнения. Продолжительность нарушения сознания в группе больных, получавших ВИФЕРОН®, снижалась с  $8,3 \pm 2,7$  до  $4,3 \pm 1,6$  сут. Уменьшение сроков нарастания и сохранения большинства симптомов позволило снизить длительность пребывания в стационаре у больных основной группы на 7–10 дней.

Скорость нормализации клеточного состава цереброспинальной жидкости была достоверно меньше у больных, получавших ВИФЕРОН®. Так, к 15-м суткам нормализация клеточного состава отмечалась в 96% случаев, тогда как у детей в группе сравнения только в 50% случаев. Санация клеточного состава цереброспинальной жидкости отмечалась к 21-м суткам в 100% случаев в основной группе и в 88% случаев — в группы сравнения. У остальных 12% пациентов, не получавших ВИФЕРОН®, нормализация клеточного состава затягивалась до 28–30 сут от начала терапии.

Таблица 1. Длительность клинических симптомов при вирусных энцефалитах у детей в зависимости от терапии ( $M \pm m$ , сут)

Клинические симптомы	Основная группа (n=53)	Группа сравнения (n=50)	p
Температура выше 37,0°C	$6,2 \pm 2,9$	$9,8 \pm 3,5$	<0,01
Экзантемы	$7,3 \pm 2,2$	$10,4 \pm 4,8$	<0,05
Рвота	$2,1 \pm 0,6$	$2,8 \pm 1,1$	>0,05
Нарушение сознания	$4,3 \pm 1,6$	$8,3 \pm 2,7$	<0,01
Мозжечковые симптомы	$24,6 \pm 7,8$	$30 \pm 10,1$	<0,05
Парезы	$27,8 \pm 4,3$	$38,2 \pm 10,6$	<0,01
Речевые нарушения	$28,3 \pm 5,3$	$33,2 \pm 11,2$	>0,05
Длительность пребывания в стационаре	$30,2 \pm 4,5$	$40,8 \pm 8,6$	<0,01

Таблица 2. Частота положительных результатов ПЦР на вирусы в цереброспинальной жидкости в зависимости от терапии, абс./%

Группа	При поступлении	Срок лечения		
		15 сут	21 сут	28–30 сут
Основная (n=53)	48/90,5	2/3,8	0/0	—
Сравнения (n=50)	43/86	12/24*	3/6	0/0
p	>0,05	<0,001	<0,01	—

Таблица 3. Динамика частоты положительных результатов ПЦР крови на вирусы в зависимости от терапии, абс./%

Сроки обследования	Основная группа			Группа сравнения		
	острое течение (n=33)	затяжное течение (n=10)	хроническое течение (n=10)	острое течение (n=32)	затяжное течение (n=9)	хроническое течение (n=9)
При поступлении	29/87,8	9/90	10/100	28/87,5	8/88,9	9/100
На 15-е сутки	2/6,0	4/40	5/50	9/28,1*	6/66,7	7/77,8
На 21-е сутки	0/0	2/20	3/30	5/15,6*	3/33,3	6/66,7*
На 46-е сутки	0/0	0/0	2/20	0/0	2/22,2*	3/33,3
На 106-е сутки	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/11,1*

Примечание. Здесь и в табл. 4–6: \* — Достоверные различия между основной группой и группой сравнения,  $p < 0,05$ .

Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию детей с вирусными энцефалитами также способствовало снижению длительности выявления нуклеиновых кислот ДНК- или РНК-содержащих вирусов как в цереброспинальной жидкости, так и в крови (табл. 2, 3). Наиболее продолжительное по срокам сохранение положительных результатов ПЦР в цереброспинальной жидкости наблюдалось у детей с хроническим течением заболевания как по сравнению с затяжным, но особенно с острым течением. Однако включение в терапевтический комплекс препарата ВИФЕРОН® способствовало уменьшению сроков выявления положительных результатов при энцефалитах с различным характером течения в сравнении с больными, получавшими только противовирусную терапию без препарата ВИФЕРОН®. Так, при первом обследовании цереброспинальной жидкости пациентов, госпитализированных в стационар, частота выявления положительных результатов в основной группе и группе сравнения (90,5 и 86% случаев соответственно) не имела достоверных различий. Тогда как при исследовании на 15-е сутки были выявлены достоверные различия в группах. Так, в основной группе у 3,8% детей сохранялись положительные результаты исследования цереброспинальной жидкости на вирусы, а все пациенты с положительными результатами ПЦР имели врожденную хроническую инфекцию ЦНС. Повторное исследование цереброспинальной жидкости на 21-е сутки у больных, имевших положительные результаты, выявило санацию в 100% случаев. В отличие от основной группы у детей группы сравнения наблюдалась достоверно более медленная санация ликвора по данным ПЦР-диагностики и сохранение положительных результатов исследования в 24% на 15-е сутки и в 6% на 21-е сутки терапии.

При исследовании крови было выявлено, что при остром течении достаточно проведения 14-дневного курса противовирусной терапии с включением препарата ВИФЕРОН®, что обеспечивает отрицательные

результаты в 94% случаев. Тогда как при затяжном течении заболевания среди пациентов основной группы к 15-м суткам отрицательные результаты имели только 60% больных, а при хроническом течении — 50%. К 46-м суткам 3,7% пациентов основной группы сохраняли положительные результаты исследования крови, несмотря на проводимую терапию. У детей группы сравнения как при остром, так и при затяжном и хроническом течении энцефалитов достоверно продолжительнее сохранялись положительные результаты ПЦР диагностики крови на вирусы. Так, даже при остром течении на 21-е сутки в 15,6% случаев отмечались положительные результаты исследования вирусов методом ПЦР. При затяжном и хроническом течении в 22,2 и 33,3% случаев длительность санации увеличивалась до 1,5 мес, а в 11,1% — до 3 мес. Выявлено, что наиболее продолжительно определялись в крови и цереброспинальной жидкости нуклеиновые кислоты вирусов цитомегалии, краснухи, герпеса типа 6, тогда как вирусы простого герпеса типов 1/2, варицелла-зостер, энтеровирусы отличались более быстрой элиминацией. Полученные результаты свидетельствуют, что включение препарата ВИФЕРОН® в терапевтический комплекс детей с вирусными энцефалитами достоверно снижало продолжительность выявления нуклеиновых кислот вирусов в цереброспинальной жидкости и крови, ускоряя процессы эрадикации вирусов.

Включение препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные в комплексную терапию энцефалитов способствовало улучшению как ранних, так и отдаленных исходов заболевания (табл. 4). Так, случаи летального исхода наблюдались только в группе сравнения (4%) и не наблюдались в основной группе. Причинами летальных исходов в одном случае был герпетический энцефалит, протекающий с быстрым прогрессированием отека головного мозга и развитием дислокационного синдрома, в другом случае — врожденная инфекция цитомегаловирусной этиоло-

**Таблица 4. Исходы вирусных энцефалитов в зависимости от терапии, абс./%**

Исход вирусных энцефалитов	Основная группа (n=53)				Группа сравнения (n=50)			
	острое течение (n=33)	затяжное течение (n=10)	хроническое течение (n=10)	всего (n=53)	острое течение (n=32)	затяжное течение (n=9)	хроническое течение (n=9)	всего (n=50)
Выздоровление без неврологического дефицита	20/57	3/30	0/0	27/50,9	10/31,2*	1/11,1*	0/0	11/22*
Обострение (реактивация)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/11,1	3/33,3*	4/8%*
Выздоровление с двигательным дефицитом	10/30,3	6/60	10/100	24/45,3	13/50	8/90*	8/88,8	29/58
Симптоматическая эпилепсия	2/6	3/30	5/50	10/18,9	8/25*	2/22,2	5/55,5	15/30
Когнитивный дефицит	2/6	2/20	5/50	9/16,9	8/25*	2/22,2	8/88,8*	12/24
Вегетативное состояние	0/0	1/10	0/0	1/1,8%	1/3,1	1/22,2	1/11,1	4/8%*
Летальный исход	0/0	0/0	0/0	0/0	1/3,1	0/0	1/11,1	2/4*

гии с развитием энцефалита, в сочетании с пороками глаз и ЦНС (катарактой, гипоплазией мозжечка и мозолистого тела), со статусным течением эпилепсии и вторичной генерализованной бактериальной инфекции.

Частота остаточного неврологического дефицита имела тенденцию к нарастанию при увеличении длительности заболевания, что чаще выявлялось в обеих группах при хроническом течении энцефалита, чем при остром и затяжном течении. Однако включение препарата ВИФЕРОН® в комплекс терапии снижало частоту неврологических нарушений. Так, в основной группе выздоровление без неврологического дефицита наблюдалось в 50,9% случаев, тогда как в группе сравнения — только в 22% случаев. При этом положительные результаты были достигнуты у пациентов как с острым, так и с затяжным течением. Назначение препарата ВИФЕРОН® также позволило избежать клинических и лабораторных обострений у детей с хронической инфекцией ЦНС. Тогда как в группе сравнения обострения отмечались в 6% случаев (у 1/3 больных с хроническим течением вирусного энцефалита) и отсутствовали у детей в основной группе, что свидетельствует о предотвращении реактивации инфекции при пролонгированном использовании рекомбинантного интерферона-альфа-2 препарата ВИФЕРОН®. Частота развития остаточного двигательного дефицита также достоверно уменьшалась при остром и затяжном течении энцефалита в группе детей, получавших препарат ВИФЕРОН®, по сравнению с детьми, лечение которых проводилось стандартными противовирусными средствами без препарата ВИФЕРОН® (с 50 до 29,3% и с 90 до 60% соответственно). Число пациентов, имевших в исходе тяжелый дефицит, снижалось при различном характере течения заболевания в 2–4 раза среди пациентов основной группы. Достоверно уменьшалась частота развития симптоматической эпилепсии и когнитивного дефицита среди больных с острым течением, включенных в основную группу, по сравнению с группой сравнения. Частота вегетативного состояния снизилась с 8 до 1,8%.

Включение препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные в терапию вирусных энцефалитов позволило улучшить не только клинические исходы, но и морфологические, что подтверждено с помощью лучевой диагностики. Достоверно уменьшалась с 50 до 22,4% частота резидуальных кистозно-глиозных изменений в ЦНС при остром течении энцефалита (табл. 5). Также среди пациентов с острым течением заболевания уменьшалась частота остаточных атрофических изменений структур головного мозга в виде расширения субарахноидальных пространств и/или желудочковой системы. У пациентов с хроническим течением в основной группе реже формировались кистозные изменения. Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексное противовирусное лечение энцефалита у детей раннего возраста увеличило частоту восстановления «нормальной» структуры головного мозга с 28,1 до 66,6% среди пациентов с острым течением заболевания.

Оценка состояния интерферонового статуса у детей с вирусными энцефалитами при поступлении в стационар не выявило достоверных различий в основной группе и группе сравнения (табл. 6). Однако на 15-е сутки в сыворотке крови у детей основной группы имело место достоверно более высокое содержание интерферона-альфа и более низкое содержание интерферона-гамма, чем у детей группы сравнения, что можно объяснить включением рекомбинантного интерферона-альфа в терапевтический комплекс, с одной стороны, и купированием инфекционного процесса, с другой. Достоверные различия также выявлялись по спонтанной и индуцированной продукции интерферона-альфа. При этом пациенты основной группы имели более высокие показатели, что, вероятно, связано с протективным действием препарата на резервные возможности клеток к синтезу интерферона-альфа. Тогда как у больных, не получавших рекомбинантный интерферон-альфа, отмечалось «истощение» собственного резерва клеток к продукции данного цитокина. Схожая картина наблюдалась на 45–46-е сутки от начала лечения.

Таблица 5. Частота и характеристика изменений на МРТ головного мозга у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от терапии через 1 год после лечения, абс./%

Характеристика изменений на МРТ головного мозга	Основная группа (n=53)			Группа сравнения (n=50)		
	острое течение (n=33)	затяжное течение (n=10)	хроническое течение (n=10)	острое течение (n=32)	затяжное течение (n=9)	хроническое течение (n=9)
Глиоз	8/24,2	4/40	10/100	16/50*	6/66,6	9/100
Кисты	8/24,2	3/30	3/30	16/50*	6/66,6*	5/55,5
Расширение САП	10/33	6/60	10/100	25/78,1*	9/100*	9/100
Расширение желудочковой системы	16/48,5	7/70	10/100	25/78,1	8/88,8	9/100
Отсутствие изменений на МРТ	22/66,6	2/20	0/0	9/28,1*	0/0	0/0

Примечание. САП — субарахноидальное пространство.

**Таблица 6. Динамика продукции интерферона-альфа и -гамма (в пг/мл) *in vivo* и *in vitro* у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от терапии**

Группа больных	ИФН-α			ИФН-γ		
	СП	в сыворотке	ИП	СП	в сыворотке	ИП
<b>До лечения</b>						
Основная (n=53)	64±9,8	21,3±8,5	129,5±10,4	392±80,7	209±39,6	1780±198
Сравнения (n=50)	60±10,4	20,9±9,1	130±15,6	389±61,5	211±27	1808±101
<b>На 15-е сутки лечения</b>						
Основная (n=53)	58,6±8,2	40,2±6,9	107±10,9	112±16,9	88±14,6	1325±124
Сравнения (n=50)	30±7,5*	14±3,3*	77±12,9	238±28*	189±40,7*	1118±108
<b>На 45–46-е сутки лечения</b>						
Основная (n=53)	42±8,5	14±2,9	204±29,9	34±9,6	20±5,2	1260±169
Сравнения (n=50)	11±2,5*	6±1,3	84±13,9*	94±13,6*	95±11,6*	779±96*

*Примечание.* Здесь и в табл. 7: СП — спонтанная продукция интерферона-альфа и -гамма лейкоцитами крови (*in vitro*); в сыворотке — содержание интерферона-альфа и -гамма в сыворотке крови пациентов (*in vivo*); ИП — индуцированная продукция интерферона-альфа и -гамма лейкоцитами крови (*in vitro*).

В отношении интерферона-гамма индуцированная и спонтанная продукция как на 15-е, так и на 45–46-е сутки лечения также имела достоверно более низкие значения, чем в группе сравнения. При этом содержание данного цитокина в крови у пациентов группы сравнения оставалось более высоким, чем в основной группе, что можно объяснить более продолжительным течением инфекционного процесса у части детей группы сравнения.

Сопоставление продукции интерферона-альфа и -гамма у детей с вирусными энцефалитами, получавшими ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, позволило выявить более существенные отклонения как в их содержании в сыворотке крови, так и в продукции *in vitro* у пациентов с хроническим течением

заболевания в сравнении с детьми с острым и затяжным течением (табл. 7). При этом дети с хроническим течением энцефалита и при первом обследовании, и при повторных исследованиях крови имели достоверно более низкие показатели содержания и продукции интерферонов обоих типов, чем дети с острым и затяжным течением. Данный факт мог быть связан с длительным течением болезни, а также с индивидуальными особенностями интерфероногенеза у пациентов данной подгруппы. Выявленные различия доказывают необходимость в более длительном назначении противовирусной терапии с включением препаратов, содержащих рекомбинантный интерферон-альфа, у детей с хроническим течением инфекции ЦНС.

**Таблица 7. Динамика продукции интерферона-альфа и -гамма (в пг/мл) у детей основной группы до и после терапии препаратом ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные при различном характере течения вирусных энцефалитов**

Группа больных с различным характером течения	ИФН-α			ИФН-γ		
	СП	в сыворотке	ИП	СП	в сыворотке	ИП
<b>До лечения</b>						
Острое течение (n=33)	89±13,6	32,5±15,5	105,3±15	540±102	332±53,6	1980±220
Затяжное течение (n=10)	80,2 ±8,9	19,9±6,5	194,2±12,2	523±110	207±47,9**	2887±303
Хроническое течение (n=10)	22,8±7,6*	10,5±3,5*	89±4,0*	113±30*	98±16,3*	473±61*
<b>На 15-е сутки лечения</b>						
Острое течение (n=33)	76±14,2	49,6±8,9	136±11,2	106±33,1	98±16,2	1750±224
Затяжное течение (n=10)	69±7,9	53±7,2	142±13,3	145±10,4	112±22,1	1825±105
Хроническое течение (n=10)	30±2,4*	18±4,6*	43±8,2*	85±8,2	54±5,5*	400±33*
<b>На 45–46-е сутки лечения</b>						
Острое течение (n=33)	44±11,5	20±4,4	299±46,9	15±4,6	19±6	1834±231
Затяжное течение (n=10)	58±10,0	15±3,1	255±22,7	19±9,8	16±5,1	1321±184
Хроническое течение (n=10)	24±4,0	17,2±1,2	108±20,1*	67±8,8*	25±4,1	635±92*

*Примечание.* \* — Достоверные различия между острым и хроническим течением,  $p < 0,05$ ; \*\* — достоверные различия между острым и затяжным течением,  $p < 0,05$ .



Следует отметить, что применение препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в комплексной терапии больных вирусными энцефалитами было безопасным, побочные эффекты не наблюдались.

В настоящее время в арсенале врачей появилось достаточно большое количество различных препаратов рекомбинантного интерферона, отличающихся дозами и способом введения (парентеральные, ректальные, для приема внутрь и для наружного использования). Недостатком инъекционных форм рекомбинантного интерферона-альфа является их болезненность, что особенно важно при длительном применении препаратов у детей. Кроме того, нередко инъекции сопровождаются развитием лихорадки, а в отдельных случаях и других побочных симптомов: болевого синдрома различной локализации (миалгий, артралгий), тошноты и рвоты, что негативно влияет на общее состояние пациентов, а также нередко затрудняет оценку течения основного инфекционного процесса. В отличие от инъекционных форм рекомбинантного интерферона-альфа-2, особенностью препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные является простота и безболезненность применения. ВИФЕРОН® на протяжении ряда лет широко используется в педиатрической практике при многих инфекциях, но данные о его эффективности при нейроинфекциях и в том числе при вирусных энцефалитах у детей ограничены. Нами был применен препарат ВИФЕРОН® у детей в возрасте до 3 лет, поскольку именно в этой возрастной группе в 100% случаев развивались различные побочные реакции на парентеральные формы рекомбинантного интерферона-альфа-2, что нередко определяло необходимость отмены препарата. В отличие от парентеральных форм интерферона-альфа-2 ВИФЕРОН® у всех пациентов хорошо переносился и не вызывал нежелательных явлений.

Известно, что терапия вирусных поражений любой локализации вызывает большие трудности по сравнению с лечением бактериальных процессов, что определяется рядом причин: во-первых, меньшим арсеналом этиотропной терапии и отсутствием специфических препаратов на многие вирусные агенты, во-вторых, ограничением действия многих из них фазой репликации вирусов, в-третьих — высоким риском токсичности, особенно в случаях пролонгированных схем применения. Преимуществом препарата ВИФЕРОН® является комбинированное действие — противовирусное, антиоксидантное и иммуномодулирующее. Отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость препарата детьми раннего возраста, широкий диапазон противовирусного действия на различные вирусы позволяют не только обеспечить эффект при вирусных энцефалитах различной этиологии, но и пролонгировать лечение во времени в случаях затяжного и хронического тече-

ния. Проведенные нами исследования показали, что применение препарата ВИФЕРОН® ускоряет эрадикацию вирусов, что помогает добиваться лучших результатов. Большая длительность виремии, особенно при хроническом течении энцефалита по сравнению с острым течением, вероятно, была обусловлена недостаточной активацией клеточного звена иммунного ответа у пациентов этой группы, что проявлялось достоверно более низкой продукцией интерферонов-альфа и -гамма, а также меньшим содержанием интерферона-альфа в сыворотке крови. Можно предположить также, что к этому предрасполагают и особенности некоторых возбудителей, часть из которых способна поражать иммунокомпетентные клетки и вызывать вторичные иммунодефициты (цитомегаловирус, вирус герпеса типа 6).

Однако назначение препарата ВИФЕРОН® позволило скорректировать изменения иммунного статуса у пациентов с вирусными энцефалитами. Так, достоверно более низкие показатели индуцированной продукции интерферона-альфа у больных группы сравнения после курса противовирусной терапии в отличие от основной группы свидетельствовали об истощении резервных возможностей организма пациентов, не получающих рекомбинантные интерфероны-альфа. Выявленные клинические и лабораторные результаты терапии подтверждают необходимость коррекции данных нарушений, так как это обеспечивает лучшие исходы. Если при остром течении требуется достаточно короткий (14 дней) курс терапии, то при затяжном течении необходима более пролонгированная — в течение 1–3 мес терапия интерфероном-альфа-2, что связано с более медленной санацией крови и ликвора, а также с достоверно более низкими показателями интерфероногенеза уже при первом обследовании. Низкие показатели индуцированной продукции интерферона-альфа у больных с хроническим течением вирусного энцефалита также свидетельствует, что целесообразнее использовать препараты, содержащие эндогенный интерферон, а не индукторы интерферона, поскольку внутренние резервы исчерпаны у данной группы пациентов и медикаментозная индукция может не вызвать необходимого терапевтического эффекта.

## ВЫВОДЫ

1. Применение препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста является безопасным и эффективным, поскольку уменьшает длительность нарастания и сохранения большинства внечерепных (лихорадка, экзантема) и черепных очаговых симптомов, а также способствует улучшению исходов заболевания: предотвращению летальных исходов, снижению частоты развития

вегетативного состояния с 8 до 1,8% ( $p < 0,01$ ), увеличению числа пациентов, имеющих полное клиническое выздоровление без неврологического дефицита с 22 до 51%, преимущественно за счет группы пациентов с острым и затяжным течением, а у больных с хроническим течением предупреждает развитие обострений.

2. Достоверно более благоприятные клинические исходы вирусных энцефалитов в группе детей, получавших ВИФЕРОН®, соответствовали менее тяжелому развитию морфологических изменений в ЦНС по результатам МРТ. Это проявлялось уменьшением частоты формирования кистозно-глиозных изменений в 2,1 раза, а также увеличением числа больных, не имеющих изменений по данным МРТ головного мозга после терапии, с 18 до 45,2%.

3. Включение препарата ВИФЕРОН® в схему противовирусной терапии приводило к достоверно более быстрой элиминации возбудителей из крови и цереброспинальной жидкости, санации ликвора, что коррелировало с нормализацией показателей интерферонового статуса и обеспечивало протекцию резервных возможностей организма пациентов.

4. Опыт НИИ детских инфекций позволяет рекомендовать ВИФЕРОН® в составе комплексной противовирусной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста, при этом схемы назначения виферона должны определяться характером течения заболевания.

5. Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексное лечение вирусных энцефалитов у детей раннего возраста безопасно, побочные эффекты отсутствуют.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Протас И.И.* Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия). Руководство для врачей. Минск: Изд-во «МЕТ» 2000; 176. (Protas I.I. Herpes encephalitis (clinical course, pathogenicity, therapy): Manual for doctors. Minsk: Izdatel'stvo «MET» 2000; 176.)
2. *Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.* Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. М: Медицина 2004; 416. (Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Viral encephalitis and meningitis in children. Manual for doctors. Moscow: Medicina 2004; 416.)
3. *Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А.* Энтеровирусные инфекции. Руководство для врачей. СПб.: НИИДИ 2012; 432. (Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Murina E.A. Enteroviral infections: Manual for doctors. Sankt-Peterburg: NIIDI 2012; 432.)
4. *Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н. и др.* Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей. Журн инфектол 2009; 1: 4: 36–43. (Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N. et al. Present-day features of varicella zoster encephalitis in children. Zhurn Infektol 2009; 1: 4: 36–43.)
5. *Скрипченко Е.Ю.* Неврологические осложнения и прогноз из развития при ветряной оспе у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2013; 22. (Skripchenko E.Y. Neurologic complications and prognosis out of the development in the case of varicella zoster in children: Avtoref. dis. ...kand. med. nauk. Sankt-Peterburg 2013; 22.)
6. *Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др.* Вирусные энцефалиты у детей. Учебное пособие. СПб.: НИИДИ 2011; 48. (Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P. et al. Viral encephalitis in children. Manual. Sankt-Peterburg: NIIDI 2011; 48.)
7. *Деконенко Е.П., Кузнецов В.В.* Вирусные менингиты, энцефалиты. Герпетические нейроинфекции. София: Макаров 2012; 242. (Dekonenko E.P., Kuznetsov V.V. Viral meningitis, encephalitis. Herpes neuroinfections. Sofiya: Makarov 2012; 242.)
8. *Скрипченко Н.В., Команцев В.Н., Вильниц А.А. и др.* Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей (клиника, патогенез, диагностика, терапия). Медицинское пособие. СПб. 2013; 72. (Skripchenko N.V., Komantsev V.N., Vilnits A.A., et al. Urgent conditions in the case of neuroinfections in children (clinical features, pathogenicity, diagnostics, therapy). Manual. Sankt-Peterburg 2013; 72.)
9. *Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C. et al.* The management

- of encephalitis: clinical practice guidelines by infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2008; 47: 303–327.
10. *Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R.* Principles and Practice of Infectious Diseases. Part II. Major clinical syndrome. Encephalitis 2010; 1243–1263.
11. *Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J. et al.* Bredley's Neurology in clinical practice. Infections of the Nervous System. Viral Encephalitis and Meningitis 2012; 1231–1258.
12. *Шабалов Н.П.* Неонатология. Учебное пособие. 3-е изд., испр. и доп. М: МЕДпресс-информ 2004; 2: 640. (Shabalov N.P. Neonatology. Manual. Moscow: Medpress-inform 2004; 2: 640.)
13. *Скрипченко Н.В., Скоромец А.П., Сорокина М.Н.* Поражение нервной системы при врожденных инфекциях. СПб.: НИИДИ 2003; 48. (Skripchenko N.V., Skoromets A.P., Sorokina M.N. Involvement of nervous system in the case of in-born infections. Sankt-Peterburg: NIIDI 2003; 48.)
14. *Иванова Г.П.* Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург 2012; 44. (Ivanova G.P. Leukoencephalitis in children (aspects of differential diagnostics, pathogenicity, and therapy): Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Sankt-Peterburg 2012; 44.)
15. *Bergelson J.M., Shah S.S., Zaoutis T.E.* Congenital Infections. Pediatric Infectious Diseases. First Edition 2008; 277–283.
16. *Kimberlin D.W., Lin C.Y., Jacobs R.F. et al.* Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. Pediatrics 2001; 108: 223–229.
17. *Kimberlin D.W., Lin C.Y., Jacobs R.F. et al.* Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 2001; 108: 230–238.
18. *Frenkel L.M.* Challenges in the Diagnosis and Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Encephalitis. Pediatrics 2005; 115: 3: 795–797.
19. *Baringer R.J.* Herpes simplex infections of the nervous system. Neurol Clin 2008; 26: 3: 657–674.
20. *Natale F., Bizzarri B., Castronova A. et al.* Neonatal herpes simplex infection. Early human development 2013; 73–75.
21. *Белозерцев Е.С., Буланков Ю.И.* Болезни герпесвирусной группы. Элиста: АПП «Джангар» 2005; 64. (Belozertsev E.S., Bulankov Y.I. Diseases of herpes-virus group. Elista: APP «Dzhangar», 2005; 64.)

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон  $\alpha$ -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата



P N000017/01\*

P N001142/02

P N001142/01



**Блокирует  
размножение  
вируса**



**Защищает  
здоровые клетки  
от заражения**



**Восстанавливает  
баланс иммунной  
системы**

\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.

ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



**ферон**

(499) 193 30 60

viferon.su

22. *Mossman K.L., Ashkar A.A.* Herpesviruses and the Innate Immune Response (Review). *Viral Immunology* 2005; 18: 2: 267–281.
23. *Покровский В.И., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М. и др.* Инфекции нервной системы с прогрredientным течением. СПб.: ФОЛИАНТ 2007; 264. (Pokrovsky V.I., Lobzin Y.V., Volzhanin V.M. et al. Infections of nervous system with a progredient course. Sankt-Peterburg: FOLIANT 2007; 264.)
24. *Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R.* Principles and Practice of Infectious Diseases. Cytomegalovirus 2010; 1971–1987.
25. *Evans C.M., Kudesia G., Kendrick M.* Management of herpesvirus infections (Review). *Internat J Antimicrob Agents* 2013; 42: 119–128.
26. *Скрипченко Н.В., Иванова Г.П.* Клеشهвые инфекции у детей. М: Медицина 2008; 424. (Skripchenko N.V., Ivanova G.P. Tick-borne infections in children. Moscow: Medicina 2008; 424.)
27. *Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В.* Способ лечения лейкоэнцефалитов у детей. Патент России №2348411. 10.03.2009. (Ivanova G.P., Skripchenko N.V., Morgatsky N.V. Method of leucoencephalitis treatment in children. Patent Russia №2348411. 10.03.2009.)
28. *Иванова Г.П., Скрипченко Н.В.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению вирусных энцефалитов. Детская неврология. Вып. 1. Под ред. В.И. Гузевой. М: МК 2014; 229–265. (Ivanova G.P., Skripchenko N.V. Clinical recommendations on diagnostics and treatment of viral encephalitis. Children neurology. Issue 1. V.I. Guzeva (Ed.). Moscow: МК 2014; 229–265.)
29. *Женщина, ребенок и ВИЧ.* Под ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр 2012; 600. (Woman, child, and HIV. N.A. Belyakov, N.Y. Rachmanina, A.G. Rachmanina (Eds). Sankt-Peterburg: BaltiJskij medicinskij obrazovatel'nyj centr 2012; 600).
30. *Ершов Ф.И., Готовцева Е.П.* Взаимодействие системы интерферона с нервной и эндокринной системами. Интерферон-98. М 1989; 12–16. (Yershov F.I., Gotovtseva E.P. Interaction of interferon system with nervous and endocrine systems. Interferon-98. Moscow 1989; 12–16.)
31. *Шабалина Н.Б., Длин В.В., Малиновская В.В. и др.* Интерфероновая система человека: биологическая роль и взаимосвязь с иммунной системой. Рос вестн перинатол и педиатр 1995; 5: 29–34. (Shabalina N.B., Dlin V.V., Malinovskaya V.V. et al. Human interferon system: biologic role and connection with immune system. Ros vestn perinatol i pediatr 1995; 5: 29–34.)
32. *Добрица В.И., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В.* Современные иммуномодуляторы для клинического применения. Руководство для врачей. СПб.: Политехника 2001; 251. (Dobritsa V.I., Boterashvili N.M., Dobritsa E.V. Modern immunomodulators for clinical practice. Manual for doctors. Sankt-Peterburg: Politehnika 2001; 251.)
33. *Малиновская В.В., Делеян Н.В., Ариненко Р.Ю.* Виферон — комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М 2006; 87. (Malinovskaya V.V., Delenyan N.V., Arinenko R.Y. Viferon as a complex antiviral and immunomodulating preparation for children and adult population. Manual for doctors. Moscow 2006; 87.)
34. *Скрипченко Н.В., Малиновская В.В., Железникова Г.Ф., Матюнина Н.В.* Цитокины и интратекальный гомеостаз: причинно-следственные взаимоотношения. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2013; 1: 40–50. (Skripchenko N.V., Malinovskaya V.V., Zheleznikova G.F., Matyunina N.V. Cytokines and intrathecal homeostasis: causative relations. Neirohirurgiya i nevrologiya detskogo vosrasta 2013; 1: 40–50.)
35. *Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В.* Факторы иммунной защиты в цереброспинальной жидкости при вирусных инфекциях центральной нервной системы. Журн неврол и психиатр 2012; 112: 4: 83–88. (Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V. Factors of immune protection in cerebral spinal fluid in the case of viral infections of central nervous system. Zhurn neurol and psychiatr 2012; 112: 4: 83–88.)

Поступила 20.10.14