

Спектр применения отечественного противовирусного препарата в педиатрии

О. В. ШАМШЕВА, О. В. МОЛОЧКОВА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

В статье представлены результаты исследований эффективности и безопасности отечественного противовирусного препарата Арбидол в педиатрической практике. Продемонстрирована противовирусная активность Арбидола не только в отношении вирусов гриппа, но и других респираторных вирусов (респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, риновируса), коронавируса, ротавируса и др.

Ключевые слова: противовирусные препараты, респираторные вирусы, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), грипп, ротавирусная инфекция, арбидол

The Range of Application of Domestic Antiviral Drug in Pediatrics

O. V. Shamsheva, O. V. Molochkova

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

The article presents the results of studies of the effectiveness and safety of domestic antiviral drug Arbidol in children. Arbidol demonstrated antiviral activity not only against influenza viruses, and other respiratory viruses (respiratory syncytial virus, parainfluenza, rhinovirus), coronavirus, rotavirus, and others.

Keywords: antiviral drug, respiratory viruses, acute respiratory infections (ARI), influenza, rotavirus infection, arbidol

Контактная информация: Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ; 119049, Москва, 4-й Добрынский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru

Shamsheva Olga — Ph.D., Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; Russian Federation, 119049, Moscow, 4th Dobryninsky per., 1; (499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru

УДК 615.371:616.916.1

Высокая заболеваемость вирусными инфекциями делает эту проблему одной из наиболее актуальных в медицине и особенно в педиатрии. Частые повторные заболевания существенно влияют на здоровье и развитие ребенка. Они приводят к ослаблению защитных сил организма, способствуют формированию хронических очагов инфекции, вызывают аллергизацию, препятствуют проведению профилактических прививок, задерживают физическое и психическое развитие детей. Частые ОРВИ ассоциированы с риском развития таких заболеваний, как бронхиальная астма, хронический пиелонефрит, хронические заболевания ЛОР-органов и др. Все это диктует острую необходимость применения эффективных средств лечения и профилактики. Ведется поиск лекарств, которые бы позволили реализовать этиотропный принцип терапии вирусных инфекций [1].

В последние годы значительно расширился перечень противовирусных химиопрепаратов для лечения и профилактики вирусных инфекций. Они воздействуют на разные этапы репродукции вирусов, от адсорбции вирионов на чувствительных клетках, до размножения новых вирусных частиц.

Отечественный препарат Арбидол (МНН: Умифеновир, код АТС: J05AX) относится к противовирусным средствам системного действия, являясь представителем класса индолов. Препарат был создан совместными усилиями коллектива ученых Центра Химии Лекарственных Средств (ЦХЛС–ВНИХФИ, г. Москва), Института Медицинской радиобиологии РАМН (г. Обнинск) и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (г. Санкт-Петербург). Еще в 90-х годах прошлого века было проведено большое количество исследований, посвященных изучению безопасности и клинической эффективности Арбидола, доказавших

его высокий лечебно-профилактический эффект при применении у детей и взрослых с гриппом типа А и В.

Решением Всемирной организации здравоохранения в 2013 году действующее вещество препарата Арбидол (умифеновир) было включено в группу противовирусных препаратов прямого действия (J05A — Direct acting antivirals) и ему был присвоен международный код АТХ J05AX13 [2].

Согласно инструкции, Арбидол имеет широкий спектр применения, он показан как лечебное и профилактическое средство при гриппе и ОРВИ у взрослых и детей старше 2 лет, вторичных иммунодефицитных состояниях, применяется в комплексной терапии хронического бронхита, пневмонии и рецидивирующей герпетической инфекции, эффективен при острых кишечных инфекциях ротавирусной этиологии. Специфически подавляет *in vitro* вирусы гриппа А и В (род Influenzavirus A, B), включая высокопатогенные подтипы А(H1N1)pdm09 и А(H5N1), а также другие вирусы — возбудители ОРВИ (коронавирус (Coronavirus), ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС), риновирус (Rhinovirus), аденовирус (Adenovirus), респираторно-синцитиальный вируса (Pneumovirus) и вирус парагриппа (Paramyxovirus).

Арбидол применяется перорально в виде таблеток (50 мг), капсул 100 и 200 мг, а также порошка для приготовления суспензии 100 мл (для детей с 2 лет). Препарат обладает системным действием, быстро абсорбируется и распределяется по органам и тканям. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме в дозе 50 мг достигается уже через 1,2 ч, в дозе 100 мг — через 1,5 ч. Метаболизируется в печени. Период полувыведения равен 17–21 ч. Около 40% выводится в неизменном виде, в основном с желчью (38,9%) и в незначительном количестве почками (0,12%). В течение первых суток выводится 90% от введен-

ной дозы. Относится к малотоксичным препаратам (LD50 > > 4 г/кг) и не оказывает какого-либо отрицательного воздействия на организм человека при пероральном применении в рекомендуемых дозах [3].

По механизму противовирусного действия Арбидол относится к ингибиторам слияния (фузии). В качестве мишени при гриппе выступает поверхностный белок вируса — гемагглютинин. Препарат взаимодействует с гемагглютинином вируса и и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Помимо прямого противовирусного, Арбидол оказывает умеренное иммуномодулирующее действие, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям, индуцируя синтез интерферона [3]. Так, в опытах, проведенных как *in vitro*, так и *in vivo*, Арбидол усиливал поглотительную функцию фагоцитов через 2—3 суток после его однократного применения. Препарат также индуцировал активность естественных киллеров — НК-клеток. Стимулирующее действие Арбидола на фагоцитарное звено иммунитета повышает устойчивость к некоторым бактериальным инфекциям и усиливает химиотерапевтический эффект антибактериальных средств [4].

Известно, что практическое применение противовирусных препаратов ограничено или узким спектром противовирусной активности, или токсическим действием на клетки организма, или формированием устойчивости возбудителей к их действию. В 2009 г. российские и английские исследователи совместно в составе международной группы в Национальном институте медицинских исследований Великобритании (Всемирный центр ВОЗ по гриппу), изучая механизм действия Арбидола, доказали, что устойчивость вирусов гриппа к Арбидолу вырабатывается в течение длительного времени, при этом уровень ее невысок [5]. Ежегодно в рамках системы надзора за гриппом в России проводится мониторинг чувствительности эпидемических штаммов вирусов гриппа, изолированных в России, к этиотропным препаратам, который также подтверждает сохраняющуюся восприимчивость возбудителей гриппа к действию Арбидола [6]. Еще один существенный положительный момент — отсутствие у препарата штаммовой специфичности. Было показано, что Арбидол одинаково подавляет репродукцию различных подтипов вируса гриппа А, и также, как и ингибиторы нейраминидазы, репликацию вирусов гриппа В и С [7]. В исследовании, проведенном на территории России, показано, что Арбидол также активен в отношении высокопатогенных вирусов гриппа птиц подтипов H5N1, выделенных от больных птиц, и от инфицированных вирусом пандемического гриппа А H1N1 2009 (пндм) людей [7].

Изучению эффективности и безопасности применения Арбидола у детей посвящено большое количество работ.

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера в 1995 г. и включавшего наблюдение за 155 детьми, было показано, что применение Арбидола (2 раза в неделю в течение 3 недель для профилактики) за 2 недели до пика заболеваемости гриппом В приводило к сокращению периода заболевания на 1,8—3,5 дней, а сама заболеваемость была снижена в 1,2—4 раза в зависимости от возрастной группы.

Профилактический эффект Арбидола был также изучен в Украине сотрудниками Национального медицинского

университета (г. Киев) в группе, состоящей из 156 детей, в зимний сезон 2002/2003 г. Прием Арбидола детьми (в возрасте от 6 до 12 лет по 0,1 г 2 раза в неделю в течение 3 недель, старше 12 лет — по 0,2 г 2 раза в неделю в течение 3 недель) способствовал снижению заболеваемости гриппом и ОРВИ в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой, и предотвращал развитие тяжелых форм заболевания, а также развитие осложнений [8].

Лечебно-профилактическая эффективность Арбидола продемонстрирована в клинических наблюдениях, проведенных с участием 500 детей. По данным исследования, в период профилактического приема противовирусного препарата отмечалось снижение частоты эпизодов заболеваемости ОРВИ в 1,86 раз по сравнению с контрольной группой пациентов. В течение 3 месяцев наблюдения среди детей, принимавших Арбидол, ОРВИ регистрировались в 1,7 раза реже по сравнению с пациентами группы контроля. Среди детей с хроническими заболеваниями респираторного тракта количество заболевших в основной группе, принимавших Арбидол, было в 3,7 раза меньше, а частота возникновения острых бронхитов, пневмоний, отитов — в 3,3—4 раза меньше, чем в группе сравнения [9].

Представляет также интерес ретроспективный анализ случайно отобранных историй болезней 2044 детей в возрасте до 18 лет с клиническим диагнозом «Грипп» или «ОРВИ», находившихся на лечении в 37 российских стационарах в период с июля 2010 г. по май 2011 г. Лабораторно подтвержден был подтвержден в 39% случаев, из которых в 40% диагностирован грипп А (в т.ч. в 14% — пандемический штамм А/H1N1/2009), в 12% — грипп В, в 10% случаев — другие респираторные вирусы. Анализ полученных данных показал, что Арбидол оказался наиболее часто назначаемым противовирусным препаратом, как на до-, так и на госпитальном этапах. При раннем назначении Арбидола (в течение 48 ч от начала заболевания) достоверно сокращались продолжительность заболевания и риск развития опасных осложнений респираторных инфекций [10]. Аналогичный терапевтический эффект Арбидола был продемонстрирован в проведенных НИИ гриппа Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург) клинических исследованиях у 158 детей дошкольного и школьного возраста при гриппе, вызванном различными серотипами вируса, а также при их сочетании с возбудителями ОРВИ не гриппозной этиологии. У детей с ОРВИ, получавших Арбидол, достоверно сокращался период лихорадки и интоксикации, а также продолжительность симптомов ларинготрахеита. Терапевтическая эффективность 5-ти дневного курса Арбидола (10 мг/кг в 4 приема) составила 84,8% и была наиболее выражена при его раннем назначении. Отмечалось также сокращение периода выделения вирусного антигена из носоглотки [11]. Особый интерес представляют результаты исследования, посвященного изучению эффективности Арбидола у детей раннего возраста, проведенном в клинике НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского (г. Москва). Именно в этом возрасте грипп и ОРВИ протекают особенно тяжело, нередко осложнения в виде крупа, бронхообструктивного синдрома. Было выявлено, что назначение Арбидола 90 детям в возрасте 3 лет с ОРВИ, протекавшей со стенозирующим ларинготрахеитом или с бронхообструктивным синдромом (в основном парагрипп-

позной или РС-вирусной этиологии), способствовало сокращению продолжительности интоксикационного и катарального синдромов, более быстрому купированию крупа и бронхиальной обструкции. При этом не отмечалось случаев реинфицирования ОРВИ другой этиологии, что косвенно свидетельствует о профилактической эффективности Арбидола [12]. Более обширные и длительные исследования, включавшие 335 детей от 6 до 15 лет за период трех эпидемических сезонов 1993, 1994 и 1995 годов, выявили высокий индекс (от 2,05 до 2,22) и коэффициент (от 51,3 до 55%) профилактической эффективности Арбидола независимо от этиологии ОРВИ. Профилактическая схема включала прием Арбидола из расчета 50 мг х 3 раза в неделю в течение 5 недель. При этом количество повторных заболеваний в группе детей, принимавших плацебо, было в 5 раз выше, чем среди детей, получавших Арбидол [13].

В группу риска по развитию осложнений после перенесенных острых респираторных инфекций входят дети с различными хроническими соматическими заболеваниями. На базе Российского национального исследовательского медицинского университета, г. Москва, было проведено рандомизированное исследование профилактического приема Арбидола среди 496 детей в возрасте 6–16 лет с хроническими заболеваниями респираторного тракта в сезоне 2001–2002 гг. Из них 362 (73%) ребенка относились к категории часто болеющих. Профилактический прием препарата Арбидол проводился в период, предшествующий эпидемическому подъему заболеваемости гриппом и другими ОРВИ. В результате было установлено, что профилактическое применение Арбидола снижало заболеваемость гриппом и ОРВИ в 3,7 раз по сравнению с группой контроля, и способствовало сокращению числа случаев, протекавших с бронхитом, пневмонией, отитом в 4 раза, по сравнению с группой детей, не принимавших препарат. Причем, наибольший эффект был достигнут в группе с хроническими заболеваниями верхних/нижних дыхательных путей [14]. Оказалось, что Арбидол, помимо уже установленной высокой профилактической эффективности в период приема препарата, обладает также отсроченным протективным действием в отношении возбудителей ОРВИ. В течение 3 месяцев после окончания профилактического курса препарата у всех детей отмечалось снижение заболеваемости ОРВИ, при этом течение самой инфекции было в легкой форме со слабо выраженными явлениями интоксикации и без осложнений. Данный факт, вероятно, связан с интерферон-индуцирующей и иммуномодулирующей активностью Арбидола, заключающейся в активации лимфоцитов, целенаправленной поляризации Th0-лимфоцитов в Th1, экспрессии на мембране клеток HLA-DR 11 класса, стимуляции фагоцитарной системы макрофагов и нейтрофилов, росте и активации цитотоксических и NK клеток. Известно, что такие сдвиги в иммунной системе способствуют подавлению роста бактериальной и грибковой флоры, тем самым определяя неосложненное течение заболевания [14].

В многочисленных опытах *in vitro* и *in vivo* было установлено, что Арбидол обладает широким спектром противовирусной активности. Доказана активность препарата в культуре клеток и на модели сирийских хомячков в отношении коронавируса, являющегося возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) (атипичной пневмонии)

[15]. Накоплен положительный опыт применения Арбидола при сочетанном поражении респираторного и желудочно-кишечного трактов, при ротавирусной инфекции. Так, включение Арбидола на ранних сроках заболевания (1–2 день) в комплексную терапию 150 детей с сочетанной патологией способствовало сокращению продолжительности интоксикации, лихорадки, катаральных явлений в носоглотке, а также симптомов желудочно-кишечной дисфункции: рвоты и разжиженного стула. В этом же исследовании отмечено снижение частоты случаев внутрибольничного суперинфицирования, составившего 5,2 и 14,2% соответственно в основной и контрольной группах. У пролеченных Арбидолом детей наблюдалась нормализация иммунологических показателей, в т. ч. повышение способности лейкоцитов к индуцированию интерферонов [16]. Клиническая и saniрующая эффективность Арбидола была изучена у 70 детей в возрасте от 2-х до 10 лет с ротавирусной инфекцией, в т.ч. у 40 детей с вирусно-бактериальной коинфекцией. Установлено, что включение в комплексную терапию заболеваний противовирусного препарата Арбидол 5-ти дневным курсом в возрастных дозировках способствует достоверному сокращению продолжительности острого периода заболевания: при ротавирусной ($p < 0,001$) и при вирусно-бактериальной инфекции ($p < 0,05$). Также существенно сокращаются сроки элиминации ротавируса из организма [17]. Интерес представляет имевшая место отчетливая тенденция к нормализации количественного содержания (КОЕ/г) нормофлоры кишечника в виде отдельных ее представителей — лактобактерий и энтерококков, у всех обследованных детей с нарушением микробиоценоза кишечника различной степени выраженности [18].

В литературе опубликованы данные об антивирусных и иммуномодулирующих свойствах Арбидола в отношении вируса гепатита С и некоторых других вирусов, не включенных в инструкцию по медицинскому применению [19, 20]. Так, ярославские коллеги, проанализировав 152 случая энтеровирусного менингита у детей в возрасте от 3 до 17 лет, выявили дисбаланс цитокинового профиля в острую фазу болезни за счет усиления продукции провоспалительных и уменьшения противовоспалительных цитокинов. Были апробированы различные схемы терапии и определена клинико-иммунологическая эффективность противовирусных препаратов Арбидола и Амиксина с противовирусным и интерферонотропным действием. У детей, получавших в составе комплексной терапии Арбидол, отмечено достоверное снижение уровня IL-1 β ($p = 0,018$), IL-8 ($p = 0,026$) и увеличение концентрации INF- γ ($p < 0,001$). С учетом положительного клинического и иммунологического эффекта, благоприятного течения периода реконвалесценции в группах детей, которым назначался Арбидол или Амиксин, авторы считают целесообразным включение этих препаратов в протоколы комплексной базисной терапии энтеровирусных менингитов у детей [20].

Заключение

В настоящее время Арбидол является одним из наиболее изученных оригинальных отечественных препаратов с высокой профилактической и лечебной эффективностью при гриппе и других ОРВИ, доказанной в многочисленных рандомизированных, плацебоконтролируемых клинических исследованиях (в том числе зарубеж-

ных). Доказана клиническая эффективность и безопасность применения умифеновира в группах риска по заболеваемости и возникновению осложнений, в первую очередь, у детей, а также профилактическая эффективность препарата [4]. При профилактическом применении Арбидол не только снижает риск инфицирования в популяции, но и в случае развития заболевания способствует более легкому его течению с быстрым выздоровлением, снижая риск осложнений.

Весь накопленный опыт клинического применения препарата Арбидол свидетельствует о его эффективности и безопасности в педиатрической практике, что позволяет рекомендовать его к назначению для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей с 2-х летнего возраста.

Литература / References:

1. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справочник (2-е издание). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 312 с.
Ershov F.I. [Antivirals drugs: A Handbook (2nd edition)]. — М.: GEOTAR Media, 2006. 312 pp. (In Russ.)
2. http://www.whooc.no/atc/lists_of_new_atc_ddda_and_altera/new_atc/
3. http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno_v_Grls\445972\IP&idReg=86531&isO-Id=1&fileType=jpg&folder=2
4. Ленева И.А. Арбидол в терапии гриппа и других ОРВИ: Методич. пособие. — М., 2013.
Leneva I.A. [Arbidol in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections]: methodical. allowance. — М., 2013. (In Russ.)
5. [Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of Arbidol] / I. Leneva, R.J. Russel, Y. Boriskin, A. Hay // *Antiviral Research*. 2009 Feb. 81(2): 132—140.
6. Мониторинг чувствительности эпидемических штаммов вирусов гриппа изолированных в России к этиотропным препаратам / Бурцева Е.И. и др. // *Вопр. вирусологии*. 2009. Т. 54, № 5. С. 24—87.
[Monitoring the sensitivity of epidemic strains of influenza viruses isolated in Russia to etiotropic drugs] / E.I. Burtseva et al. // *Problems. Virology*. 2009. T. 54, № 5. P. 24—87. (In Russ.)
7. Изучение чувствительности пандемических вирусов гриппа А 2009 H1N1 и высоковирулентных вирусов гриппа птиц А (H5N1) к противогриппозным химиопрепаратам / Федякина И.Т. и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. 2011. № 3—4.
[A study of the sensitivity of pandemic influenza A 2009 H1N1 and highly virulent avian influenza viruses A (H5N1) influenza to the drugs] / Fedyakina I.T. et al. // *Antibiotics and Chemotherapy*. 2011. № 3—4. (In Russ.)
8. Крамарев С.А. Опыт применения арбидола при лечении и профилактики гриппа и ОРВИ у детей на Украине / С.А. Крамарев, Л.А. Палатная, В.И. Литус // *РМЖ*. — 2003. — № 21. — С. 1050—1051.
Kramarev S.A., Ward L.A., Litus V.I. [Experience of Arbidol in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections in children in Ukraine] // *RMJ*. 2003. № 21. P. 1050—1051. (In Russ.)
9. Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей: роль этиотропного препарата в профилактике и лечении // *Педиатрия*. 2013. Т. 92, №6.
Bulgakova V.A. [Acute respiratory infections in sickly children: etiotropic role of the drug in the prevention and treatment] // *Pediatrics*. 2013. T. 92, №6. (In Russ.)
10. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Молочкова О.В., Булгакова В.А. Фармако-эпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. у детей в возрасте до 18 лет // *Детские инфекции*. 2012. Т. 11, спецвыпуск. С. 9—15.
Uchaikin V.F., Shamsheva O.V., Molochkova O.V., Bulgakova V.A. [Pharmaco-epidemiologic study of the flow of influenza and other acute respiratory viral infection in the season 2010/11 in children under the age of 18 years] // *Children Infection*. 2012. T. 11, special issue. P. 9—15. (In Russ.)
11. Химиопрепараты в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций / Дринецкий В.П. и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. 1998. № 9. С. 29—34.
[Chemotherapy drugs in the treatment of influenza and other respiratory virus infections] / V.P. Drinevsky et al. // *Antibiotics and Chemotherapy*. 1998. № 9. P. 29—34. (In Russ.)
12. Чешик С.Г., Вартанян Р.В. Эффективность терапии Арбидолом при ОРВИ у детей раннего возраста // *Новые лекарственные препараты*. 2005. № 11. С. 37—44.
Cheshik S.G., Vartanyan R.V. [The effectiveness of therapy arbidol ARI in infants] // *New Drugs*. 2005. № 11. P. 37—44. (In Russ.)
13. Арбидол — новое средство для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей / Беляев А.Л. и др. // *Вестник РАМН*. 1996. № 3. С. 34—37.
[Arbidol — new tool for the prevention of influenza and acute respiratory viral infections in children] / Belyaev A.L. et al. // *Bulletin of Medical Sciences*. 1996. № 3. P. 34—37. (In Russ.)
14. Кладова О.В. Профилактика и лечение частых респираторных заболеваний у детей с ослабленным иммунитетом // *Детские инфекции*. 2012. Т. 11, спецвыпуск. С. 26—31.
Kladova O.V. [Prevention and treatment of frequent respiratory diseases in children with weakened immune systems] // *Children Infection*. 2012. T. 11, special issue. P. 26—31. (In Russ.)
15. Экспериментальные данные по эффективности арбидола в отношении возбудителя атипичной пневмонии (SARS) in vitro и in vivo: В сб.: Арбидол — новые данные / Хамитов Р.А. и др. — М., 2004. С. 43—46.
[Experimental data on the effectiveness of Arbidol against the causative agent of SARS (SARS) in vitro and in vivo]: In Sat.: [Arbidol — new data] / Khamitov R.A. et al. — М., 2004. pp. 43—46. (In Russ.)
16. Арбидол в комплексной терапии сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей / Дондурей Е.А. и др. // *Детские инфекции*. 2007. № 2. С. 39—44.
[Arbidol in the treatment of combined lesions of the respiratory and gastrointestinal tract in children] / E.A. Dondurei et al. // *Children Infection*. 2007. № 2. P. 39—44. (In Russ.)
17. Противовирусный препарат арбидол как перспектива этиотропной терапии ротавирусной инфекции у детей / Учайкин В.Ф. и др. // *Детские инфекции*. 2004. № 8. С. 34—39.
[The antiviral drug Arbidol as the prospect of a causal treatment of rotavirus infection in children] / V.F. Uchaikin et al. // *Children Infection*. 2004. № 8. P. 34—39. (In Russ.)
18. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А. Противовирусный препарат в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей // *Детские инфекции*. 2012. Т. 11, спецвыпуск. С. 37—43.
Uchaikin V.F., Novokshonov A.A. [The antiviral drug in the treatment of acute intestinal infections viral and viral bacterial etiology in children] // *Children Infection*. 2012. T. 11, special issue. P. 37—43. (In Russ.)
19. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Этиотропная терапия серозных энтеровирусных менингитов у детей // *Совр. технологии в медицине*. 2011. № 4. С. 169—172.
Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. [Causal treatment of serous enteroviral meningitis in children] // *Sovrem. Technology in Medicine*. 2011. № 4. P. 169—172. (In Russ.)
20. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов у детей в современных условиях (по данным Ярославской области) // *Детские инфекции*. 2012. Т. 11, спецвыпуск. С. 48—52.
Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. [Clinical and laboratory features of enteroviral meningitis in children in modern conditions (according to the Yaroslavl region)] // *Children Infection*. 2012. T. 11, special issue. P. 48—52. (In Russ.)