

Резолюция совета экспертов

Проблемы и возможности лечения инфекций верхних дыхательных путей у детей на сегодняшний день

Т.А.Руженцова^{1,2}, И.В.Бабаченко^{3,4}, Н.Д.Одинаева^{5,6}, Л.Д.Панова⁷, А.В.Гуров^{8,9}, Н.Г.Соболева¹⁰, Н.Б.Мигачева¹¹, Г.М.Филиппова¹², С.В.Халиуллина¹³, Т.А.Когут¹⁴, Е.А.Шпакова¹⁵

¹Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²Медицинский университет «Реавиз», Москва, Российская Федерация;

³Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области, Москва, Российская Федерация;

⁶Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва, Российская Федерация

⁷Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

⁸Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

⁹Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И.Свержевского, Москва, Российская Федерация;

¹⁰Клиника G8, Краснодар, Российская Федерация;

¹¹Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация;

¹²Министерство здравоохранения Алтайского края, Барнаул, Российская Федерация;

¹³Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;

¹⁴Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация;

¹⁵Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Российская Федерация;

В статье представлены резолюция и материалы заседания совета экспертов, которое состоялось 24 мая 2023 г. в Санкт-Петербурге. Заседание было посвящено актуальным на сегодняшний день вопросам терапии инфекций ротоглотки у детей. В обсуждении приняли участие ведущие инфекционисты, педиатры и иммунологи из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани и других городов России. Согласно резолюции, на сегодняшний день в России отмечается высокий уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями среди детей с высокой частотой осложнений, регистрируются летальные исходы. Регистрируется большое число случаев активных герпесвирусных инфекций, особенно среди часто болеющих детей. В действующих клинических рекомендациях по лечению острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) отсутствуют алгоритмы дифференцированных подходов к терапии, сокращающих продолжительность заболевания, препятствующих развитию осложнений и повторных эпизодов респираторных инфекций. В клинической практике отмечается избыточное, зачастую необоснованное назначение антибактериальной терапии, которая усугубляет дисбиотические нарушения, снижая колонизационную и иммунную резистентность, провоцирует инфекционно-воспалительные заболевания полости рта, обусловленные условно-патогенной флорой. Исходя из представленных данных, необходима коррекция клинических рекомендаций по лечению ОРВИ у детей с внесением показаний для назначения бензидамина при проявлениях тонзиллита, фарингита (тонзиллофарингита) и стоматита как средства первого выбора при болях в горле и полости рта. Также представляется необходимым вне-

Для корреспонденции:

Руженцова Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней московского филиала медицинского университета «Реавиз»

Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10

Телефон: (495) 452-1816

ORCID: 0000-0002-6945-2019

Статья поступила 01.09.2023, принята к печати 29.09.2023

For correspondence:

Tatiana A. Ruzhentsova, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Clinical Work of the G.N.Gabrichesky Research Institute of Epidemiology and Microbiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the Moscow branch of the Medical University "Reaviz"

Address: 10 Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russian Federation

Телефон: (495) 452-1816

ORCID: 0000-0002-6945-2019

The article was received 01.09.2023, accepted for publication 29.09.2023

сение данных об эффективности применения инозина пранобекса при симптомах ОРВИ различной этиологии, включая COVID-19 и активные герпесвирусные инфекции.

Ключевые слова: бензидамин, герпесвирусные инфекции, инозин пранобекс, микробиом, острые респираторные вирусные инфекции, острые респираторные инфекции, тонзиллит, тонзиллофарингит, фарингит, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Руженцова Т.А., Бабаченко И.В., Одинаева Н.Д., Панова Л.Д., Гуров А.В., Соболева Н.Г., Мигачева Н.Б., Филиппова Г.М., Халиуллина С.В., Когут Т.А., Шпакова Е.А. Резолюция совета экспертов. Проблемы и возможности лечения инфекций верхних дыхательных путей у детей на сегодняшний день. Инфекционные болезни. 2023; 21(3): 127–136. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-3-127-136

Resolution of the Council of Experts Current challenges and treatment options for upper respiratory tract infections in children

T.A.Ruzhentsova^{1,2}, I.V.Babachenko^{3,4}, N.D.Odinaeva^{5,6}, L.D.Panova⁷, A.V.Gurov^{8,9}, N.G.Soboleva¹⁰, N.B.Migacheva¹¹, G.M.Filippova¹², S.V.Khaliullina¹³, T.A.Kogut¹⁴, E.A.Shpakova¹⁵

¹G.N.Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

²Medical University "Reaviz", Moscow, Russian Federation;

³Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁵Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow region, Moscow, Russian Federation;

⁶M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow Russian Federation

⁷Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

⁹L.I.Sverzhesky Clinical Research Institute of Otorhinolaryngology, Moscow Russian Federation;

¹⁰G8 Centre, Krasnodar, Russian Federation;

¹¹Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

¹²Ministry of Health of the Altai Territory, Barnaul, Russian Federation;

¹³Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

¹⁴Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation;

¹⁵Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

This article presents the resolution and materials of the Expert Council meeting held in Saint Petersburg on May 24, 2023. The meeting was devoted to topical issues of treatment of oropharyngeal infections in children. Leading infectious disease specialists, pediatricians and immunologists from Moscow, Saint Petersburg, Kazan, and other cities of Russia took part in the discussion. According to the resolution, today in the Russian Federation there is a high incidence of acute respiratory infections among children with a high frequency of complications, and fatal outcomes are registered. Numerous cases of active herpesvirus infections are recorded, especially among frequently ill children. The current clinical guidelines for the treatment of acute respiratory viral infections lack algorithms for differentiated therapeutic approaches that reduce disease duration, prevent the development of complications and recurrent episodes of respiratory infections. In clinical practice, there is excessive, often unjustified prescription of antimicrobial therapy, which aggravates intestinal disorders, reducing colonization and immune resistance, and provokes oral infections and inflammations caused by opportunistic pathogens. Based on the presented data, it is necessary to correct clinical recommendations for the treatment of acute respiratory viral infections in children with the introduction of indications for prescribing benzydamine in cases of tonsillitis, pharyngitis (tonsillopharyngitis) and stomatitis as a first-choice medication for sore mouth and throat. It also seems necessary to include data on the efficacy of inosine pranobex in symptoms of acute respiratory viral infections of various etiologies, including COVID-19 and active herpesvirus infections.

Key words: benzydamine, herpesvirus infections, inosine pranobex, microbiome, acute respiratory viral infections, ARI, tonsillitis, tonsillopharyngitis, pharyngitis, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Ruzhentsova T.A., Babachenko I.V., Odinaeva N.D., Panova L.D., Gurov A.V., Soboleva N.G., Migacheva N.B., Filippova G.M., Khaliullina S.V., Kogut T.A., Shpakova E.A. Resolution of the Council of Experts. Current challenges and treatment options for upper respiratory tract infections in children. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2023; 21(3): 127–136. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2023-3-127-136

24 мая 2023 г. в Санкт-Петербурге состоялось заседание совета экспертов по актуальным на сегодняшний день вопросам терапии инфекций ротоглотки у детей. На заседании присутствовали ведущие инфекционисты, педиатры и иммунологи из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани и других городов России. По результатам обсуждения была предложена резолюция, положения которой

направлены на снижение заболеваемости респираторными инфекциями и уменьшение числа осложнений.

Эпидемиологические данные

Более 60% в структуре заболеваемости детского возраста приходится на болезни органов дыхания, прежде всего на острые респираторные инфекции (ОРИ), которые в абсо-

лютом большинстве случаев проявляются, в первую очередь, симптомами поражения ротоглотки. По данным Роспотребнадзора, заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей у детей в 4–5 раз выше, чем среди взрослого населения, и составляет >90% от всех регистрируемых в России инфекционных заболеваний детского населения [1]. На сегодняшний день в России отмечаются высокие показатели заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) с их ростом. Среднегодовалая заболеваемость ОРВИ в 2010–2018 гг. составляет 20 862 на 100 тыс. населения. В 2021 г. было зарегистрировано 38,44 млн случаев ОРВИ (75,8% от всех инфекционных заболеваний), что равняется 26,25% населения страны. Среди заболевших зарегистрировано 18,66 млн детей до 14 лет. В 2022 г. заболеваемость ОРВИ составила 42,18 млн, из них детей – 19,56 млн [1].

На фоне пандемии COVID-19 заболеваемость гриппом в 2021 г. снизилась, составив 14,96 на 100 тыс. населения, что ниже среднего многолетнего показателя (2010–2019 гг.) 52,55 на 100 тыс. населения. Однако на фоне отмены ряда карантинных ограничений в 2022 г. этот показатель существенно вырос: до 58,29 на 100 тыс. населения. При этом заболеваемость детского населения до 14 лет была намного выше: в 2021 г. – 56,29, а в 2022 г. – 176,96 на 100 тыс. населения [1].

До начала распространения новой коронавирусной инфекции среди сезонных острых респираторных заболеваний по числу регистрирующихся летальных исходов на первом месте стоял грипп. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно число смертей от гриппа и его осложнений составляет от 250 до 600 тыс. ОРВИ также могут становиться причиной летальных исходов, особенно у детей до 5 лет. К жизнеугрожающим осложнениям относят в первую очередь аденовирусные пневмонии и бронхолиты, обусловленные респираторно-синцитиальными вирусами (РСВ).

Как показано на рис. 1, заболеваемость внебольничными пневмониями, которые, как правило, являются осложнением инфекций верхних дыхательных путей, также остается на высоком уровне. С наступлением пандемии COVID-19 был отмечен рост числа пневмоний. При учете в 2021 г. отдельных случаев, не связанных с вирусом SARS-CoV-2, высокий уровень сохранился, составив 1148,43 на 100 тыс. населения, что выше среднегодовалого показателя (391,82) в 2,9 раза [1]. Это, очевидно, указывает на несовершенство подходов к этиологической лабораторной диагностике и стартовой терапии. В 2022 г. в условиях распространения вариантов SARS-CoV-2 (Омикрон), характеризующихся меньшей тропностью к легочной ткани, заболеваемость внебольничными пневмониями снизилась до 402,94 на 100 тыс. населения. Общее число зарегистрированных случаев пневмоний, вызванных новой коронавирусной инфекцией, в 2021 г. составило 1 646 661, из них у детей – 16 899, а в 2022 г. – 444 936, из них у детей – 13 253 [1]. Это подтверждает более высокую восприимчивость к новым вариантам SARS-CoV-2 детской популяции и требует доработки имеющихся рекомендаций по лечению ОРВИ и COVID-19 на амбулаторном этапе.

Обращает на себя внимание, что в структуре причин смерти детей болезни органов дыхания на территории России в 2022 г. составили 27% (621 ребенок), из них пнев-

монии – 24%, а астматический статус, острый пансинусит, острая респираторная недостаточность – по 1% [https://www.rosstat.gov.ru].

Среди основных причин высокой заболеваемости и наличия летальных исходов от гриппа и других респираторных инфекций можно выделить сложности специфической профилактики вследствие высокой степени изменчивости вирусов, отсутствие вакцин для профилактики ОРВИ негриппозной этиологии (кроме специфического иммуноглобулина для пассивной профилактики РСВ-инфекции у детей из групп риска), отсутствие алгоритмов дифференцированного подхода к выбору противовирусных препаратов и топических средств для лечения ОРВИ в действующих клинических рекомендациях [2].

В период после снятия карантинных ограничений, введенных практически в период начала пандемии COVID-19, в ряде стран, например в США и Великобритании, был отмечен резкий рост числа детей, госпитализированных с РСВ-инфекцией, в т.ч. в отделения реанимации, на фоне нетипично раннего начала активной циркуляции вирусов гриппа и роста числа случаев коронавирусной инфекции, обусловленной актуальными штаммами SARS-CoV-2, что позволило говорить о «тридемии», вызванной этими возбудителями.

Анализ этиологической структуры осложнений показывает изменение преобладающей роли бактериальных агентов на вирусные [3, 4]. По данным исследования, проведенного среди населения стран Африки и Азии, в 2019 г. вирусы были идентифицированы в 61,4% случаев, а бактерии – лишь в 27,3%. Среди всех возбудителей доминировал РСВ (31,1%) [3]. Несколько раньше в США респираторные вирусы были выявлены у 66% детей с пневмониями, вирусно-бактериальные ассоциации – у 7%, только бактериальные возбудители – у 8% [4]. Вероятно, что этому способствует вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций, широкое распространение диагностики методом полимераз-

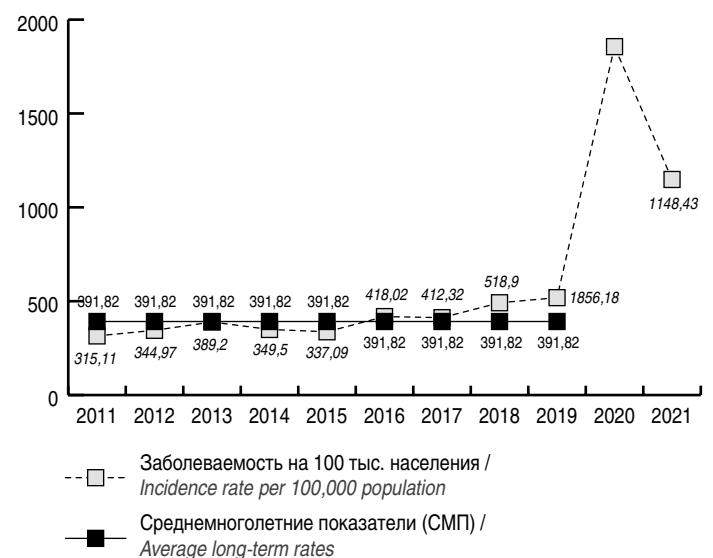


Рис. 1. Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями в РФ в 2011–2021 гг. на 100 тыс. населения.

Fig. 1. Dynamics of the incidence of community-acquired pneumonia in the Russian Federation in 2011–2021 per 100,000 population.

ной цепной реакции (ПЦР), активное, зачастую избыточное, применение антибактериальных средств и недостаточное использование возможностей противовирусной терапии.

Исследование, проведенное в рамках клинической практики среди 2232 госпитализированных в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России детей с симптоматикой ОРВИ в 2022 г., показало наличие вирусов в мазках из носоглотки у 583 (26,1%) из них. Преобладали риновирусы и аденовирусы (рис. 2). У 62% детей с подтвержденной вирусной этиологией пневмоний был идентифицирован РСВ. В этиологической структуре бронхитов также преобладал РСВ, составляя 26%. При анализе микст-инфекций за период с 2016 по 2022 г. при поражениях нижних дыхательных путей более 1 вируса выявляли у 16%, наиболее частыми комбинациями были РСВ + риновирус (23%) и РСВ + аденовирус (18%) [5].

Вирус SARS-CoV-2, присоединившийся к циркуляции ранее известных сезонных респираторных вирусов, несмотря на значительное снижение ежедневного числа новых случаев, тяжелых форм и летальных исходов, по-прежнему остается значимым этиологическим фактором в структуре ОРВИ. По данным статистики [<https://www.worldometers.info/coronavirus>], во 2–3-м кварталах 2023 г. в мире сохранялась недельная заболеваемость COVID-19 на уровне нескольких сотен тысяч случаев, а число летальных исходов – около 400–800.

Таким образом, проблема распространенности и летальности от ОРВИ, гриппа и COVID-19 очевидна.

Клинические особенности сезонных ОРВИ, COVID-19 и их осложнений

При распространении варианта SARS-CoV-2 Омикрон клинические проявления новой коронавирусной инфекции стали схожи с симптоматикой ранее известных сезонных ОРВИ. По результатам проведенного в 2022 г. исследования среди детей с подтвержденным COVID-19 у 93% детей он сопровождался лихорадкой, кашлем – у 59%, насморком – у 54%. При осмотре в большинстве случаев выявляли гиперемии задней стенки глотки (95%), гиперемии миндалин (93%), увеличение миндалин (56%) [6]. Из числа включенных в исследование детей у 25% отмечали пневмонию. Вероятно, что высокая частота пневмоний связана с особенностями маршрутизации данных пациентов: среди обратившихся в стационары и консультативно-диагностические центры, на базе которых было проведено исследование, были преимущественно дети с отсутствием положительной динамики в первые дни от начала COVID-19. Наряду со схожестью симптоматики по сравнению с другими ОРВИ, у 14% детей были выявлены показания к проведению анти тромботической терапии, что, безусловно, является настораживающим фактором в условиях официальных заявлений о завершении пандемии.

Анализ случаев с другой этиологией показывает, что в настоящее время при отсутствии лабораторной диагностики только по клиническим симптомам предположить, какой возбудитель вызвал ОРВИ, весьма затруднительно. По результатам исследований отмечают различия, которые видны при сравнении особенностей течения в зависимости от этиологического фактора. При риновирусной инфекции лихорадка отмечается реже (в 81% случаев) и менее выра-

жена ($p < 0,001$) [5]. При метапневмовирусной инфекции, напротив, лихорадка достоверно выше ($p = 0,006$). В то же время метапневмовирусная и аденовирусная инфекции характеризуются более продолжительным периодом повышения температуры тела ($p < 0,005$). Аденовирусная инфекция чаще характеризуется второй волной лихорадки (20% случаев), наличием тонзиллита (36%) и конъюнктивита (26%).

Тонзиллофарингиты в целом характерны для вирусной этиологии респираторной инфекции. Среди основных этиологических факторов выделяют аденовирусы, вирусы парагриппа, РСВ, риновирусы, коронавирусы, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус кори, энтеровирусы. При этом необходимо проводить дифференциальную диагностику со стрептококковой инфекцией, которая выявляется только примерно в 10% случаев – при наличии β -гемолитического стрептококка группы А. Возможна бактериальная этиология, не требующая обязательного назначения антибиотика для системного применения (β -гемолитические стрептококки групп С и G, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*), а также дифтерия, сифилис, туберкулез, кандидоз, которые требуют определенных терапевтических подходов. В 30% случаев этиологию острого тонзиллофарингита установить не удается.

По результатам анализа клинической картины в проведенном исследовании ларинготрахеит был более характерен для бокавирусной инфекции (28%) и парагриппа (24%). Заболевание осложнялось развитием острого среднего отита у 33,0% детей, в т.ч. гнойного – у 6,8% [5]. Развитие отита достоверно чаще отмечалось при РСВ-инфекции – в 44,2% случаев ($p = 0,006$), в т.ч. гнойного – в 12,6% случаев. При аденовирусной инфекции отит выявляли в 41% случаев, в т.ч. у 7,7% детей – гнойный.

Синусит выявляли у 8,3% детей, несколько чаще при аденовирусной инфекции – у 15,3%.

Исследования подтверждают, что высокие значения температуры тела ($>39^{\circ}\text{C}$), налеты, лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка отмечаются как при бактериальной, так и при вирусной этиологии и не могут использоваться для выбора между антибактериальной и противовирусной терапией [5].

В целом от 16 до 30% случаев ОРВИ сопровождаются осложнениями, среди которых регистрируются пневмонии, синуситы, отиты, синдром крупа, менингоэнцефалиты, бронхообструктивный синдром с возможностью астматического статуса, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, поражения сердца, поджелудочной железы, печени и почек, гемолитические кризы, флегмоны орбиты, периостит, абсцесс головного мозга, синустромбоз и некоторые другие.

Примечательно, что по результатам клинического анализа крови при осложнениях ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей вирусной этиологии нередко отмечался лейкоцитоз: при аденовирусной инфекции – в 37% случаев ($p = 0,002$), при риновирусной – в 38,1%. Нейтрофилез был обнаружен у 72% детей с риновирусной инфекцией, у 71% – при бокавирусной и у 63% – при аденовирусной инфекции, что следует учитывать при определении терапевтической тактики.

Энтеровирусная инфекция как причина воспаления верхних дыхательных путей

Одной из нерешенных с точки зрения своевременной диагностики и этиотропной терапии проблем остается энтеровирусная инфекция, характеризующаяся разнообразием проявлений, основными из которых являются везикулярный фарингит, герпангина, везикулярный стоматит, лихорадка, диарея и экзантема. Те или другие симптомы проявляются чаще в зависимости от варианта вируса, как правило, с явным преобладанием того или иного симптома у пациента. Вирусноносительство у здоровых лиц составляет от 17 до 46%. Вирус обнаруживают в крови, моче, носоглотке и фекалиях за несколько дней до появления клинических симптомов, в течение 2 нед. после появления клиники, а у иммунодефицитных лиц возможно выделение в течение нескольких лет. Доказана высокая контагиозность энтеровирусов. Вирус активно распространяется среди детей до 5 лет при попадании небольшой дозы перорально. Возможно инфицирование и другими путями. Отмечаются сезонные подъемы в весенне-осенний период, при которых 85% случаев протекают бессимптомно, 12–14% – как легкие лихорадочные заболевания, а 1–3% имеют тяжелое течение с развитием осложнений: менингита, энцефалита, паралича, миокардита, плевродинии, пневмонии, отека легких и других. Специфическая терапия не разработана.

Роль вирусов группы герпеса и проблема часто болеющих детей

Еще одной проблемой здравоохранения остается значительное число часто болеющих детей, доля которых составляет, по различным данным, от 20 до 60% от всей детской популяции [7]. На эту категорию приходится 50–60% всех регистрируемых ОРВИ. У часто болеющих пациентов нередко регистрируют рецидивирующие ларинготрахеиты, отиты, синуситы. По данным исследований, у 40% из этих детей к 7–8 годам формируется хроническая патология. При обследовании выявляют дисфункцию иммунной системы, генетические факторы. Однако основной причиной часто повторяющихся инфекционных заболеваний большинство исследователей считают герпесвирусные инфекции и их ассоциации с другими возбудителями: стрептококками (16–20%), микоплазмами (10–25%), хламидиями (4–8%), пневмоцистами (3–24%). У пациентов часто отмечается обильный рост условно-патогенных бактерий и грибов на слизистых оболочках носо- и ротоглотки (в 50–80%). Наиболее часто выявляют ассоциации ВЭБ с цитомегаловирусом, цитомегаловируса с вирусом герпеса человека 6-го типа и все 3 этих вируса одновременно [8]. Несомненно, что активность вирусов группы герпеса и других возбудителей зависит от состава микробиома, особенностей активности ребенка, психологических и физических перегрузок, питания и проводимой терапии.

Известно иммуносупрессивное действие герпесвирусов за счет высокой мутабельности вирусного генома, угнетения выработки антител и интерферона, снижения количества и функции цитотоксических лимфоцитов, угнетения функции естественных киллеров [9]. ВЭБ рассматривается как один из наиболее значимых факторов, приводящих к гипер-

трофии глоточной миндалины с последующим формированием стойкой назальной обструкции.

Постинфекционные состояния, в т.ч. лонг-ковид и постковидный синдром, нередко связаны с нарушением регуляции оси «микробиота–кишечник–мозг», вызванным инфекцией, иммунным ответом и действием антибактериальной терапии. На этом фоне происходит реактивация персистирующих латентных ДНК-вирусов: вируса простого герпеса, ВЭБ, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа, что обуславливает повышение чувствительности организма к различным возбудителям и рост числа эпизодов ОРВИ в постинфекционном периоде.

Таким образом, учитывая высокую вероятность сочетания активной персистирующей вирусной инфекции у часто болеющего ребенка с сезонными вирусами, очевидна необходимость применения противовирусной терапии широкого спектра действия.

Роль состава микробиома в развитии инфекций верхних дыхательных путей

Подробное изучение свойств и особенностей микробиома человека, проведенное в последние десятилетия учеными из разных стран, показало важнейшую роль различных представителей нормофлоры в формировании защиты организма от широкого спектра возбудителей [10]. Разрушение биопленки, сформированной микроорганизмами, в норме населяющими слизистую оболочку дыхательных путей, ведет к уменьшению количества индигенных микроорганизмов и преобладанию транзитной флоры, что нарушает колонизационную резистентность и сопровождается нарастанием чувствительности к различным патогенам. Дисбиоз нередко развивается в результате избыточной, зачастую неоправданной антибактериальной терапии, а также при применении глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов. Как при системном, так и при местном действии антибиотиков и антисептиков имеется вероятность развития дисбиотических изменений, выраженность которых зависит от особенностей применяемого вещества, доз и подходов к коррекции нарушений. Возможны и другие причины. Клинически это выражается дискомфортом в области ротоглотки с сухостью, жжением, неприятным запахом изо рта, болезненностью при глотании, ощущением «кома» в гортани и т.д. Условно-патогенные представители нормальной микрофлоры при их активизации становятся основными возбудителями стоматологических заболеваний (кариес, гингивит, пародонтит).

Одним из распространенных на сегодняшний день среди детей и взрослых любого возраста вариантов дисбиоза ротоглотки является фарингомикоз. Анализ клинической практики показывает, что пациентам с этим диагнозом в качестве стартовой терапии нередко назначают антибиотики и антисептики, усугубляющие дисбиотические нарушения.

Отдельной проблемой дисбиотических изменений ротоглотки является актиномикоз, вызываемый актиномицетами, к которым относятся *Actinomyces*, *Actinomadura*, *Nocardia*, *Micromonospora*, *Rhodococcus*, *Streptomyces*, *Tsukamurella* и др. Термин «актиномицеты» распространяется на широкий

круг грамположительных аэробных и микроаэрофильных бактерий, обладающих способностью к формированию ветвящегося мицелия (переплетающиеся нити – гифы) с характерным спороношением, а также палочек неправильной формы и кокковидных элементов, которые образуются в результате фрагментации мицелия. Актиномицеты образуют достаточно примитивный мицелий, но, в отличие от грибов, не содержат в клеточной стенке хитина или целлюлозы, не способны к фотосинтезу и резистентны к противогрибковым средствам, но чувствительны к бактериофагам и антибиотикам. В то же время по строению клеточной стенки в составе пептидогликана они отличаются от бактерий наличием галактозы, арабинозы, ксилозы и мадуры. Актиномицеты широко распространены в окружающей среде: в почве, в воде, в горячих минеральных источниках, на растениях, на каменистых породах и в других местах. В организме человека они сапрофитируют на коже, в ротовой полости, в зубном налете, в лакунах миндалин, на слизистой оболочке верхних дыхательных путей и бронхов, в желудочно-кишечном тракте и в иных локусах. При снижении иммунного ответа в результате тяжелых инфекционных или соматических заболеваний, патологии слизистых оболочек полости рта, респираторного и желудочно-кишечного трактов, переохлаждений, травм и ряда других обстоятельств актиномицеты способны переходить из сапрофитического в паразитическое состояние с развитием актиномикоза.

Актиномикоз – хроническое гнойное неконтагиозное заболевание, характеризующееся формированием синюшно-красных, а затем багровых инфильтратов плотной консистенции с множественными очагами флюктуации и свищами с гнойным отделяемым в мягких и костных тканях практически любых локализаций. Протекает практически без боли, но с повышением температуры тела (чаще с эпизодами субфебрилитета). Длительность инкубационного периода может колебаться от 2–3 нед. до нескольких лет (от времени инфицирования до развития манифестных форм актиномикоза).

Дифференциальную диагностику при такой симптоматике следует проводить с афтозным стоматитом, который характеризуется образованием на фоне воспаления слизистой полости рта язв, ран или эрозий, которые часто бывают рецидивирующими. Афтозные язвы поражают от 20 до 25% населения и являются одним из наиболее частых поражений полости рта в общей популяции. Эпизоды могут повторяться в любое время в течение жизни с различной частотой, в среднем около 3 мес., а частота рецидивов достигает 50% [11]. Поражения слизистой при афтозном стоматите обычно имеют форму круглых или овальных язв с гиперемизированным периферическим краем и желтоватым «прилипшим» экссудатом в центре. В большинстве случаев основной причиной являются вирусные (в первую очередь, простой герпес), бактериальные или грибковые инфекции. Реже ведущей причиной становятся системные заболевания, целиакия, лекарственные препараты. При травматизации участка инфекции играют также важную роль в формировании клинической симптоматики.

Таким образом, сохранение состава микробиома играет важнейшую роль для профилактики инфекционно-воспали-

тельных заболеваний ротоглотки, а при выборе терапии необходимо учитывать вероятность влияния дисбиотических нарушений на клиническую симптоматику.

Взаимосвязь инфекций верхних дыхательных путей и аллергопатологии

Как показывают исследования, развитию аллергии, особенно респираторных ее форм, способствуют повторные ОРВИ, бронхиты и пневмонии [12]. Как хроническая, так и острая инфекция может становится триггером аллергопатологии («инфекционная аллергия») с развитием гиперчувствительности немедленного или замедленного типа. На сегодняшний день эта возможность описана для вирусов гриппа, парагриппа, риновирусов, РСВ, коронавируса, метапневмовирусов, бокавирусов, аденовирусов, рота- и реовирусов, а также пневмококков, нейссерий, гемофильных палочек, моракселл, стрептококков группы А, зеленящих стрептококков, бордетелл, энтерококков, кишечных палочек, шигелл, грибов рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Malassezia*, *Candida*, *Trichophyton*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Cryptococcus*, *Cladosporium*, *Scedosporium*. Более чем у 40% детей с бронхиальной астмой и дермореспираторным синдромом первый приступ затрудненного дыхания возникает на фоне ОРВИ. Последующие приступы более чем у 50% таких детей также связаны с ОРВИ. Обострение бронхиальной астмы при присоединении ОРВИ происходит в 88,4% случаев, атопического дерматита – в 78,6% [12]. При развитии респираторной вирусной инфекции вирусные протеазы стимулируют Th2-обусловленный ответ. Вместе с этим эндотелий становится более восприимчивым к действию возбудителей. Аллергическая реакция вызывает вторичное подавление антивирусного ответа со снижением выработки интерферона, что приводит к формированию замкнутого круга из взаимно усугубляющих факторов.

В то же время доказано, что некоторые микроорганизмы, например лактобактерии, являются антагонистами аллергопатологии. Это еще раз подтверждает необходимость адекватной своевременной терапии с учетом необходимости сохранения оптимального состава микробиома и колонизационной резистентности ротоглотки.

Особенности терапии инфекций верхних дыхательных путей

В действующих на сегодняшний день клинических рекомендациях [2] алгоритм выбора противовирусных препаратов для лечения ОРВИ, за исключением противогриппозных при подтвержденном гриппе, отсутствует. В то же время прогрессирование заболевания с ухудшением состояния ребенка в большинстве случаев требует от врача терапевтических действий. По данным исследования, проведенного среди детей, госпитализированных с симптоматикой поражения нижних дыхательных путей, развившихся на фоне ОРВИ, антибактериальная терапия назначалась в 82,5% случаев, в т.ч. при вирусной этиологии заболевания: при пневмонии – в 100% случаев, при бронхите – в 77,7% [5]. При аденовирусной инфекции антибактериальная терапия назначалась 100% детей, что достоверно чаще, чем при других инфекциях ($p = 0,002$).

Эти результаты подтверждают необходимость использования лабораторных методов верификации возбудителей, в т.ч. экспресс-тестов, для дифференциальной диагностики ОРИ и дифференцированных подходов к терапии в настоящее время.

Избыточное применение антибактериальной терапии при лечении ОРВИ и их осложнений представляет собой одну из основных проблем педиатрической практики на сегодняшний день. Наряду с этим одной из важных проблем в педиатрии остается полипрагмазия из-за большого числа препаратов, присутствующих на фармацевтическом рынке, вместе с отсутствием возможностей и алгоритмов в соответствии с клиническими рекомендациями [2].

В то же время отсутствие своевременного адекватного лечения может приводить не только к формированию и прогрессированию осложнений, но и к хронизации инфекционно-воспалительного процесса. Формирование бактериальных биопленок в криптах миндалин может быть одним из факторов длительного и рецидивирующего течения тонзиллита со значительным числом ложноотрицательных результатов при попытке идентификации возбудителя.

Препараты для топической терапии

Согласно имеющимся клиническим рекомендациям [2], при ОРВИ показаны орошения и полоскания горла солевыми растворами. Однако во многих случаях этого оказывается недостаточно для улучшения состояния больного ребенка. Учитывая преобладание симптоматики фарингита и тонзиллита при респираторных инфекциях, включая COVID-19, наиболее оправдано начинать лечение с бензидамина гидрохлорида (бензидамина) – нестероидного противовоспалительного препарата местного действия, отличительными особенностями которого являются антисептические свойства в сочетании с противовоспалительным и анальгетическим действием. Бензидамин может применяться при гингивитах и стоматитах, в т.ч. при наличии язв полости рта различной этиологии.

Бензидамин входит в клинические рекомендации по лечению острого тонзиллофарингита. Механизм действия заключается в ингибировании провоспалительных цитокинов: циклооксигеназы, фактора некроза опухоли и интерлейкина-1, что сопровождается снижением выраженности клинических проявлений воспаления [13]. Ингибируя циклооксигеназу, которая является ферментом, участвующим в синтезе простагландинов и тромбосана A2, бензидамин значительно снижает базальную продукцию простагландина E2, активно ингибирует провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли и интерлейкин-1.

В то же время бензидамин способен существенно повышать терапевтическую эффективность системных антибактериальных препаратов: против метициллинрезистентных золотистых стафилококков – в 16 раз, против *Klebsiella pneumoniae* – в 8 раз, против *Acinetobacter baumannii* – в 4 раза [14, 15]. Исследования подтвердили, что этот эффект реализуется за счет предотвращения образования и разрушения имеющихся биопленок [16, 17]. Бензидамин оказывает специфическое антимикробное действие за счет быстрого проникновения через мембраны микроорганизмов с последующим повреждением клеточных структур, наруше-

нием метаболических процессов и лизисом клетки. Он обладает противогрибковым действием в отношении *Candida albicans*, вызывает структурные модификации клеточной стенки грибов и метаболических цепей мицелия и таким образом препятствует их репродукции [16]. Эти особенности позволяют рекомендовать бензидамин при актиномикозе, фарингомикозе и афтозном стоматите.

В поведенных исследованиях была доказана и противовирусная активность бензидамина, в т.ч. против актуального на сегодняшний день SARS-CoV-2, сокращая период выделения вируса в среднем на 1,34 суток [6].

В клинической практике уже на третьи сутки бензидамин обеспечивает более выраженное уменьшение всех изменений в ротоглотке, а на 5-е сутки – купирование воспалительного процесса [18]. Обезболивающий эффект развивается в течение 1 мин благодаря структурному сходству молекулы бензидамина и местных анестетиков (тетракаина), обуславливающих стабилизацию сенсорных рецепторов, снижение концентрации и активности биогенных аминов и брадикинина, имеющих аллогенные свойства [18]. Вместе с этим отмечается отсутствие какого-либо действия на метаболизм эпителиальных клеток слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В отличие от гексидина и хлоргексидина бензидамин не снижает метаболическую активность и не подавляет рост клеток слизистой оболочки, не увеличивает проницаемость мембран лимфоцитов и не вызывает их гибель при исследовании как лимфоцитов здоровых доноров, так и лимфоцитов пациентов [19]. В исследованиях не было установлено отрицательного влияния на нормофлору полости рта, а также клинически значимых взаимодействий бензидамина с другими лекарственными препаратами.

У детей с COVID-19, заболевших в 2022 г. при распространении генетических вариантов Омикрона, бензидамин на 0,93 суток сокращал продолжительность лихорадочного периода, на 1,77 суток уменьшал среднюю продолжительность болей в горле и на 2,29 суток сокращал длительность гиперемии задней стенки. Общая продолжительность заболевания при этом уменьшалась на 1,16 суток [6].

Другие антисептические средства могут рассматриваться в иных клинических ситуациях при наличии определенных показаний, в т.ч. при отсутствии положительного результата или при непереносимости бензидамина.

Противовирусная терапия системного действия

Учитывая высокую частоту персистирующих герпесвирусных инфекций с их активизацией у часто болеющих детей, вероятность микст-инфицирования, высокую частоту осложнений и регистрацию летальных исходов среди детей, очевидна необходимость назначения противовирусных препаратов широкого спектра действия. В первую очередь, исходя из представленного выше материала, они показаны часто болеющим детям, имеющим продолжительный период ОРВИ и наличие осложнений в анамнезе. В условиях распространения вариантов SARS-CoV-2, которые обуславливают симптоматику, не отличающуюся от ранее известных ОРВИ, но сопровождающихся повышенным риском развития пневмоний и тромботических осложнений, была сформулирована рекомендация по применению препаратов широкого спектра действия против различных респираторных вирусов. Доказа-

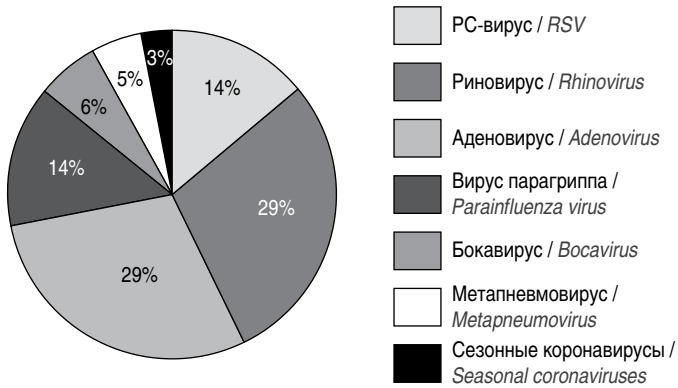


Рис. 2. Выявленные вирусы в мазках у детей, госпитализированных с симптомами ОРВИ в 2022 г. (%) (по неопубликованным данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России).

Fig. 2. Detected viruses in smears from children hospitalized with symptoms of acute respiratory viral infections in 2022 (%) (based on unpublished data from Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical-Biological Agency of Russia).

тества их эффективности и безопасности имеются лишь для небольшого числа препаратов. Среди них инозин пранобекс (метизопринол, «Гроприносин»), действие которого против различных инфекционных заболеваний было подтверждено более чем в 1,5 тыс. исследований [20, 21]. При распространении COVID-19 результативность препарата была подтверждена в одной из работ, проведенных в Эквадоре. По полученным данным, у 97% детей и взрослых с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, получавших инозин пранобекс (рис. 2), к 14-му дню после начала терапии отсутствовали признаки поражения легких по данным компьютерной томографии, в то время как в группе, не получавшей противовирусную терапию, у 67% пациентов в легочной ткани выявляли очаговые изменения. На фоне приема препарата у 90% больных был получен отрицательный результат ПЦР-диагностики на наличие SARS-CoV-2, и у 90% клинические симптомы отсутствовали. В группе сравнения показатели составили по 33% соответственно, что статистически значимо подтвердило эффективность терапии [21].

Эффективность применения инозина пранобекса («Гроприносина») у детей также была подтверждена в российской неинтервенционной наблюдательной программе, осуществленной в период распространения первых вариантов SARS-CoV-2 [22]. В исследовании было показано, что препарат сокращает продолжительность лихорадочного периода с 6 ± 1 суток при применении различных других противовирусных лекарственных средств до $4 \pm 0,7$ суток при назначении инозина пранобекса.

Универсальная эффективность инозина пранобекса против различных вирусов дает значительное преимущество этого препарата при лечении пациентов с ОРВИ, гриппом и герпесвирусными инфекциями. Инозин пранобекс может применяться без предварительного иммунологического обследования, на основании одной лишь клинической картины ОРВИ, поскольку не вызывает гиперстимуляции иммунитета. Мета-анализ исследований показал, что при приеме инозина пранобекса продолжительность ОРВИ снижается

на 88%, суммарный балл оценки клинических симптомов уменьшается в 4 раза, тяжесть симптомов – на 60%, частота необходимости антибактериальной терапии – на 93%, а последующих эпизодов ОРВИ – в 5 раз [23].

В случаях с другой вирусной этиологией, в т.ч. при подозрении или подтверждении энтеровирусов, с успехом может быть применена схема лечения, содержащая бензидамин и инозин пранобекс как сочетание местнодействующего средства и системного противовирусного препарата широкого спектра действия с иммуномодулирующим действием, что оправдано в соответствии с особенностями их действия и подтверждается клинической практикой [24].

Применение инозина пранобекса способствует снижению обсемененности слизистой носо- и ротоглотки патогенной микрофлорой (β -гемолитический стрептококк группы А, золотистый стафилококк, дрожжеподобные грибы *Candida* и др.) за счет иммуномодулирующего действия [23].

Резолюция

На сегодняшний день в России отмечается высокий уровень заболеваемости ОРВИ среди детей с высокой частотой осложнений, регистрируются летальные исходы, что требует изменения подходов к стартовой терапии.

Отмечается активная сезонная циркуляция респираторных вирусов, включая грипп, на фоне продолжающейся регистрации случаев COVID-19. Регистрируется большое число случаев активных герпесвирусных инфекций, особенно среди часто болеющих детей.

В действующих клинических рекомендациях по лечению ОРВИ отсутствуют алгоритмы дифференцированных подходов к терапии, сокращающих продолжительность заболевания, препятствующих развитию осложнений и повторных эпизодов респираторных инфекций.

В клинической практике отмечается избыточное, зачастую необоснованное назначение антибактериальной терапии, которая усугубляет дисбиотические нарушения, благодаря чему снижает колонизационную и иммунную резистентность, провоцирует инфекционно-воспалительные заболевания полости рта, обусловленные условно-патогенной флорой.

Исходя из представленных данных, необходима коррекция клинических рекомендаций по лечению ОРВИ у детей с внесением показаний для назначения бензидамина при проявлениях тонзиллита, фарингита (тонзиллофарингита), а также стоматита как средства первого выбора при болях в горле и полости рта.

Необходимо внесение данных об эффективности и алгоритмах применения инозина пранобекса при симптомах ОРВИ различной этиологии, включая COVID-19 и активные герпесвирусные инфекции, в клинические рекомендации.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022.
2. Клинические рекомендации. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). 2021.
3. Duke T. What the PERCH study means for future pneumonia strategies. *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):714-716. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31512-0
4. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):835-45. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870
5. Орлова ЕД, Бабаченко ИВ, Тянь НС, Козырев ЕА, Алексеева ЛА. Клинико-лабораторные особенности вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей. *Журнал инфектологии*. 2023;15(2):84-92. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-84-92
6. Руженцова ТА, Гарбузов АА, Бицуева АВ, Рублева ОВ, Горбунов СГ, Мешкова НА, и др. Оптимальный выбор препарата местного действия для терапии COVID-19 у детей. *Инфекционные болезни*. 2022;20(2):41-46. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-41-46
7. Самсыгина ГА, Выжлова ЕН. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети». *Журнал «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского»*. 2016;95(4):209-21.
8. Османов ИМ, Мазанкова ЛН, Борзакова СН, Винокуров АВ. Герпесвирусные инфекции у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями: возможности улучшения диагностики и терапии. *Практика педиатра*. 2022;3:12-22.
9. Исаков ДВ, Исаков ВА. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика). СПб.: СпецЛит, 2021.
10. Руженцова ТА. Роль пробиотиков в формировании иммунитета. *Лечащий врач*. 2018;4:27.
11. Gasmi Benahmed A, Noor S, Menzel A, Gasmi A. Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Arch Razi Inst*. 2021 Nov 30;76(5):1155-1163. DOI: 10.22092/ari.2021.356055.1767
12. Шабельникова ЕИ. О проблеме взаимосвязи между вирусными инфекционными заболеваниями и аллергией у детей. *Практика педиатра*. 2016;6:16-19.
13. Савлевич ЕЛ, Дорощенко НЭ, Славинская ИС, Фариков СЭ. Важные нюансы воспалительного процесса в ротоглотке и выбор тактики оптимального лечения. *Медицинский совет*. 2017;16:48-54. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-16-48-54
14. Liu Y, Tong Z, Shi J, Jia Y, Deng T, Wang Z. Reversion of antibiotic resistance in multidrug-resistant pathogens using non-antibiotic pharmaceutical benzydamine. *Commun Biol*. 2021 Nov 25;4(1):1328. DOI: 10.1038/s42003-021-02854-z
15. Pendleton JN, Gordan SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(3):297-308. DOI: 10.1586/eri.13.12
16. Слуквин ПВ, Фурсова НК, Кукес ИВ, Брико НИ. Оценка способности бензидамина гидрохлорида подавлять планктонные клетки, а также растущие и зрелые биопленки клинически значимых микроорганизмов. *Фарматека*. 2021;28(1):102-107. DOI: 10.185665/pharmateca.2021.1.102-107
17. Ardizzoni A, Boaretto G, Pericolini E, Pinetti D, Capezzone de Joannon A, Durando L, et al. Effects of benzydamine and mouthwashes containing benzydamine on *Candida albicans* adhesion, biofilm formation, regrowth, and persistence. *Clin Oral Investig*. 2022 Apr;26(4):3613-3625. DOI: 10.1007/s00784-021-04330-8

18. Леженко ГА, Пашкова ЕЕ, Гиря ЕМ. Оценка эффективности применения местной терапии в комплексном лечении бактериального тонзиллофарингита у детей. *Здоровье ребенка*. 2014;2(53):21-24.
19. Салмаси ЖМ, Казимирский АН, Антонова ЕА, Порядин ГВ. Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врожденного и адаптивного иммунитета. *Медицинский совет*. 2019;8:76-82. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-8-76-82
20. Руженцова ТА, Плоскирева АА, Алёшина НИ, Астрина ОС, Мешкова НА, Иванова ИА, и др. Возможности повышения эффективности терапии острых респираторных вирусных инфекций различной этиологии у детей. *Инфекционные болезни*. 2019;17(2):46-52. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-46-52
21. Borges M, Borges J, Bastidas R. Experimental study: management of metisoprinol in patient with COVID-19. *Universidad Ciencia Y Tecnología*. 2020;24(103):41-50. DOI: 10.47460/uct.v24i103.356
22. Солодовникова ОН, Дягилева АЮ, Плоскирева АА. Применение инозина пранобекса у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Неинтервенционная наблюдательная программа «АбулатОРИЯ». *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(6):167-172. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-167-172
23. Елисеева МЮ, Царев ВН, Масихи КН, Осидак ЛВ, Баринский ИФ, Царева ТВ, и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и мета-анализ применения инозина пранобекса. *РМЖ*. 2010;5:313.
24. Переверзев АП, Переверзева АС, Попадюк ВИ, Остроумова ОД. Герпетическая ангина – актуальная проблема оториноларингологической практики. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(5):97-102. DOI: 10.17116/otorino20218605197

References

1. Sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2021 godu: Gosudarstvennyi doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka, 2022. (In Russian).
2. Klinicheskie rekomendatsii. Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI). 2021. (In Russian).
3. Duke T. What the PERCH study means for future pneumonia strategies. *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):714-716. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31512-0
4. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):835-45. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870
5. Orlova ED, Babachenko IV, Tian NS, Kozyrev EA, Alekseeva LA. Clinical and laboratory features of viral lower respiratory tract infections in children. *Journal Infectology*. 2023;15(2):84-92. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-84-92 (In Russian).
6. Ruzhentsova TA, Garbuzov AA, Bitsueva AV, Rubleva OV, Gorbunov SG, Meshkova NA, et al. Optimal topical drug for COVID-19 therapy in children. *Infektsionnye bolezni (Infectious Diseases)*. 2022;20(2):41-46. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-41-46 (In Russian).
7. Samsygina GA, Vyzhlova EN. Once again about the problems of "frequently ill children" notion. *Journal "Pediatria n.a. G.N. Speransky"*. 2016;95(4):209-215 (in Russian).
8. Osmanov IM, Mazankova LN, Borzakova SN, Vinokurov AV. Herpesvirus infections in children often suffering from acute respiratory diseases: possibilities for improving diagnosis and therapy. *Praktika pediatria (Pediatrician's Practice)*. 2022;3:12-22. (In Russian).
9. Isakov VA. Herpes simplex and herpes zoster (clinical features, treatment and prevention). *A Guidelines for Medical Doctors*. СПб.: СпецЛит, 2021. (In Russian).

10. Ruzhentsova TA. The role of probiotics in the formation of immunity. *Lechashhiy vrach*. 2018;4:27 (In Russian).
 11. Gasmı Benahmed A, Noor S, Menzel A, Gasmı A. Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Arch Razi Inst*. 2021 Nov 30;76(5):1155-1163. DOI: 10.22092/ari.2021.356055.1767
 12. Shabelnikova YI. On the problem of the relationship between viral infectious diseases and allergies in children. *Praktika pediatria (Pediatrician's practice)*. 2016;6:16-19. (In Russian).
 13. Savlevich EL, Doroschenko NE, Slavinskaya IS, Farikov SE. Important factors of the inflammatory process in the oropharynx and optimal treatment regimens selection. *Meditsinskiy sovet (Medical Council)*. 2017;16:48-54. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-16-48-54 (In Russian).
 14. Liu Y, Tong Z, Shi J, Jia Y, Deng T, Wang Z. Reversion of antibiotic resistance in multidrug-resistant pathogens using non-antibiotic pharmaceutical benzydamine. *Commun Biol*. 2021 Nov 25;4(1):1328. DOI: 10.1038/s42003-021-02854-z
 15. Pendleton JN, Gordan SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(3):297-308. DOI: 10.1586/eri.13.12
 16. Slukin PV, Fursova NK, Kukes IV, Briko NI. Evaluation of the ability of benzidamine hydrochloride to inhibit planktonic cells, as well as growing and mature biofilms of clinically important microorganisms. *Pharmateca*. 2021;28(1):102-107. DOI: 10.185665/pharmateca.2021.1.102-107 (In Russian).
 17. Ardizzoni A, Boaretto G, Pericolini E, Pinetti D, Capezzone de Joannon A, Durando L, et al. Effects of benzydamine and mouthwashes containing benzydamine on *Candida albicans* adhesion, biofilm formation, regrowth, and persistence. *Clin Oral Investig*. 2022 Apr;26(4):3613-3625. DOI: 10.1007/s00784-021-04330-8
 18. Lezhenko GO, Pashkova OYe, Gyria OM. Evaluation of the efficacy of local therapy in complex treatment of bacterial tonsillopharyngitis in children. *Children's health*. 014;2(53):21-24 (In Russian).
 19. Salmasi JM, Kazimirsky AN, Antonova EA, Poryadin GV. Evaluation of influence several drugs with local antimicrobial activity against local immunity cells. *Meditsinskiy sovet*. 2019;8:76-82. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-8-76-82 (In Russian).
 20. Ruzhentsova TA, Ploskireva AA, Aleshina NI, Astrina OS, Meshkova NA, Ivanova LA, et al. Increasing treatment efficacy in children with acute respiratory viral infections. *Infectious Diseases*. 2019;17(2):46-52. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-46-52 (In Russian).
 21. Borges M, Borges J, Bastidas R. Experimental study: management of metisoprinol in patient with COVID-19. *Universidad Ciencia Y Tecnologia*. 2020;24(103):41-50. DOI: 10.47460/uct.v24i103.356
 22. Solodovnikova ON, Diagileva AYU, Ploskireva AA. Inosine pranobex in the treatment of children with acute respiratory viral infections. Non-interventional observation program 'Ambulatory'. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2021;16(6):167-172. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-167-172 (In Russian).
 23. Eliseeva MYu, Tsarev VN, Masihi KN, Osidak LV, Barinsky IF, Tsareva TV, et al. The effectiveness of auxiliary immunotherapy in patients with immunodeficiency and frequently ill children: a systematic review and meta-analysis of the use of Inosine Pranobex. *RMJ*. 2010;5:313 (In Russian).
 24. Pereverzev AP, Pereverzeva AS, Popadyuk VI, Ostroumova OD. Herpangina. Clinical case. *Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(5):97-102. DOI: 10.17116/otorino20218605197 (In Russian).
- Одинаева Нуриноса Джумаевна, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный педиатр Минздрава Московской области, заведующая кафедрой педиатрии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф.Владимирского, директор Научно-исследовательского клинического института детства Московской области
ORCID: 0000-0001-5214-8072
- Панова Людмила Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0001-7570-7420
- Гуров Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета и профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; старший научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института оториноларингологии им. Л.И.Свержевского
ORCID: 0000-0001-9811-8397
- Соболева Наталья Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая педиатрическим отделением клиники G8
ORCID: 0009-0004-9727-2543
- Мигачёва Наталья Бегиевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии Самарского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0003-0941-9871
- Филиппова Галина Михайловна, врач-педиатр, врач-инфекционист, главный специалист министерства здравоохранения Алтайского края по инфекционным болезням у детей
ORCID: 0009-0000-2806-4768
- Халиуллина Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0001-7763-5512
- Когут Татьяна Александровна кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Ярославского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0001-6214-6994
- Шпакова Елена Александровна, доцент кафедры стоматологии и оториноларингологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования

Information about co-authors:

Irina V. Babachenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Research Department of Droplet Infections of the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; Professor of the Department of Infectious Diseases Saint Petersburg State Pediatric Medical University
ORCID: 0000-0002-1159-0515

Niso D. Odinaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Freelance Pediatrician of the Ministry of Health of the Moscow Region, Head of the Department of Pediatric of the M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Director of the Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow region
ORCID: 0000-0001-5214-8072

Luydmila D. Panova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Hospital Pediatrics of the Bashkir State Medical University
ORCID: 0000-0001-7570-7420

Alexander V. Gurov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Professor of the Department of Microbiology and Virology of the Pediatric Faculty of the Pirogov Russian National Research Medical University; Senior Researcher of the L.I.Sverzhevsky Clinical Research Institute of Otorhinolaryngology
ORCID: 0000-0001-9811-8397

Natalya G. Soboleva, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric of the G8 Centre
ORCID: 0009-0004-9727-2543

Natalia B. Migacheva, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of Department of Pediatrics of the Samara State Medical University
ORCID: 0000-0003-0941-9871

Galina M. Filippova, Pediatrician, Infectious Diseases Doctor, Chief Specialist in Pediatric Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Altai Territory
ORCID: 0009-0000-2806-4768

Svetlana V. Khaliullina, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Infections of the Kazan State Medical University
ORCID: 0000-0001-7763-5512

Tatiana A. Kogut, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric of the Yaroslavl State Medical University
ORCID: 0000-0001-6214-6994

Elena A. Shpakova, Associate Professor of the Department of Department of Dentistry and otorhinolaryngology of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Информация о соавторах:

Бабаченко Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России; профессор кафедры инфекционных болезней ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
ORCID: 0000-0002-1159-0515

ПОЛУЧИЛ 5 И ГУЛЯТЬ!

**5 ДЕЙСТВИЙ
ПРОТИВ БОЛИ
В ГОРЛЕ**



- 1 Обезболивающее
- 2 Противовоспалительное
- 3 Антибактериальное
- 4 Противогрибковое
- 5 Антисептическое

3+

* Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Оралсепт®. Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Оралсепт® Р. У. ЛП-№(001324)-(РГ-RU) от 21.10.2022, <https://www.oralsept.ru/instrukciya>. ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru. Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва - 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-15-55, e-mail: centr@g-richter.ru, www.gedeonrichter.com/ru/ru. Реклама.



Более подробная
инструкция
на сайте
www.Oralsept.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ