

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, А.А. ГИРИНА³, к.м.н., Е.И. БУРЦЕВА⁴, д.м.н., И.В. ЛЕПИСЕВА⁵, И.Д. МАЙКОВА², Н.В. КОРОИД², Е.С. КИРИЛЛОВА⁴, к.м.н., Е.А. МУКАШОВА⁴, Е.С. ОБЛОГИНА¹

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

²Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

³Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

⁴Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

⁵Детская республиканская больница Республики Карелия, Петрозаводск

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА СТАРТОВОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Острые инфекции верхних дыхательных путей по-прежнему занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации. При этом наиболее высокая распространенность острых респираторных инфекций имеет место в педиатрической популяции. Так, если в целом в России в 2016 г. было зарегистрировано 21 703,38 случаев острых инфекций верхних дыхательных путей на 100 000 населения, то у детей в возрасте до 14 лет уровень заболеваемости был в 4,1 раза выше и составил 88 621,04 на 100 000 [1].

Ключевые слова: ОРВИ, гриппозная инфекция, острый средний отит, антибактериальная терапия.

A.L. ZAPLATNIKOV^{1,2}, MD, Prof., A.A. GIRINA³, PhD in medicine, E.I. BURTSEVA⁴, MD, I.V. LEPISEVA⁵, I.D. MAIKOVA², N.V. KOROID², E.S. KIRILLOVA⁴, PhD in medicine, E.A. MUKASHOVA⁴, E.S. OBOGINA¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk

⁴ Ivanovsky Research Institute of Virology, Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

⁵ Children's Republican Hospital of the Republic of Karelia, Petrozavodsk

SELECTION PRINCIPLES OF INITIAL ETIOTROPIC THERAPY FOR ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

Acute upper respiratory tract infections maintain leadership in the overall morbidity patterns of the Russian Federation population. The highest prevalence of acute respiratory infections is reported in the pediatric population. For example, if in 2016 there were 21,703.38 cases of acute upper respiratory tract infections per 100,000 population nationwide, the incidence rate in children aged 0–14 years was 4.1 times higher and amounted to 88,621.04 per 100,000 [1].

Keywords: acute respiratory viral infection, influenza infection, acute otitis media, antibacterial therapy.

Наиболее часто острые инфекции верхних дыхательных путей вызываются респираторными вирусами, на долю которых приходится до 65–95% всех случаев. При этом основными этиологическими агентами острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) являются аденовирусы, риновирусы, вирусы РС-инфекции, гриппа и парагриппа, коронавирусы и др. [2]. ОРВИ характеризуются сезонным подъемом заболеваемости. Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается в холодное время года. При этом ОРВИ определенной этиологии имеют некоторые эпидемиологические особенности. Так, пик заболеваемости гриппом, как правило, отмечается в январе-феврале. В этот период удельный вес гриппа составляет 1/2–2/3 среди всех острых респираторных заболеваний, а инфицированность гриппом детей в организованных коллективах, где не проводилась вакцинация, может даже превышать этот уровень. В летние месяцы грипп практически не регистрируется, тогда как для ОРВИ энтеровирусной этиологии (вирусы Коксаки А (серовары 2–6, 8, 10) и В (серовары 2, 3, 5),

ЕСНО-вирусы (серовары 8–11, 20) типичен подъем заболеваемости в летне-осенние месяцы, а вспышки аденовирусных ОРВИ возможны в течение всего года [2].

В большинстве стран Северного полушария рост активности вирусов гриппа начали регистрировать в октябре-ноябре и их пиковую активность к декабрю 2016 г.-январю 2017 г. Этиологию эпидемических подъемов заболеваемости в этот период определяли штаммы вирусов гриппа А(Н3N2), на смену которым в последующие недели сезона (февраль-апрель 2017 г.) пришли вирусы гриппа В; активность вируса гриппа А(Н1N1)рdм09 была крайне низкой. Снижение числа положительных проб на грипп до пороговых показателей (менее 10%) регистрировали к 17–20 недели 2017 г. В странах европейского региона активность была более ранней по сравнению с предыдущим сезоном и отмечена уже в период 52 нед. 2016 г.-4 нед. 2017 г.; в то время как в США – в период 6–10 нед. 2017 г., что было значительно позже по сравнению с предыдущими сезонами. В странах Азии регистрировали высокую активность вируса гриппа А(Н3N2) в период декабря 2016 г.- февраля

2017 г., на смену которому пришел вирус гриппа В. Его высокую активность регистрировали до начала марта 2017 г. Некоторый рост активности вируса гриппа А(Н1N1) pdm09 отмечали страны Юго-Восточной и Южной Азии в марте 2017 г. [3].

При анализе особенностей эпидемического сезона 2016–2017 гг. в России и в других странах Северного полушария отмечено, что в этиологической структуре гриппозной инфекции преобладали вирусы гриппа А(Н3N2). При этом на территориях, сотрудничающих с Центром экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии Д.И. Ивановского, было отмечено, что превышение эпидемического порога заболеваемости ОРВИ по отношению к среднему показателю по РФ (69,5 на 10 000 населения) имело место в более ранние сроки по сравнению с предыдущим сезоном. Так, уже на 49 нед. 2016 г. показатель заболеваемости ОРВИ составил 73,8 на 10 тыс. населения с последующим быстрым ростом. Пиковых значений уровень заболеваемости достиг уже через 2 нед. и на 51-й нед. составлял 98,8 на 10 тыс. населения. Новогодние праздники (каникулы, отпуска и выходные дни), по-видимому, позитивно повлияли на снижение показателей заболеваемости гриппом и ОРВИ, что подтверждает их динамика: снижение до 53,4 в период 1 нед. 2017 г. с последующим ростом в период 2–7 нед. 2017 г. (с 77,0 до 93,9 соответственно). Тенденция к стойкому снижению показателей ниже пороговых значений была отмечена начиная с 13 нед. 2017 г. Следует также отметить, что наиболее вовлеченными в эпидемию были дети первых шести лет жизни. Так, заболеваемость у детей в возрасте 0–2 лет составила 403,2 на 10 тыс. населения, в возрасте 3–6 лет – 363,3 на 10 тыс. населения, в то время как у взрослого населения была значительно ниже и не превышала 23,9 на 10 тыс. населения.

В настоящее время (начало октября 2017), по данным Роспотребнадзора, заболеваемость ОРВИ на территории Российской Федерации находится на обычном сезонном уровне и оценивается как неэпидемическая [4, 5]. Аналогичные уровни заболеваемости ОРВИ и гриппом в настоящее время отмечаются в Европе и США. Так, по данным FluNewsEurope, за период 28.08–01.10.17 регистрировалось спорадическое распространение гриппа и были выявлены 8 вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, 34 – подтипа А(Н3), 34 – несубтипированные А и 36 вирусов гриппа В [6]. В США, по данным CDC, с 25.09.2017 по 01.10.2017 заболеваемость также была ниже уровня порогового значения. При этом были выявлены 8 вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, 54 – подтипа А(Н3), 122 – несубтипированные А и 56 вирусов гриппа В. Следует отметить, что в указанный период в США были зарегистрированы 9 случаев заболевания новым вариантом гриппа А, из них 6 вирусов полностью охарактеризованы как вирусы гриппа А(Н3N2v). Среди заболевших 8 – дети до 18 лет и 1 – старше 50 лет. Все заболевшие полностью выздоровели, за неделю до заболевания все контактировали со свиньями, передачи от человека к человеку не выявлено [3]. Принимая во внимание эпидемиологическую обстановку по гриппу, в настоящее время целесообразно активизировать работу

по противогриппозной вакцинации. Очевидно, что временные резервы для этого остаются весьма ограниченными, что и определяет необходимость максимально использовать представившуюся возможность эпидемиологического благополучия для иммунизации детского населения против сезонного гриппа.

В тех случаях, когда ребенок заболевает ОРВИ, необходимо рационально подойти к выбору этиотропной терапии. Следует отметить, что для этиотропного лечения гриппа и других ОРВИ у детей используются различные противовирусные лекарственные средства [2, 7–10]. При этом эффективная и безопасная специфическая этиотропная терапия ОРВИ доказана только для препаратов противогриппозного действия (производные адамантана и ингибиторы вирусной нейраминидазы). К неспецифическим противовирусным лекарственным средствам относятся интерфероны и их индукторы. Учитывая высокую резистентность эпидемических вирусов гриппа к производным адамантана (амантадин, римантадин), эти препараты потеряли свою значимость для лечения гриппозной инфекции. На современном этапе основными этиотропными лекарственными средствами при гриппе являются осельтамивир и занамивир, которые ингибируют нейраминидазу всех вирусов гриппа А и В. Ингибиторы вирусной нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) являются высокоэффективными противогриппозными средствами. Так, результаты исследований в России, других странах европейского региона, США, Китае и других северных странах азиатского региона, проведенные в сезоне 2016–2017 гг., свидетельствуют о сохраняющейся очень высокой чувствительности эпидемических вирусов гриппа А и В к осельтамивиру и занамивиру [3]. При этом следует подчеркнуть, что ингибиторы вирусной нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) не действуют на другие – негриппозные – респираторные вирусы, поэтому их назначение оправдано только при установлении гриппозной этиологии ОРВИ или при типичной клинической картине гриппа в условиях эпидемического подъема заболеваемости.

В связи с ограничением вирусологической экспресс-диагностики в широкой практике предпочтение при лечении ОРВИ у детей отдается препаратам хотя и неспецифического, но широкого противовирусного спектра действия (интерфероны и индукторы эндогенного интерферона). При этом выбор неспецифических противовирусных препаратов для лечения ОРВИ у детей должен основываться не только на их эффективности и безопасности, но и на возрастных ограничениях. Так, у детей раннего возраста официально разрешены лишь препараты интерферона (природные и рекомбинантные) и индукторы эндогенного интерферона, в основе фармакодинамики которых лежит феномен релиз-активных антител. Следует помнить, что максимальный терапевтический эффект противовирусных препаратов, независимо от механизма действия, достигается только при их своевременном назначении с первых часов заболевания [2, 9, 10].

Учитывая, что в ряде случаев при гриппе и ОРВИ у детей развиваются бактериальные осложнения, практическому врачу крайне важно знать факторы риска

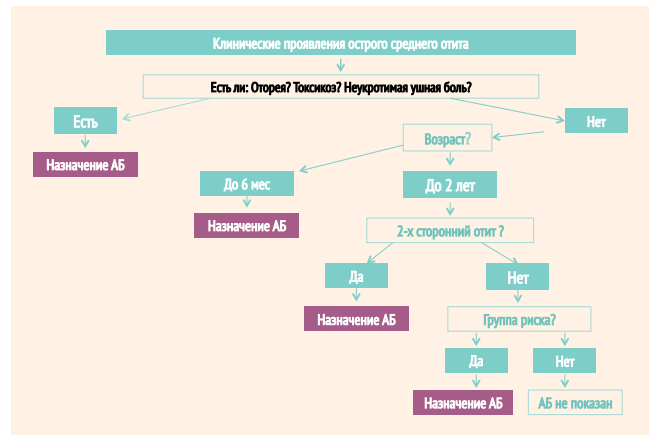
и основные клинические маркеры этих заболеваний для своевременного назначения антибиотиков (АБ). При этом рациональное применение антибиотиков – одна из актуальнейших проблем современного здравоохранения, что обусловлено быстрым и повсеместным формированием устойчивости микробов к АБ. При этом установлено, что резистентность бактерий к противомикробным препаратам многократно ускоряется при их необоснованном и избыточном применении [11]. В связи с этим считаем целесообразным рассмотреть ключевые положения об использовании АБ при таких частых осложнениях ОРВИ, как острый средний гнойный отит и острый бактериальный синусит.

Острый средний отит (ОСО) у детей дошкольного возраста является одним из наиболее частых бактериальных осложнений ОРВИ. Назначение антибиотиков (АБ) при ОСО долгие годы считалось обязательным из-за опасений развития при этом таких серьезных осложнений, как мастоидит, бактериемия, отогенный бактериальный менингит и абсцесс мозга. Однако в дальнейшем было установлено – риск системных осложнений ОСО не превышает 1%, что в корне изменило терапевтическую тактику [12–19, 21, 22]. Так, в соответствии с современными рекомендациями назначение АБ при ОСО показано только при четко обозначенных состояниях. Так, АБ должны применяться в тех случаях, когда ОСО развивается у детей первых 6 месяцев жизни, у детей в возрасте до 2 лет – при двустороннем поражении, и независимо от возраста, если заболевание сопровождается оторей, выраженной ушной болью и/или фебрильной лихорадкой и симптомами интоксикации (рис. 1).

Кроме этого, назначение АБ может быть оправданным, если симптомы ОСО сохраняются более 48 ч [12–19]. Особо следует отметить, что пациентам группы риска (подтвержденные иммунодефициты, синдром Дауна, синдромы цилиарной дискинезии, муковисцидоз, пороки развития верхней челюсти), проведение АБ-терапии показано даже в случаях легкого течения ОСО [12–19, 21, 22].

В последние годы аналогичным образом решены и вопросы с определением четких показаний для назначения АБ при развитии у детей острого синусита. При этом в соответствии с современными рекомендациями проведение АБ-терапии показано только в тех случаях

Рисунок 1. Терапевтическая тактика при остром среднем отите у детей



острого синусита, когда уже в дебюте заболевания отмечаются выраженная интоксикация, фебрильная лихорадка, гнойное отделяемое, локализованная боль [12, 13, 20–22]. Кроме этого, АБ должны быть назначены, если после кратковременного улучшения на фоне симптоматической терапии вновь появляется симптоматика заболевания. Показанием к АБ-терапии является также отсутствие положительной клинической динамики на протяжении 10 дней заболевания.

Основными бактериальными возбудителями ОСО и острого синусита являются пневмококки и гемофильная палочка. Реже этиологическими факторами становятся моракселла, пиогенный стрептококк, золотистый стафилококк и другие микроорганизмы [12–22]. Результаты многоцентровых исследований, проводимых в рамках программы ПеГАС, свидетельствуют о том, что в большинстве регионов России амоксициллин, амоксициллин/клавулат и цефалоспорины 3-го поколения по-прежнему демонстрируют высокую активность в отношении пневмококка, – основного возбудителя ОСО и острого синусита [23]. В связи с этим АБ выбора при нетяжелых формах бактериального ОСО и острого бактериального синусита, при отсутствии аллергии к пенициллинам является амоксициллин. Амоксициллин при этом назначают в средних терапевтических дозах (30–60 мг/кг/сут) в 3 приема.

Таблица. Вопросы, которые необходимо уточнить при выборе конкретного АБ-препарата

Вопросы	Комментарии
1. Имеется ли возможность бактериологического исследования для уточнения возбудителя и его чувствительности к антибиотикам?	В подавляющем большинстве случаев выбор стартовой АБ-терапии проводится эмпирически
2. Имеются ли актуальные региональные данные о распространенности АБ-резистентных штаммов?	Необходимо проводить бактериологический мониторинг для уточнения этиологии респираторных инфекций и уточнения чувствительности возбудителей к АБ
3. Имеются ли у ребенка реакции на антибиотики?	При непереносимости определенных антибиотиков – противопоказано
4. Принимал ли ребенок «незащищенные» антибиотики в предшествующие 3 месяца?	Если «незащищенные» бета-лактамы ребенок принимал, то их использовать нецелесообразно. Стартовая терапия должна проводиться цефалоспорины 3-го поколения или бета-лактамаза-защищенными антибиотиками

В тех случаях когда ребенок в предшествующие 3 месяца до заболевания принимал природные пенициллины или амоксициллин, или ампициллин, или цефалоспорины 1-го поколения, то при отсутствии аллергии к пенициллину стартовая терапия должна проводиться амоксициллином/клавуланатом или цефалоспорином III поколения. В этих ситуациях, при нетяжелых формах ОСО и острого синусита, стартовая терапия проводится пероральными формами амоксициллина/клавуланата или цефалоспорины III поколения цефиксима (рис. 2). Обычно амоксициллин/клавуланат при этом назначают в суточной дозе 30–60 мг/кг/сут (расчет по амоксициллину). При указании на циркуляцию в регионе пенициллинрезистентных пневмококков (как это было установлено в Москве и Санкт-Петербурге [24, 25]), доза амоксициллина должна быть увеличена до 90 мг/кг/сут.

В детской практике особенно важно, в случае назначения цефиксима отдавать предпочтение препаратам с доказанной терапевтической эффективностью и биоэквивалентностью. Так, например, в США за качеством лекарственных препаратов следит управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными веществами FDA. В России это Государственный центр экспертизы и контроля лекарственных средств Минздрава России и Фармакологический Комитет, в Европе – Европейское управление по контролю за новыми веществами для людей (EMA). Наиболее строгие требования к лекарственным веществам предъявляются у FDA, а результаты положительного решения публикуются в издании, называемом «оранжевая книга» – Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book). Как пример, Иксим Люпин в «Оранжевой книге» занимает лидирующую позицию. С точки зрения FDA, Иксим Люпин обладает доказанной безопасностью и эффективностью [28].

Следует отметить, что цефиксим высокоактивен по отношению ко всем основным бактериальным возбудителям синусита и среднего отита (пневмококк, гемофильная палочка, моракселла катаралис), а также по отношению к стафилококкам. При назначении цефиксима (Иксим Люпин и др.) необходимо, также как и при назначении других АБ, строго придерживаться официальных рекомендаций по режиму дозирования. Так, цефиксим (Иксим Люпин и др.) детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет назначают в виде суспензии в дозе 8 мг/кг/сут. При этом всю суточную дозу можно принимать за один прием или разделить ее на 2 приема. В этом случае цефиксим (Иксим Люпин и др.) ребенку по 4 мг/кг каждые 12 ч. Детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг и подросткам цефиксим (Иксим Люпин и др.) назначают в суточной дозе 400 мг (1 раз в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки) [26–28].

В целом для решения вопроса о выборе конкретного АБ-препарата необходимо обсудить несколько ключевых вопросов (табл.). Во-первых, уточняется вероятная этиология заболевания и чувствительность возбудителей к антибиотикам. Обязательно обращают внимание на анамнез – есть ли аллергия на пенициллины, получал ли ребенок в течение ближайших 3 месяцев бета-лактамаза-незащи-

ПРОСТОЕ РЕШЕНИЕ сложных проблем [1]

**ИКСИМ
ЛЮПИН**
цефиксим

порошок для
приготовления
суспензии
(5 мл соответствуют 100 мг)

ПРОСТО:

с ВЫПИСАТЬ

с ПРИГОТОВИТЬ

с ПРИНЯТЬ

- Острый бронхит и обострение хронического бронхита
- Фарингит, тонзиллит, синусит
- Средний отит
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- Неосложненная гонорея



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИКСИМ ЛЮПИН
ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Иксим Люпин. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: цефиксим.
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, синуситы, острый бронхит и обострение хронического бронхита); средний отит; инфекции мочевыводящих путей (неосложненные); неосложненная гонорея мочеиспускательного канала и шейки матки. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность, в т. ч. к пенициллинам, пенициллинам, детский возраст (до 6 мес.). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Доза препарата и длительность лечения устанавливаются индивидуально с учетом тяжести течения заболевания, локализации инфекции, чувствительности возбудителя, возраста и массы тела, функции почек. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: диарея, тошнота, рвота, нарушения пищеварения, боли в животе. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: при беременности применение препарата возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

1. См. Инструкцию по применению препарата Иксим Люпин (в одной форме в одной дозировке).



* Lupin Annual Report 2017, Lupin.com.

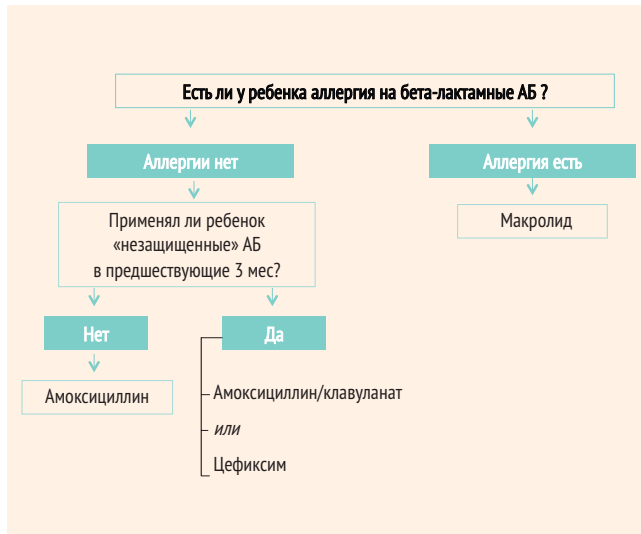
LUPIN Представительство компании с ограниченной ответственностью «Лупин Лимитед» (Индия), 117246, Москва, Научный проезд, д. 17. Тел./факс +7 (495) 988 42 36.




Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Реклама

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.**

Рисунок 2. Алгоритм стартового выбора антибиотика при остром среднем гнойном отите и остром бактериальном синусите у детей



щенные АБ. Учитывая этиологию острого среднего бактериального отита и острого бактериального синусита (основной возбудитель в обоих случаях – пневмококк, реже – гемофильная палочка, моракселла катаралис, стафилококк и др.), тактика выбора стартовой АБ-терапии при нетяжелых формах данных заболеваний не имеет принципиальных различий. Так, если у пациента нет аллергии на пенициллины, и он в течение последних 3 месяцев не использовал незащищенные бета-лактамы АБ, то препаратом выбора является пероральный амоксициллин. В тех же случаях, когда АБ уже принимались, то терапию необходимо начинать с амоксициллина/клавуланата или цефаксима. Если же у пациента в анамнезе имеются указания на аллергию к бета-лактамам АБ, то терапию проводят макролидами (рис. 2).

Внедрение в практику представленных подходов к выбору этиотропной терапии при острых респираторных инфекциях позволяет существенно снизить частоту необоснованного назначения АБ у детей, что является одним из ключевых звеньев программы сдерживания глобального нарастания резистентности микробов к антибиотикам. 

ЛИТЕРАТУРА

- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь – декабрь 2016 г. - Роспотребнадзор (форма №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс], (http://www.rospotreb-nadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804) (Дата обращения: 15.09.2017).
- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: Гэотар Медиа, 2013. 688 с.
- WHO FluNet Summary, 02 October 2017 [Электронный ресурс], (http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summary-report/en/) (Дата обращения: 13.10.2017).
- Ситуация по гриппу в России и мире (данные за неделю с 02.10.2017 по 08.10.2017) ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России. [Электронный ресурс], http://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/situation_on_a_flu/ (Дата обращения: 13.10.2017)
- О ситуации по заболеваемости гриппом и ОРВИ и ходом иммунизации населения. Роспотребнадзор, 11.10.2017. [Электронный ресурс], http://www.rospotreb-nadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=9054 (Дата обращения: 13.10.2017).
- Flu News Europe/ European Centre for Disease Prevention and Control/ Week 40/2017 (2–9 October 2017). [Электронный ресурс], <https://flunews.euro.who.org/> (Дата обращения: 13.10.2017).
- Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях средней степени тяжести. [Электронный ресурс], (<https://www.rosminzdrav.ru/documents/6136-standard-ot-30-yanvarya-2013-g>) (Дата обращения: 15.09.2017).
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). [Электронный ресурс], (<https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoy-pomoschi-detyam-s-orvi>) (Дата обращения: 15.09.2017).
- Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. Под ред. Самсыгиной Г.А. М.: Пульс, 2013. 260 с.
- Заплатников А.Л., Короид Н.В., Гирина А.А. и др. Лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2013, 8(5): 51-57.
- WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. [Электронный ресурс], (http://www.who.int/emc/amrpdfs/WHO_Global_Strategy_English.pdf) (Дата обращения: 10.09.2017).
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Белоусов Ю.Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007, 464 с.
- Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: Национальное руководство. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 736 с.
- Coker TR, Chan LS, Newberry SJ et al. Diagnosis, Microbial Epidemiology, and Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media in Children A Systematic Review. *JAMA*, 2010, 304(19): 2161-2169.
- McWilliams CJ, Goldman RD. Update on acute otitis media in children younger than 2 years of age. *Can Fam Physician*, 2011, 57(11): 1283-1285.
- Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М.: «ПедиатрЪ», 2012.
- Заплатников А.Л., Короид Н.В., Гирина А.А. и др. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 2: 34-37.
- Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, 1: CD000219.
- Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 2013, 131(3): 964-999.
- Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*, 2013, 132 (1): 262-80.
- Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, В.В. Рафальского, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак. М.: ПреПринт, 2014.
- Спичак Т.В., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. и др. Об изменениях в педиатрическом разделе Российских практических рекомендаций по выбору антибиотиков у детей при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2016, 2: 6-9.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам за период 1999-2009 гг. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.*, 2010, 4: 3-13.
- Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудина С.А.: Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди Streptococcus pneumoniae и ее клиническая значимость. *Антибиотики и химиотерапия*, 2010, 55: 12-20.
- Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Катосова Л.К.. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков. *Вестник РАМН*, 2014, 7-8: 38-45.
- Иксим Люпин. Инструкция по медицинскому применению препарата. Государственный реестр лекарственных средств РФ. [Электронный ресурс], URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>. (Обращение: 12.09.2017).
- Lupin Pharma. Cefixime tablets, capsules, chewable tablets, and powder for oral suspension prescribing information. Baltimore, 2013.
- Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book). [Электронный ресурс], URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm> (Обращение: 12.09.2017).