

## Респираторные инфекции сочетанной этиологии в клинической практике педиатра

С.В. Николаева<sup>1</sup>✉, ORCID: 0000-0003-3880-8112, e-mail: nikolaeva008@list.ru

Д.В. Усенко<sup>1</sup>, e-mail: dusenko@rambler.ru

Ю.Н. Хлыповка<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4821-676X, e-mail: ve-stu@mail.ru

С.В. Шабалина<sup>1</sup>, e-mail: sv2810@pcr.ru

А.В. Горелов<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Острые респираторные инфекции занимают ведущие позиции в структуре инфекционной патологии у детей и являются одной из основных причин обращений к врачу. Чаще всего возбудителями острых респираторных инфекций являются вирусы. Все более значимой проблемой в последние годы становятся респираторные инфекции сочетанной этиологии, доля которых возрастает.

При сочетанных инфекциях клиническая диагностика затруднительна, что в очередной раз подчеркивает важность широкого внедрения высокочувствительных методов этиологической диагностики, в частности метода полимеразной цепной реакции. Данные о склонности к более тяжелому течению сочетанных инфекций по сравнению с моноинфекциями неоднозначны, что, по-видимому, зависит от конкретного возбудителя и уровня вирусной нагрузки. Еще одной актуальной проблемой острых респираторных инфекций у детей является частая регистрация сочетанной респираторно-вирусной и герпес-вирусной инфекций.

Клиническая картина острых инфекций респираторного тракта не отличается значительным разнообразием: лихорадка, симптомы интоксикации, кашель, заложенность носа, ринорея, боль/першение в горле и пр. Вместе с тем для ряда моноинфекций удается выявить патогномичные симптомы, однако при сочетанных инфекциях такая клиническая диагностика представляет трудности, что позволяет говорить о важности этиологической диагностики, особенно метода полимеразной цепной реакции.

Все вышеизложенное, а также возраст и клинические проявления во многом определяют рациональный подбор противовирусной терапии, одновременно эффективной в отношении как респираторных вирусов, так и герпес-вирусов. Одним из таких препаратов является Циклоферон®, обладающий не только широким противовирусным спектром, но и высоким уровнем безопасности.

Включение препарата – индуктора интерферона в комплексную терапию ОРИ позволит уменьшить потребность в назначении других лекарственных средств, в т. ч. антибиотиков, и снизить медикаментозную нагрузку на организм.

**Ключевые слова:** дети, респираторные вирусы, герпес-вирусные инфекции, сочетанные инфекции, индуктор интерферона

**Для цитирования:** Николаева С.В., Усенко Д.В., Хлыповка Ю.Н., Шабалина С.В., Горелов А.В. Респираторные инфекции сочетанной этиологии в клинической практике педиатра. *Медицинский совет.* 2021;(1):78–82. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-78-82

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Respiratory infections of combined etiology in the clinical practice of the pediatrician

Svetlana V. Nikolaeva<sup>1</sup>✉, ORCID: 0000-0003-3880-8112, e-mail: nikolaeva008@list.ru

Denis V. Usenko<sup>1</sup>, e-mail: dusenko@rambler.ru

Yuliya N. Khlypovka<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4821-676X, e-mail: ve-stu@mail.ru

Svetlana V. Shabalina<sup>1</sup>, e-mail: sv2810@pcr.ru

Aleksandr V. Gorelov<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

Acute respiratory infections hold the leading position in the structure of infectious pathology in children and are one of the main reasons for visits to the doctor. Most often causative agents of acute respiratory infections are viruses. In recent years, respiratory infections of combined etiology are becoming an increasingly significant problem, the proportion of which is increasing. In co-infections, clinical diagnosis is difficult, which once again emphasizes the importance of the widespread introduction of highly sensitive etiological diagnostic methods, in particular polymerase chain reaction. Data on the tendency to a more severe

course of co-infections compared to mono-infections are ambiguous, which seems to depend on the specific causative agent and the level of viral load. Another urgent problem of acute respiratory infections in children is the frequent registration of concomitant respiratory viral and herpes virus infections.

The clinical picture of acute respiratory tract infections is not very diverse: fever, intoxication symptoms, cough, nasal congestion, rhinorrhea, sore throat, etc. At the same time, pathognomonic symptoms can be identified in some mono-infections, but in co-infections such clinical diagnosis is difficult, suggesting the importance of etiological diagnosis, especially polymerase chain reaction (PCR).

All of the above, as well as age and clinical manifestations largely determine the rational selection of antiviral therapy simultaneously effective against both respiratory viruses and herpes viruses. One such drug is Cycloferon, which has not only a broad antiviral spectrum, but also a high level of safety.

Inclusion of an interferon inducer in the treatment of acute respiratory infections will reduce the need to prescribe other drugs, including antibiotics, and reduce the medication load on the body.

**Keywords:** children, respiratory viruses, herpes virus infections, co-infections, interferon inducer

**For citation:** Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Khlypovka Yu.N., Shabalina S.V., Gorelov A.V. Respiratory infections of combined etiology in the clinical practice of the pediatrician. *Medical Council = Meditsinskiy sovet.* 2021;(1):78–82. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-78-82.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущие позиции в структуре инфекционной патологии у детей и являются одной из основных причин обращений за медицинской помощью. Чаще всего возбудителями ОРИ являются вирусы, среди которых наибольшее значение имеют вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы. Несколько лет назад были описаны ранее неизвестные серотипы коронавирусов (NL63, HKU, SARS-CoV, MERS-CoV), бокавирусы и метапневмовирус, а в конце 2019 г. был открыт новый коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий болезнь COVID-19. Помимо вирусов, за развитие ОРИ ответственны и пневмотропные бактерии: *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и др.

Наибольшее опасения традиционно вызывает грипп – вследствие высокой заболеваемости, способности вызывать эпидемии и пандемии, большой частоты госпитализации, высокой доли осложнений, а также наносимого экономического ущерба. В 2019 г. заболеваемость гриппом детей в РФ составила 95,92 на 100 тыс. населения, а прямой экономический ущерб от гриппозной инфекции, согласно данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году», превысил 1,6 млрд руб. Не менее значимыми являются и другие вирусы, вызывающие ОРИ, – в 2019 г. доля детей до 17 лет среди заболевших в РФ составила 71,6%, а ущерб для экономики страны составил 518 млрд руб.<sup>1</sup>

## СОЧЕТАННЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

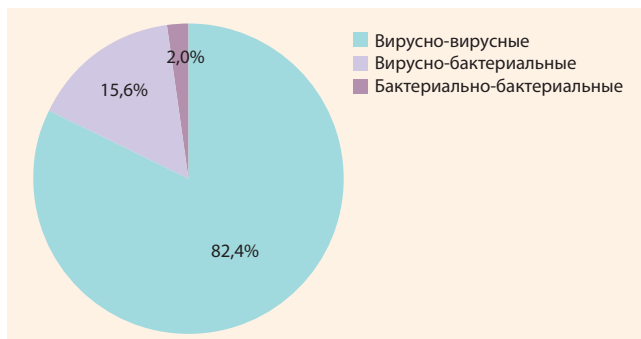
Трендом последних лет является увеличение значимости сочетанных респираторных инфекций. Согласно

данным литературы, чаще всего возбудителями респираторных сочетанных инфекций, так же как и моноинфекций, являются вирусы, при этом широко распространены сочетания, как правило, двух респираторных патогенов. В нашем исследовании, проведенном в 2017–2019 гг. в профильном стационаре г. Москвы, для определения этиологии ОРИ было обследовано 2 388 детей в возрасте до 17 лет. Критериями постановки диагноза сочетанной инфекции были следующие: клинические проявления ОРИ и выявление двух и более инфекционных агентов в первые 72 ч от начала болезни. В результате проведенного анализа выявили, что доля сочетанных инфекций в структуре расшифрованных ОРИ составила 25,1%. В 98% случаев за их развитие были ответственны респираторные вирусы, и только у 2% детей регистрировались бактериальные ассоциации (*pus.*). В общей этиологической структуре сочетанных ОРИ лидирующие позиции занимала риновирусная инфекция, на долю которой приходится 41,5% случаев инфицирования среди всех вирусных ОРИ.

Наши данные коррелируют с данными литературы, согласно которым частота сочетанных ОРИ регистрируется в 10–30% случаев. Так, в Италии острые инфекции дыха-

● **Рисунок.** Этиологическая структура ОРИ у госпитализированных детей (%)

● **Figure.** Etiological structure of ARI in hospitalised children (%)



<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 299 с.

тельных путей сочетанной этиологии выявляли у 20,17% детей [1]. Во Франции у 13,3% детей были положительными пробы на два вируса, у 1,7% – на три и у 0,2% – на четыре вируса [2]. В Бразилии сочетанные респираторные вирусные инфекции регистрировали у 22,4–28,3% детей [3, 4], в Мексике – у 22,1% [5]. У тайваньских детей сочетанные ОРИ выявляли в 27% случаев [6]. Сочетание вирусов в разных исследованиях также было разным. Так, некоторые исследователи отмечают преобладание в структуре сочетанных ОРИ риновирусов [7, 8]. В Турции наиболее распространенной комбинацией была «риновирус + РС», при этом частота выявления сочетанных инфекций составила 10,2% [9]. В Греции сочетанные респираторные инфекции регистрировали у 23,6% детей, при этом чаще всего отмечали сочетание РС-вируса с гриппом (14,25%) [10]. E.T. Martin et al. установили, что сочетанная инфекция регистрируется у 18% детей, а наиболее часто выявляемый вирус – аденовирус (52% случаев), за ним следует коронавирус (50% случаев) [11]. L.C. Bonzel et al. выявили сочетанную вирусную инфекцию в 16,1% случаев, при этом комбинация «РС и бокавирус» была наиболее часто встречающейся (10,6% случаев) [12]. О. Курская с соавт. установили, что наиболее частыми сочетаниями были «РС + риновирус» и «грипп + РС», которые составили 13,5 и 12,3% всех случаев сочетанной инфекции соответственно [13]. Некоторые различия в приведенных данных связаны, по-видимому, с региональными особенностями, возрастом, контингентом и количеством обследованных детей, сезоном года при проведении исследования, критериями включения в исследование, техническими особенностями забора материала и методами лабораторной диагностики.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина острых инфекций респираторного тракта не отличается значительным разнообразием: лихорадка, симптомы интоксикации, кашель, заложенность носа, ринорея, боль/першение в горле и пр. Вместе с тем для ряда моноинфекций удается выявить патогномичные симптомы, например, для гриппа характерна выраженность интоксикации и гипертермия выше 39 °С; для риновирусной инфекции – ринорея; для парагриппа – поражение, преимущественно гортани; для аденовирусной инфекции – выраженность и продолжительность катаральных проявлений в носоглотке. При сочетанных инфекциях подобная клиническая диагностика затруднительна, что в очередной раз подчеркивает важность широкого внедрения высокочувствительных методов этиологической диагностики (в частности, метода полимеразной цепной реакции – ПЦР). В свою очередь, трудности диагностики могут приводить к неоправданно частому назначению антибиотиков, что в последние годы представляет собой актуальную проблему, прежде всего из-за роста антибиотикорезистентности возбудителей инфекций.

Представленные в литературе данные о тяжести течения сочетанных инфекций достаточно противоречивы и не позволяют однозначно говорить о более тяжелом варианте по сравнению с моноинфекциями [7, 8, 11, 14–16].

Влияние сочетанной инфекции на клинические проявления, по-видимому, зависит от конкретного возбудителя: в частности, сочетание аденовируса и риновируса коррелировало с менее тяжелым течением болезни [11], в то время как сочетание РС с другим респираторным вирусом приводило к более выраженной лихорадке и более частому назначению антибактериальной терапии [15], а также от уровня вирусной нагрузки. Экспериментальное исследование, проведенное с использованием математического моделирования, показало, что один вирус может конкурентно блокировать репликацию другого вируса за субстраты «хозяина» – просто будучи первым [17].

Еще одной актуальной проблемой острых инфекций респираторного тракта у детей является частая регистрация сочетанной респираторно-вирусной и герпес-вирусной инфекций. Клиническая картина герпес-вирусных инфекций часто схожа с проявлениями ОРИ, однако особенности взаимодействия герпес-вирусов с клетками человека, длительное течение инфекционного процесса и, как следствие, изменение иммунологической реактивности организма диктуют необходимость назначения противовирусной терапии пациентам с клиническими проявлениями ОРИ и активными формами герпес-вирусных инфекций [18].

## ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ


Все вышеизложенное, а также возраст и клинические проявления (тяжесть болезни, наличие осложнений и/или сопутствующих хронических соматических заболеваний) во многом определяют рациональный подбор противовирусной терапии. Необходимо отметить, что только у единичных препаратов есть доказанная эффективность в отношении как респираторных вирусов, так и герпес-вирусов. К таким препаратам можно отнести синтетический низкомолекулярный индуктор интерферогенеза Циклоферон® (меглюмина акридонацетат). Циклоферон® является производным акридонуксусной кислоты, обладает широким спектром биологической активности: оказывает противовирусное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие. При введении в организм Циклоферон® активирует Т-лимфоциты и НК-клетки, нормализует баланс между CD4+ и CD8+, снижает уровень В-лимфоцитов в периферической крови, но увеличивает синтез высокоаффинных антител, а также синтез и активность ИФН-α. Препарат повышает уровень ИФН в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы, активирует фагоцитоз, способствует повышению чувствительности нейтрофилов к другим иммунокорректорам и экспрессии антигенов. Он является индуктором синтеза мРНК для ИФН-γ, интерлейкинов 1, 2, 6, индуцирует смешанный (Th1/Th2) тип иммунного ответа. К преимуществам Циклоферона можно отнести низкую токсичность, быстрое проникновение в кровь, низкий уровень связывания с белками сыворотки, высокую биодоступность в органах, тканях, биологических жидкостях организма, отсутствие метаболического расщепления в печени и кумулирования в организме [19–21].

Доказана клиническая эффективность и безопасность Циклоферона для лечения и профилактики ОРИ у детей.

Установлено, что Циклоферон® снижает число заболевших ОРИ детей в 2,4–4,9 раза, а при возникновении болезни изменяет степень тяжести инфекционного процесса в сторону преобладания легких форм, способствуя также уменьшению числа осложнений [20]. При профилактическом приеме Циклоферон® также способствует снижению числа заболевших ОРИ детей – в 2,9 раза по сравнению с показателем в контрольной группе (3,9% против 11,5% соответственно). В другом исследовании, проведенном у детей в возрасте от 7 до 10 лет в зимний период, показано, что из 524 детей, получавших Циклоферон®, заболели 5,5%, в то время как в контрольной группе, не получавшей никаких препаратов, – 39,3% детей. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не зарегистрировано [21–23]. Исследования, проведенные у детей, показали также преимущества профилактического назначения Циклоферона по сравнению с симптоматическими средствами. Так, в группе детей, получавших препарат, заболели 4 из 51 ребенка, в то время как в группе детей, получавших симптоматическую терапию, – 41 ребенок из 49. Анализ заболеваемости ОРИ у детей, получавших Циклоферон®, и у детей, получавших поливитамины (Ревит), показал, что легкие формы наблюдались у 83,3% детей, получавших

Циклоферон®, и только у 35,3% детей, получавших Ревит. Тяжелых и осложненных форм ОРИ у детей, получавших Циклоферон®, не отмечено, в то время как у детей, получавших Ревит, названные формы регистрировались в 13,3 и 26,7% наблюдений. Циклоферон® позволил уменьшить длительность временной нетрудоспособности родителей, связанной с уходом за детьми, до 4,8 дня (по сравнению с 7,0 в контрольной группе) [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение особенностей течения и клинических проявлений респираторных инфекций сочетанной этиологии в комплексе с современными возможностями лабораторной диагностики должно способствовать оптимизации тактики ведения пациента. Включение препарата – индуктора ИФН (Циклоферон®) в комплексную терапию ОРИ позволит уменьшить потребность в назначении других лекарственных средств, в т. ч. антибиотиков, и снизить медикаментозную нагрузку на организм. 

Поступила / Received 05.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2020

Принята в печать / Accepted 01.12.2020

## Список литературы

- De Conto F., Conversano F., Medici M.C., Ferraglia F., Pinardi F., Arcangeletti M.C. et al. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infection in a 3-year hospital-based survey in Northern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;94(3):260–267. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.008.
- Fillatre A., François C., Segard C., Duverlie G., Hecquet D., Pannier C. et al. Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012–2016). *J Clin Virol.* 2018;102:27–31. doi: 10.1016/j.jcv.2018.02.010.
- Canela L.N.P., de Magalhães-Barbosa M.C., Raymundo C.E., Carney S., Siqueira M.M., Prata-Barbosa A., da Cunha A.J.L.A. Viral detection profile in children with severe acute respiratory infection. *Braz J Infect Dis.* 2018;22(5):402–411. doi: 10.1016/j.bjid.2018.09.001.
- Góes L.G.B., Zerbini R.M., Tateno A.F., de Souza A.V., Ebach F., Corman V.M. et al. Typical epidemiology of respiratory virus infections in a Brazilian slum. *J Med Virol.* 2020;92(8):1316–1321. doi: 10.1002/jmv.25636.
- Wong-Chew R.M., García-León M.L., Noyola D.E., Gonzalez L.F.P., Meza J.G., Vilaseñor-Sierra A. et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int J Infect Dis.* 2017;62:32–38. doi: 10.1016/j.ijid.2017.06.020.
- Yen C.Y., Wu W.T., Chang C.Y., Wong Y.C., Lai C.C., Chan Y.J. et al. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children – A comparison between single and multiple viral infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(6):902–910. doi: 10.1016/j.jmii.2019.08.013.
- Chen J., Hu P., Zhou T., Zheng T., Zhou L., Jiang C., Pei X. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009–2014. *BMC Pediatr.* 2018;18:216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y.
- Goka E.A., Valley P.J., Mutton K.J., Klapper P.E. Single, dual and multiple respiratory virus infections and risk of hospitalization and mortality. *Epidemiol Infect.* 2015;143:37–47. doi: 10.1017/S0950268814000302.
- Appak Ö., Duman M., Belet N., Sayiner A.A. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol.* 2019;91(5):751–757. doi: 10.1002/jmv.25379.
- Antalis E., Oikonomopoulou Z., Kottaridi C., Kossyvakis A., Spathis A., Magkana M. et al. Mixed viral infections of the respiratory tract; an epidemiological study during consecutive winter seasons. *J Med Virol.* 2018;90(4):663–670. doi: 10.1002/jmv.25006.
- Martin E.T., Kuypers J., Wald A., Englund J.A. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012;6(1):71–77. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00265.x.
- Bonzel L., Tenenbaum T., Schrotten H., Schildgen O., Schweitzer-Krantz S., Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(7):589–594. doi: 10.1097/INF.0b013e3181694fb9.
- Kurskaya O., Ryabichenko T., Leonova N., Shi W., Bi H., Sharshov K. et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013–2017). *PLoS One.* 2018;13(9):e0200117. doi: 10.1371/journal.pone.0200117.
- Asner S.A., Science M.E., Tran D., Smieja M., Merglen A., Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e99392. doi: 10.1371/journal.pone.0099392.
- Franz A., Adams O., Willems R., Bonzel L., Neuhausen N., Schweizer-Krantz S. et al. Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J Clin Virol.* 2010;48(4):239–245. doi: 10.1016/j.jcv.2010.05.007.
- Harada Y., Kinoshita F., Yoshida L.M., Minh le N., Suzuki M., Morimoto K. et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(5):441–445. doi: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.
- Pinky L., Dobrovotny H.M. Coinfections of the Respiratory Tract: Viral Competition for Resources. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155589. doi: 10.1371/journal.pone.0155589.
- Мелехина Е.В., Петухова Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В. Рациональный подход к терапии детей с ОРВИ, протекающей на фоне активных форм герпес-вирусных инфекций. *Вопросы практической педиатрии.* 2016;11(6):36–44. doi: 10.20953/1817-7646-2016-6-36-44.
- Сухинин В.П., Зарубаев В.В., Платонов В.Г., Коваленко А.Л., Ершов Ф.И. Защитное действие Циклоферона при экспериментальной гриппозной инфекции. *Вопросы вирусологии.* 2000;(5):26–30.
- Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Петров А.Ю., Коваленко А.Л. Циклоферон в лечении и экстренной профилактике респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Реценз.* 2011;(6):59–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17242316>.
- Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Эффективность циклоферона и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей. *Фундаментальные исследования.* 2012;(2):208–214. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29429>.
- Исаков В.А., Романцов М.Г., Каболова И.В., Ерофеева М.К., Водейко Л.П., Смагина А.Н. Эффективность Циклоферона® в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. *PMЖ.* 2011;(23):1420–1425.. Режим доступа: [https://rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Effektivnosty\\_Cikloferona\\_v\\_terapii\\_i\\_profilaktike\\_grippa\\_i\\_ORZ/](https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Effektivnosty_Cikloferona_v_terapii_i_profilaktike_grippa_i_ORZ/).
- Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Бехтерева М.К. и др. Эффективность циклоферона при вирусных и бактериальных заболеваниях у детей (клинический обзор). *Антибиотики и химиотерапия.* 2010;55(11–12):39–51. Режим доступа: <https://antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/344>.
- Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Циклоферон - опыт применения в детской практике. *Детские инфекции.* 2008;7(4):62–68. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11667212>.



## References

- De Conto F., Conversano F., Medici M.C., Ferraglia F., Pinarci F., Arcangeletti M.C. et al. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infection in a 3-year hospital-based survey in Northern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94(5):260–267. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.008.
- Fillatre A., François C., Segard C., Duvertie G., Hecquet D., Pannier C. et al. Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012–2016). *J Clin Virol*. 2018;102:27–31. doi: 10.1016/j.jcv.2018.02.010.
- Canela L.N.P., de Magalhães-Barbosa M.C., Raymundo C.E., Carney S., Siqueira M.M., Prata-Barbosa A., da Cunha A.J.L.A. Viral detection profile in children with severe acute respiratory infection. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(5):402–411. doi: 10.1016/j.bjid.2018.09.001.
- Góes L.G.B., Zerbini R.M., Tateno A.F., de Souza A.V., Ebach F., Corman V.M. et al. Typical epidemiology of respiratory virus infections in a Brazilian slum. *J Med Virol*. 2020;92(8):1316–1321. doi: 10.1002/jmv.25636.
- Wong-Chew R.M., García-León M.L., Noyola D.E., Gonzalez L.F.P., Meza J.G., Vilasenor-Sierra A. et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int J Infect Dis*. 2017;62:32–38. doi: 10.1016/j.ijid.2017.06.020.
- Yen C.Y., Wu W.T., Chang C.Y., Wong Y.C., Lai C.C., Chan Y.J. et al. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children – A comparison between single and multiple viral infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(6):902–910. doi: 10.1016/j.jmii.2019.08.013.
- Chen J., Hu P., Zhou T., Zheng T., Zhou L., Jiang C., Pei X. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009–2014. *BMC Pediatr*. 2018;18:216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y.
- Goka E.A., Vallye P.J., Mutton K.J., Klapper P.E. Single, dual and multiple respiratory virus infections and risk of hospitalization and mortality. *Epidemiol Infect*. 2015;143:37–47. doi: 10.1017/S0950268814000302.
- Appak Ö., Duman M., Belet N., Sayiner A.A. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol*. 2019;91(5):731–737. doi: 10.1002/jmv.25379.
- Antalis E., Oikonomopoulou Z., Kottaridi C., Kossyvakis A., Spathis A., Magkana M. et al. Mixed viral infections of the respiratory tract; an epidemiological study during consecutive winter seasons. *J Med Virol*. 2018;90(4):663–670. doi: 10.1002/jmv.25006.
- Martin E.T., Kuypers J., Wald A., Englund J.A. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(1):71–77. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00265.x.
- Bonzel L., Tenenbaum T., Schrotten H., Schildgen O., Schweizer-Krantz S., Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(7):589–594. doi: 10.1097/INF.0b013e3181694fb9.
- Kurskaya O., Ryabichenko T., Leonova N., Shi W., Bi H., Sharshev K. et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013–2017). *PLoS One*. 2018;13(9):e0200117. doi: 10.1371/journal.pone.0200117.
- Asner S.A., Science M.E., Tran D., Smieja M., Merglen A., Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e99392. doi: 10.1371/journal.pone.0099392.
- Franz A., Adams O., Willems R., Bonzel L., Neuhausen N., Schweizer-Krantz S. et al. Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J Clin Virol*. 2010;48(4):239–245. doi: 10.1016/j.jcv.2010.05.007.
- Harada Y., Kinoshita F., Yoshida L.M., Minh le N., Suzuki M., Morimoto K. et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(5):441–445. doi: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.
- Pinky L., Dobrovoly H.M. Coinfections of the Respiratory Tract: Viral Competition for Resources. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155589. doi: 10.1371/journal.pone.0155589.
- Melekhina E.V., Petukhova E.V., Chugunova O.L., Gorelov A.V. A rational approach to therapy of children with arvi against the background of active forms of herpes virus infections. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(6):36–44. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2016-6-36-44.
- Sukhinin V.P., Zarubaev V.V., Platonov V.G., Kovalenko A.L., Ershov F.I. Protective effect of Cycloferon in experimental influenza infection. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*. 2000;(5):26–30. (In Russ.)
- Romantsov M.G., Sologub T.V., Petrov A.Yu., Kovalenko A.L. Cycloferon in the treatment and emergency prevention of respiratory viral infections and influenza. *Retsept = Recipe*. 2011;(6):59–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17242316>.
- Romantsov M.G., Melnikova I.Yu., Smagina A.N., Shuldjakov A.A. Efficacy of cycloferon and evaluation of its safety in respiratory viral infections in children. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*. 2012;(2):208–214. Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29429>.
- Isakov V.A., Romantsov M.G., Kabolova I.V., Erofeeva M.K., Vodeyko L.P., Smagina A.N. Efficacy of Cycloferon® in the treatment and prevention of influenza and ARI. *RMZh = RMJ*. 2011;(23):1420–1425. (In Russ.) Available at: [https://rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Effektivnosty\\_Cikloferona\\_v\\_terapii\\_i\\_profilaktike\\_grippa\\_i\\_ORZ/](https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Effektivnosty_Cikloferona_v_terapii_i_profilaktike_grippa_i_ORZ/).
- Romantsov M.G., Goryacheva L.G., Bekhtereva M.K., Sologub T.V., Kovalenko A.L. Cycloferon Efficacy in Viral and Bacterial Diseases of Children (Clinical Review). *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2010;55(11–12):39–51. (In Russ.) Available at: <https://antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/344>.
- Romantsov M.G., Goryacheva L.G., Kovalenko A.L. Tsikloferon - the experience of usage in children. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2008;7(4):62–68. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11667212>.

### Информация об авторах:

**Николаева Светлана Викторовна**, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: nikolaeva008@list.ru  
**Усенко Денис Валерьевич**, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: dusenko@rambler.ru  
**Хлыповка Юлия Николаевна**, к.м.н., младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: ve-stu@mail.ru  
**Шабалина Светлана Васильевна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: sv2810@pcr.ru  
**Горелов Александр Васильевич**, чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: zdn@pcr.ru

### Information about the authors:

**Svetlana V. Nikolaeva**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; e-mail: nikolaeva008@list.ru  
**Denis V. Usenko**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; e-mail: dusenko@rambler.ru  
**Yuliya N. Khlypovka**, Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; e-mail: ve-stu@mail.ru  
**Svetlana V. Shabalina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; e-mail: sv2810@pcr.ru  
**Aleksandr V. Gorelov**, Corresponding Member of the RAS, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work, Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: zdn@pcr.ru