



# Острые респираторные инфекции: влияние взаимодействия респираторных вирусов на течение и исходы заболевания

С.В. Зайцева<sup>1,2</sup>, О.В. Зайцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУЗ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России», Москва, Россия

✉zcv16@mail.ru

## Аннотация

В статье рассмотрены особенности этиологии, клинической картины и терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе в период пандемии COVID-19. На основе анализа литературы выявлена характерная динамика этиологии острых респираторных инфекций в период циркуляции коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Показано, что в период высокой активности SARS-CoV-2 резко снизилась распространенность основных респираторных возбудителей при сохранении циркуляции риновируса. Причиной тому явились не только введенные противоэпидемические мероприятия, но и особенности взаимодействия вирусов в период появления нового пандемического штамма. Окончание пандемии и снижение распространенности SARS-CoV-2 в эпидемическом сезоне 2022–2023 гг. сопровождалось увеличением как заболеваемости, так и тяжести течения ОРВИ и гриппа. В настоящее время обсуждаются основные причины сложившейся ситуации. Среди них снятие противоэпидемических мероприятий, снижение популяционного иммунитета в период изоляции, а также феномен вирусной интерференции основных возбудителей ОРВИ – риновируса, респираторно-синцитиального вируса и вируса гриппа. В статье обсуждаются основные направления терапии ОРВИ в современных условиях.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, грипп, дети, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, АнтиГриппин.

**Для цитирования:** Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции: влияние взаимодействия респираторных вирусов на течение и исходы заболевания. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 72–81. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00259

## Acute respiratory infections: the impact of interactions between respiratory viruses on the disease course and outcomes

Svetlana V. Zaytseva<sup>1,2</sup>, Olga V. Zaytseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Scientific Center for Children and Adolescents FMBA of Russia, Moscow, Russia

✉zcv16@mail.ru

## Abstract

The paper discusses the features of the acute respiratory virus infections' (ARVIs) etiology, clinical manifestations and therapy, including during the COVID-19 pandemic. The literature analysis has revealed typical trends in the ARVI etiology during the period of SARS-CoV-2 circulation. It has been shown that the rate of major respiratory pathogens decreased sharply during the period of high SARS-CoV-2 activity, while circulation of rhinovirus remained unchanged. This was due to the anti-epidemic measures introduced and the features of interactions between the viruses at the time of the new pandemic strain emergence. The end of the pandemic and the decrease in the SARS-CoV-2 rate during the 2022/2023 epidemic season were associated with the increase in both incidence rate and severity of ARVIs and influenza. Currently, the main reasons for this situation are discussed. These include removal of anti-epidemic restrictions, the decrease in population immunity during the isolation period, and the phenomenon of viral interference between the main pathogens causing ARVIs (rhinovirus, RSV, influenza virus).

The article discusses the main directions of the ARVI therapy under current conditions.

**Key words:** ARI, influenza, children, respiratory syncytial virus, flu, rhinovirus, Antigrippin.

**For citation:** Zaytseva S.V., Zaytseva O.V. Acute respiratory infections: the impact of interactions between respiratory viruses on the disease course and outcomes. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 72–81. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00259

Несмотря на достижения современной медицины, распространенность острых респираторных инфекций (ОРИ) в настоящее время сохраняется на высоком уровне. Высокая заболеваемость в последние годы характеризуется изменением значимости основных возбудителей ОРИ и особенностью их взаимодействия, часто определяющим тяжесть течения заболевания. Интересным является влияние распространения пандемических штаммов на активность основных респираторных вирусов.

Как известно, ОРИ – это большая группа острых респираторных заболеваний, схожих по эпидемиологическим и клиническим характеристикам, но этиологически разнородная [1].

Вирусы – наиболее значимые патогены в этиологии ОРИ. Благодаря внедрению методов высокопроизводительного секвенирования в последние годы открытие новых видов вирусов нарастает лавинообразно. Согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов, по состоянию на март 2023 г. классифи-

цировано 11 273 вида вирусов [2]. Более 200 вирусов ответственны за развитие ОРИ у человека [3]. В зависимости от конфигурации нуклеиновой кислоты вирусы классифицируют на рибовирусы (РНК-вирусы) и дезоксирибовирусы (ДНК-вирусы). РНК-содержащие вирусы претерпевают частые мутации и преобладают в окружающем мире. Среди них наиболее значимыми возбудителями являются пикорнавирусы – риновирусы (*Rhinovirus* – РВ) виды А, В, С, пневмовирусы – респираторно-синцитиальный вирус (*Human Respiratory syncytial virus* – РСВ) и метапневмовирус человека (*Human Metapneumovirus* – МПВЧ), парамиксовирусы – 4 вида (1–4) вирусов парагриппа (*Human Parainfluenza virus* 1–4) и коронавирусы – *Human Coronavirus* 229Е, *Human Coronavirus* OC43, *Human Coronavirus* NL63, *Human Coronavirus* HKU1 [1]. Вирусы гриппа, РСВ, парагрипп и МПВЧ являются основными вирусными патогенами, ответственными за поражение нижних дыхательных путей у детей младшего возраста. Согласно эпидемиологическим данным, вирус гриппа ежегодно вызывает 39,1 млн острых инфекций нижних дыхательных путей, которые у 58 200 пациентов заканчиваются летальными исходами, а РСВ ежегодно становится причиной 24,8 млн инфекций, которые у 76 600 заканчиваются летально [4, 5].

Основными ДНК-содержащими вирусами, возбудителями ОРВИ, являются аденовирусы (*Human mastadenovirus*) В, С, Е, и парвовирусы – бокавирус человека (*Human bocavirus*). Кроме того, существенное внимание уделяется представителям семейства *Herpesviridae*, которые нередко реактивируются на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), неблагоприятно влияя на клиническую картину заболевания [4, 6, 7].

В настоящее время причиной ОРВИ у детей приблизительно в 30% случаев становятся сразу несколько вирусов, которыми пациент инфицируется последовательно или одновременно, что часто определяет клиническое течение заболевания [8, 9]. Многие вирусы обладают схожим тропизмом к эпителию респираторного тракта, что создает возможность их взаимного влияния. Данное взаимодействие может быть аддитивным (синергетическим), в этом случае заражение первым вирусом усиливает инфекцию и репликацию второго вируса. Позитивное вирусное взаимодействие соответствует коинфекции, которая может привести к усилению тяжести течения заболевания. В случае если вирус уменьшает репликацию другого вируса, говорят об отрицательном (антагонистическом) взаимодействии. Отрицательное вирусное взаимодействие может быть гомологичным или гетерологичным в зависимости от того, принадлежат ли вирусы к одному семейству или к разным серотипам или семействам. Взаимодействие гомологичных вирусов подразумевает, что перекрестно-реактивный иммунитет против первого вируса предотвращает заражение вторым вирусом (например, между различными подтипами или линиями гриппа). Гетерологичная вирусная интерференция (от лат. *inter* – взаимно, между собой и *ferio* – ударяю, поражаю) – это ингиби-

торное действие одного вируса (интерферирующего) на репродукцию другого вируса (претендующего, или суперинфицирующего) и течение инфекционного процесса, вызываемого последним [10]. Интерференция реализуется либо за счет индукции одним вирусом клеточных ингибиторов, подавляющих репродукцию другого (например, интерферон), либо за счет повреждения рецепторного аппарата или метаболизма клетки хозяина первым вирусом, что исключает возможность репродукции второго [11]. Иногда вирусы существуют параллельно, не влияя друг на друга.

Особенно интересен феномен взаимодействия вирусов в периоды пандемий. Так, период пандемии COVID-19 и гриппа H1N1pdm09 сопровождался уменьшением или исчезновением циркуляции большинства сезонных респираторных вирусов при сохранении значимости других, нередко способных воздействовать на распространение пандемического штамма [12].

В связи с вышесказанным, представляют несомненный интерес характеристики некоторых значимых возбудителей ОРВИ и особенности их вирусного взаимодействия в период пандемии. Известно, что причиной более 80% ОРВИ в осенне-зимний период является риновирус (РВ). РВ представляет собой безоболочечный, одноцепочечный РНК-вирус, принадлежащий к роду *Enterovirus* семейству *Picornaviridae*. РВ имеет три различные подгруппы – А, В и С. По состоянию на ноябрь 2021 г. описано 80 серотипов РВ-А, 32 серотипа РВ-В и 57 серотипов РВ-С [13]. Генетическое разнообразие РВ определяет ежегодные рецидивы РВ-инфекции и практически круглогодичную его циркуляцию. Дети являются основным резервуаром для РВ и поддерживают передачу РВ в сообществе, имея в четыре раза больше инфекций в год, чем взрослые [13].

Заболевание РВ диагностируется круглый год, однако пик инфекции приходится на осенний период. Считается, что передача РВ, как и многих других респираторных вирусов, происходит воздушно-капельным путем при прямом контакте с загрязненной кожей и поверхностями окружающей среды с последующей самоинкуляцией вируса на слизистую оболочку носа или конъюнктиву. Поэтому профилактика РВ-инфекции заключается в режимно-ограничительных и санитарно-гигиенических мероприятиях [14]. Интересно, что в период социального дистанцирования при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) противоэпидемические мероприятия действительно снизили распространенность большинства респираторных патогенов. Однако РВ оставался активно циркулирующим совместно с SARS-CoV-2. Данную особенность РВ некоторые авторы объясняют его строением. РВ – безоболочечный вирус и легко приспосабливается к изменениям температуры, поэтому трудно поддается стерилизации, а отсутствие липидной оболочки способствует его устойчивости к детергентам [13].

В то же время существуют предположения, что циркуляция РВ может в некоторых случаях ограничить распространение других вирусов. Как известно, при инфи-

цировании первичных эпителиальных клеток РВ активирует противовирусный иммунитет, увеличивая продукцию интерферонов I типа, и стимулирует функции врожденного иммунитета. При совместном заражении с высоко патогенным штаммом РВ может обеспечить временную устойчивость к инфицированию SARS-CoV-2 и/или вирусу гриппа. Таким образом, РВ уменьшает вероятность последующего заражения клеток высоко патогенным штаммом за счет активации противовирусной защиты в слизистой оболочке дыхательных путей [15]. Именно так произошло в период пандемии гриппа в 2009 г., когда сезонная эпидемия риновирусной инфекции способствовала прекращению пандемии гриппа H1N1pdm09 [16, 17].

В настоящее время установлено, что РВ может быть тропен как к эпителию верхних, так и нижних дыхательных путей. В большинстве случаев РВ-инфекция протекает с клиникой ринита и обильной ринореей. Нередко РВ типа В определяется и у пациентов с отсутствием симптомов заболевания. Тяжелое течение болезни чаще ассоциировано РВ типа А и РВ типа С. Так, у детей, инфицированных РВ типа С, чаще встречаются тяжелые поражения нижних дыхательных путей. У детей первых лет жизни РВ-инфекция может протекать с клиникой бронхоолита, пневмонии и дыхательной недостаточностью [13].

Инфицирование РВ пациентов с хронической патологией органов дыхания, особенно детей-атопиков, часто способствует тяжелому обострению основного заболевания. Связано это с тем, что у пациентов с атопией наблюдается генетически обусловленное снижение способности к продукции интерферонов. В результате нарушения врожденного иммунного ответа и снижения передачи сигналов интерферона I типа в эпителиальных клетках бронхов у данной группы пациентов отмечается более тяжелое течение вирусного заболевания и обострение хронической патологии. Особенно ярко это проявляется у детей первых лет жизни, страдающих бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и атопическим дерматитом [16].

Таким образом, РВ имеет характерные особенности, которые позволяют ему циркулировать в течение круглого года и не снижать свою активность в период пандемий. Механизмы его взаимодействия с иммунной системой хозяина могут как ограничивать действие других вирусов, так и способствовать более тяжелому течению заболевания у определенных групп пациентов. Вирусная интерференция РВ может существенно повлиять на течение эпидемии, обусловленной другими вирусами.

В период пандемии COVID-19 отмечено изменение активности еще одного распространенного патогена человека – РСВ. РСВ, ранее относившиеся к семейству *Paramyxoviridae*, по последней классификации занимают место в семействе *Pneumoviridae* наряду с МПВЧ. РСВ – это оболочечный вирус, который подразделяется на две группы: РСВ – А и РСВ – В, имеющие 14 серотипов и 27 серотипов соответственно. Большое разнообразие серотипов РСВ определяет частоту инфекций.

Основным резервуаром РСВ в межэпидемический период являются дети с иммунодефицитными состояниями и больные хроническими заболеваниями легких. Данные резервуары РСВ обеспечивают непрерывную, низкоуровневую и бессимптомную репликацию вируса, которая при благоприятных метеорологических факторах приводит к локальным эпидемиям. Повышение заболеваемости РСВ обычно отмечается в зимний период. Низкие температуры стабилизируют липидную оболочку РСВ, влажность облегчает осаждение тяжелых капель на поверхностях, а нахождение людей в помещениях облегчает передачу РСВ [18].

Клинические проявления РСВ-инфекции у соматически здоровых детей после года жизни в допандемический период не имели отличий от ОРВИ другой этиологии и ограничивались синдромом интоксикации и поражением верхних дыхательных путей. Для детей до года характерно тяжелое течение РСВ-инфекции с поражением нижних дыхательных путей и тяжелым бронхообструктивным синдромом. Дети до 4–6 мес имеют пассивный врожденный иммунитет к РСВ, защищающий их от инфекции. В последующем исчезновение защитных антител способствует высокой восприимчивости к РСВ и росту заболеваемости. Почти все дети переносят РСВ-инфекцию в возрасте до 2 лет [19]. РСВ-инфекция у детей 1-го года протекает с поражением нижних дыхательных путей, дыхательной недостаточностью, и нередко требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии. Высокая заболеваемость и летальность при РСВ-инфекции у детей до года определяется рядом особенностей. РСВ способен ускользать от иммунного ответа и реплицироваться в клетках иммунной системы, проявляя иммуномодулирующие свойства. Установлено, что тяжелое течение РСВ-инфекции часто сопряжено не только со сниженным уровнем врожденного или адаптивного иммунного ответа ребенка, а обусловлено способностью РСВ вызывать гипериммунный ответ. Так, деструкция легочной ткани (в том числе неинфицированной) при РСВ-инфекции вызвана не столько прямым цитопатологическим действием вируса, сколько избыточной активностью клеток воспаления (РСВ-специфичных цитотоксических лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов). В результате возникают морфологические изменения, приводящие к обструкции и дыхательной недостаточности [19, 20].

Перенесенная в возрасте до двух лет инфекция не защищает пациентов от последующего повторного заражения. Причиной, объясняющей реинфекцию РСВ, является плохой и недолговечный иммунный ответ: у младенцев иммунная система все еще развивается, и незрелость врожденного ответа может привести к недостаточному адаптивному ответу и неадекватной иммунологической памяти. Поэтому некоторые новорожденные могут быть инфицированы несколько раз даже в период одного эпидемического сезона [18, 19].

В период пандемии COVID-19 выявлены определенные особенности распространения РСВ. Установлено,



что в период с марта 2020 г. до августа 2020 г. практически во всех странах не было зарегистрировано случаев РСВ-инфекции, даже на фоне снижения противоэпидемических мероприятий [18]. Такое затишье РСВ сменилось в эпидемические сезоны 2021/2022 гг. высокой активностью РСВ, превысив распространенность до пандемических периодов. Так, по результатам ПЦР-диагностики в базовых лабораториях двух научных центров Всемирной организации здравоохранения заболеваемость данным вирусом в этот период выросла в России до 6% [21]. Рост активности РСВ отмечен и в других странах. Так, проведенные в Дании исследования свидетельствуют, что осенью 2021 г. после широкомасштабных социальных профилактических мер, принятых в период пандемии COVID-19, пик заболеваемости РСВ-инфекции вырос в 2 раза по сравнению с допандемическими сезонами [22].

Повышение числа инфекций вероятнее всего было обусловлено сформировавшейся в период пандемии восприимчивой к РСВ когортой иммунологически наивных детей [20]. Удивительно, но средний возраст инфицированного населения (18,4 мес) был значительно выше, чем в предыдущие эпидемические сезоны РСВ-инфекции [18].

Параллельно с повышением активности РСВ отмечены и особенности течения заболевания. По данным датских исследователей, в сезон 2021–2022 гг. РСВ-инфекция у детей старшего возраста протекала тяжелее и требовала большего числа госпитализаций, чем в допандемический период. У данной группы пациентов при РСВ-инфекции наблюдались атипичные осложнения: у 35% пациентов – неврологические, у 2% пациентов – сердечные и у 50% – легочные осложнения в виде тяжелых бактериальных коинфекций и пневмоторакса [23].

Повышение частоты и тяжелых форм ОРВИ в период осени 2022 г. способствовало появлению в мире нового термина «тридемия». Данный термин отражал как значительное повышение циркуляции трех респираторных вирусов – вируса гриппа H1N1, РСВ и SARS-CoV-2, так и возрастание тяжести течения ОРВИ и числа госпитализаций в этот период [21].

Математическое моделирование инфекционного процесса и исследования на клетках человека смогли приоткрыть некоторые механизмы взаимодействия вирусов и их влияние на течение заболевания. Интересны данные британских ученых, изучавших взаимодействие РСВ и вируса гриппа. Чтобы идентифицировать и охарактеризовать вирусные влияния на клеточном уровне, они *in vitro* коинфицировали клетки легких человека вирусом гриппа А и РСВ. В результате взаимодействия вирусов при микроскопии сверхвысокого разрешения были обнаружены внеклеточные, мембраноассоциированные гибридные структуры, которые содержали геномы характерные для обоих вирусов – вируса гриппа А и РСВ. Авторы проверили, как влияет изменение структуры вирусов на их нейтрализацию антителами. Дополнительные опыты показали, что гликопротеины

РСВ не только сами ускользали от нейтрализующих антител, но и помогали гибридным вирусам, содержащим вирус гриппа А, уклоняться от нейтрализующих антител. Образовавшиеся гибридные структуры могли заражать даже клетки, лишенные рецепторов для вируса гриппа А. Таким образом, совместная вирусная инфекция вируса гриппа А и РСВ может существенно влиять на распространение вирусов, расширяя их тропизм. Гибридные вирионы проникают в те клетки, которые недоступны для вирусов гриппа А, что, предположительно, приводит к более сильному поражению организма гриппом. Другими словами, РСВ может усиливать течение гриппа А и позволяет ему уклоняться от иммунной системы хозяина [9].

С другой стороны, вирусная интерференция РСВ и вируса гриппа А может привести к снижению заболеваемости высокопатогенным вирусом гриппа. Так, в исследовании М. Czerkies (2022 г.) и соавт. [24] установлено, что клетки, инфицированные РСВ, индуцируя продукцию интерферонов эпителиальными клетками слизистой дыхательных путей, могут обеспечить защиту от последующего заражения вирусом гриппа А. Данный местный защитный эффект зависит от передачи сигналов интерферонов (ИФН- $\beta$  и ИФН- $\lambda$ ) и возникает, когда доля клеток, предварительно инфицированных РСВ, относительно низкая, но достаточная, чтобы вызвать противовирусное состояние в клетках, находящихся рядом. Следовательно, легкая РСВ-инфекция может играть кратковременную защитную роль против более опасных респираторных вирусов, включая SARS-CoV-2.

Таким образом, в период пандемии COVID-19 выявлены определенные особенности распространения РСВ. Снижение активности РСВ вплоть до полного отсутствия отмечено в период высокой активности пандемического штамма [18]. Однако в эпидемические сезоны 2021/2022 гг. активность РСВ резко возросла, превысив распространенность до пандемических периодов. Параллельно с высокой циркуляцией вируса отмечены и особенности течения заболевания, которые в настоящее время могут быть обусловлены вирусным взаимодействием основных патогенов.

Вирусы гриппа (лат. *Influenzavirus*) – относятся к семейству *Orthomyxoviridae* и в зависимости от антигенной природы рибонуклеопротеина, присутствующего на поверхности вируса, делятся на четыре монотипных рода вирусов – *Alphainfluenzavirus*, *Betainfluenzavirus*, *Gammainfluenzavirus*, *Deltainfluenzavirus* (*Influenzavirus* А, В, С и D). Эти четыре типа демонстрируют значительные различия, связанные с их генетической организацией, структурой, возможными хозяевами, эпидемиологией и клиническими проявлениями. Вирусы гриппа А и В вызывают сезонные эпидемии у людей. Вирус гриппа С вызывает только легкое заболевание. Вирус гриппа А обладает высокой изменчивостью (антигенный «шифт» и «дрейф»), который способствует возникновению эпидемий. У вируса гриппа В возможен только антигенный «шифт» (незначительная перестройка генома вируса).

Вирус гриппа С отличается высокой стабильностью по сравнению с другими [14].

Вирус гриппа А подразделяется на три подтипа на основе антигенных белков, гемагглютинина (HA) и нейраминидазы (NA), присутствующих на поверхности вируса. У животных существовало 18 подтипов HA и 11 подтипов NA. Среди них HA (HA1, HA2 и HA3) и два NA (NA1, NA2) обнаружены у людей. Инфекции, вызванные другими подтипами вируса гриппа типа А (H5N1, H7N9, H5N8, H7N2, H7N3, H9N2, H7N7), а также H3N2sw (свиного происхождения) относят к зоонозам. Эти штаммы могут передаваться от птиц и животных человеку. Наиболее патогенными являются вирус гриппа H1N1 (свиной) и птичий (H5N1, H7N9) [14].

Грипп В и С не делятся на подтипы и ограничены только человеком. Среди человеческой популяции циркулируют два антигенно разных штамма гриппа В (В/Victoria/2/1987-подобный и В/Yamagata/16/1988-подобный). Вирус гриппа D в основном встречается у крупного рогатого скота.

Гриппозные инфекции вызывают чаще классические симптомы респираторных заболеваний. Однако характерным является преобладание выраженности синдрома интоксикации над катаральным синдромом.

Вирус гриппа H1N1, H5N1, H7N9 могут связываться с альвеоцитами I и II типа и вызывать тяжелую вирусную интерстициальную пневмонию. Повреждение альвеоцитов, нарушение синтеза сурфактанта, гиалиноз сосудов мембран легких приводит к острому респираторному дистресс-синдрому легких.

Клиническая картина гриппа H1N1 у детей раннего возраста может не сопровождаться повышением температуры и дебютировать симптомами поражения желудочно-кишечного тракта в виде диареи [14].

Длительный постинфекционный иммунитет обеспечивают клеточные механизмы. Повторное заболевание гриппом обусловлено высокой изменчивостью вируса гриппа и формированием иммунитета только к определенному штамму.

Интересны взаимные влияния вируса гриппа и других респираторных вирусов. Мы уже говорили о вирусной интерференции между гриппом А и РВ, которая хорошо продемонстрирована в период пандемии гриппа А в 2009 г. Было показано, что РВ может управлять как защитными механизмами против гриппа А на уровне хозяина, так и циркуляцией гриппа А в эпидемический период [15].

Существует и взаимное влияние вируса гриппа А и SARS-CoV-2. Так, оценка эпидемической обстановки на фоне пандемии COVID-19 на территории зарубежных стран и Российской Федерации позволила установить, что вирус SARS-CoV-2 в период активного распространения угнетал циркуляцию вирусов гриппа практически на 90% [25].

Современные исследования на клетках человека показали, что на характер взаимодействия вирусов влияет и время коинфекции. Так, при одновременной инокуляции SARS-CoV-2 и гриппа H1N1 наблюдалось мини-

мальное влияние на скорость роста обоих вирусов. В случае последовательной инфекции SARS-CoV-2 и гриппа H1N1 через 24 ч после заражения клеток первичным вирусом скорость роста вторичного заражающего вируса (будь то SARS-CoV-2 или грипп H1N1) снижалась из-за присутствия первого вируса [12].

В группу ДНК-содержащих вирусов, патогенных для человека, включены аденовирусы, парвовирусы и герпетическая группа вирусов.

Особое значение в современном мире отводится герпетической группе вирусов (ВГ). Герпесвирусы – это ДНК-содержащие вирусы, относятся к порядку *Herpesvirales* семейству *Herpesviridae*. В настоящее время в Международном комитете по таксономии вирусов на 2022 г. зарегистрированы 118 видов герпесвирусов. Патогенными для человека являются 8 видов, которые объединены в 3 подсемейства – *Human alphaherpesvirus*, *Human betaherpesvirus*, *Human gammaherpesvirus* [2]. Для герпесвирусов характерны общие биологические свойства. Так, все герпесвирусы способны к бесконечно длительной персистенции – способности непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках тропных тканей. Особенностью вирусов этого семейства является возможность нахождения вируса в клетках латентно, без клинических проявлений. Первичное инфицирование вирусами обычно протекает в виде острого инфекционного процесса. Далее вирусы переходят в латентную стадию и не проявляют себя до определенного времени. При латентном состоянии нарушается полный репродуктивный цикл вируса. Вирус присутствует в клетках хозяина в виде субвирусных структур. Ухудшение состояния хозяина (инфекция, стресс, утомление) приводит к активации вируса, что клинически проявляется обострением инфекционного процесса. Примером может служить герпетические высыпания на губах при «простуде» [26]. Некоторые герпесвирусы (герпесвирус тип VI) способны интегрироваться в геном хозяина и передаваться из поколения в поколение [26, 27].

Альфа герпесвирусы (вирус простого герпеса 1, 2-го и 3-го типа – *Varicella-zoster virus*) при первичном инфицировании поражают эпителий слизистых и кожи. Местоположение их латентности – паравертебральные сенсорные и черепно-мозговые ганглии (вирус простого герпеса 1-го типа) или поясничные ганглии (вирус простого герпеса 2-го типа). Данная группа имеет короткий жизненный цикл (быстро реплицируются в клеточной культуре), обладает выраженным цитопатическим действием, разрушая инфицированные клетки.

*Human betaherpesvirus* (ВГ 5-го типа – *Human cytomegalovirus*, 6 и 7-го типа) имеют длинный жизненный цикл и медленно развиваются в культуре клеток. В результате инфицированные клетки разрастаются и увеличиваются в размере (цитомегалия). При первичной инфекции *Human betaherpesvirus* поражают макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки (ЦМВ), Т клетки CD4 (ВГЧ 6, ВГЧ 7). Недостаточность различных звеньев иммунной системы ведет к ее неспособно-

сти элиминировать вирус из организма и переходу вирусов в латентное состояние. Латентная форма *Human betaherpesvirus* инфекции протекает в клетках иммунной системы (Т лимфоциты, макрофаги, моноциты), способствуя развитию вторичного иммунодефицитного состояния.

К третьей группе – *Human gammaherpesvirus* относятся *Human gammaherpesvirus* 4-го типа (*Epstein-Barr Virus* – ЭБВ) и *Human gammaherpesvirus* 8-го типа.

Для ЭБВ характерна тропность к В-лимфоцитам, имеющим CD-21 рецептор. Данный вирус не вызывает гибель В-лимфоцитов, а нарушает их апоптоз. Вирус приводит к пролиферации В-лимфоцитов, что определяет их онкогенные свойства. После инфицирования вирус персистирует в организме пожизненно, что способствует возникновению иммунной недостаточности. Наличие вируснейтрализующих антител хотя и препятствует распространению, но не предупреждает возникновения рецидивов [28].

Клинические формы герпесвирусных инфекций характеризуются выраженным полиморфизмом. Хорошо известна клиника при первичном инфицировании. Так, кожно-слизистые поражения характерны для α-герпесвирусов (ветряная оспа – ВГЗ, гингивостоматит – ВГ1). γ-Герпесвирус, в частности ЭБВ, проявляется при первичном инфицировании клиникой инфекционного мононуклеоза (генерализованная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия).

Герпесвирусные инфекции, являясь оппортунистическими по своему патогенезу, проявляются на фоне выраженных иммунодефицитов. Так грипп А и аденовирусная инфекция могут быть кофакторами активации герпетической инфекции. В период реактивации клиническая картина ВГЗ проявляется картиной опоясывающего лишая. В то время как β- и γ-герпесвирусы участвуют в формировании лимфопролиферативного синдрома, а также респираторной патологии с поражением верхних и нижних дыхательных путей, развитием синдрома бронхообструкции [29]. Более чем у 1/2 детей (58%) с жалобами на частые ОРВИ выявлены активные формы моно- и микст-герпесвирусных инфекций [27].

В литературе все чаще появляются данные об увеличении в период пандемии числа случаев реактивации вируса герпеса 3-го типа. Так, общий средний прирост заболеваний, вызванных реактивацией вируса герпеса 3-го типа (*Varicella-zoster virus*) во время пандемии COVID-19 в Бразилии в 2020 г., достиг увеличения на 35,4% [30]. Об увеличении случаев опоясывающего лишая среди детей говорится и в сообщении французских исследователей [31]. Опубликованы данные свидетельствующие о реактивации ВГ 1-го типа, ЭБВ и ЦМВ в период новой коронавирусной инфекции.

В настоящее время все больше данных о влиянии вирусов герпетической группы на течение постковидного синдрома. Клиническая картина постковидного синдрома с длительно сохраняющейся выраженной астенией и неврологической симптоматикой (головные боли, утомляемость, нарушения сна), а также кожные

проявления, во многих исследованиях ассоциируют с реактивацией герпесвирусов в период COVID-19. Так, по данным американских исследователей, проанализировавших течение постковидного синдрома у 185 пациентов, распространенность длительных симптомов COVID-19 составила 30,3% (56/185). Положительные тесты имели 66,7% пациентов с длительным COVID (по сравнению с 10% контрольных), что свидетельствует о реактивации ЭБВ. Эти данные свидетельствуют о том, что многие постковидные симптомы могут быть не прямым результатом действия вируса SARS-CoV-2, а являться результатом реактивации герпесвирусов, в частности ВЭБ, вызванной COVID-19 [32].

Таким образом, взаимодействие основных возбудителей ОРВИ часто влияет на трансmissивность инфекций, иммунопатогенез и течение заболевания. Особенно это проявляется в период эпидемий.

В клинической картине большинства респираторных инфекций можно выделить основные клинические синдромы – синдром интоксикации и катарально-воспалительный синдром, который определяется тропностью вируса к эпителию дыхательных путей.

Синдром интоксикации проявляется повышенной температурой, ознобом, головной болью, болями в суставах и мышцах.

Часто основным проявлением инфекционного заболевания является лихорадка. Согласно современным представлениям лихорадка – это защитно-приспособительная реакция организма, которая направлена на повышение естественной реактивности организма и элиминацию патогена. Механизм развития лихорадки на сегодняшний день хорошо изучен. Воздействия инфекционного фактора (первичный пироген) приводят к развитию воспаления и выработке цитокинов (вторичных пирогенов). Именно вторичные пирогены (интерлейкин 1) ответственны за развитие таких клинических симптомов, как симптомы интоксикации: слабость, вялость, артралгии, мышечная слабость.

Выделяют два типа лихорадки по клиническим симптомам – «красный» тип (или розовый, доброкачественный) и «бледный тип». Красный тип лихорадки характеризуется хорошей теплоотдачей за счет дилатации мелких периферических сосудов и клинически проявляется наличием у ребенка красных щек, гиперемии губ. Конечности ребенка при этом теплые на ощупь. Данный тип лихорадки довольно хорошо отвечает снижением температуры при назначении жаропонижающих препаратов.

Прогностически менее благоприятным является «белый» тип лихорадки. В клинической картине у таких пациентов доминирует бледность кожных покровов. Дети с бледным типом лихорадки плохо отвечают на жаропонижающие препараты. В основе данного типа лежит периферический сосудистый спазм. Такой тип лихорадки нередко способствует развитию осложнений, особенно у маленьких пациентов, и требует принятия срочных мероприятий по снижению температуры.



Катарально-воспалительный синдром зависит от уровня поражения дыхательных путей и может протекать с клинической картиной острого ринита, острого тонзиллита, острого ларингита, острого бронхита или пневмонии.

В целом респираторные симптомы однотипны для большинства вирусных инфекций. Исследования показали, что идентифицировать вирус на основе наличия тех или иных клинических симптомов не представляется возможным. По уровню поражения респираторного тракта можно только предполагать о значимости возбудителя. Например, основным возбудителем острого ринита является РВ. Согласно многочисленным исследованиям наиболее частыми возбудителями острого тонзиллита являются аденовирус, ЭБВ и энтеровирус, однако к воспалению лимфоидного глоточного кольца могут приводить и другие респираторные вирусы [33].

Причиной острого обструктивного ларингита (круп) у детей наиболее часто является вирус парагриппа. Острый бронхит может быть следствием гриппа, парагриппа. При вирусных пневмониях важную роль играют РСВ, аденовирус и вирус гриппа.

Таким образом, ОРВИ являются этиологически разнообразной группой заболеваний, имеющих сходные клинические синдромы поражения респираторного тракта.

С учетом однотипности клинических симптомов заболевания определить возбудителя можно только при лабораторном обследовании пациента. Однако согласно современным программным документам этиотропная диагностика вируса в амбулаторных условиях необходима только в случае диагностики гриппа и вируса SARS-COV-2. В стационарных условиях определение этиологии ОРВИ проводится с целью выбора этиотропной терапии и ограничения нерационального использования антибактериальных препаратов.

К сожалению, эффективных методов лечения, так же как и препаратов этиотропной терапии большинства ОРВИ, до сих пор не разработано. Терапия ОРВИ носит симптоматический характер и число эффективных, с позиций доказательной медицины, вмешательств невелико.

В качестве этиотропной терапии ОРВИ вирусной этиологии используют противовирусные препараты, которые оказывают непосредственное прямое воздействие на репликацию вируса. Так, по определению FDA, механизм противовирусного препарата должен иметь доказанный эффект на вирус-специфическую мишень в цикле размножения вируса. При выборе этиотропной терапии важно учитывать, что каждая группа препаратов имеет узкую направленность и ограниченный спектр противовирусного действия. В педиатрической практике существуют также возрастные ограничения для большинства противовирусных препаратов. Проблемой выбора противовирусного препарата является и возрастающая резистентность вирусов к наиболее часто и необоснованно используемым противовирусным средствам.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям 2022 г. [1] этиотропная терапия рекомендована в первые 24–48 ч болезни при гриппе А и В. Рекомендуются два препарата ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир (возрастные ограничения 1-й год жизни) или занамивир (детям с 5 лет). С рождения возможно использование препаратов интерферона-альфа.

Как правило, основной в лечении ОРВИ является симптоматическая терапия, которая направлена на купирование основных симптомов заболевания, уменьшение интоксикации и улучшение самочувствия пациента. К препаратам симптоматической терапии относятся жаропонижающие препараты, а также препараты, направленные на нормализацию реологических свойств мокроты, очищение респираторного тракта и улучшение проходимости дыхательных путей.

Важным аспектом в терапии ОРВИ является назначение жаропонижающих препаратов. Согласно клиническим рекомендациям жаропонижающие препараты у соматически здоровых детей  $\geq 3$  мес оправданы при температуре выше  $39,0$ – $39,5$  °С. При менее выраженной лихорадке ( $38$ – $38,5$  °С) средства, снижающие температуру, показаны детям до 3 мес, пациентам с хронической патологией, а также при выраженном дискомфорте у пациента, обусловленным респираторной инфекцией. Регулярный (курсовой) прием жаропонижающих средств нежелателен, повторную дозу вводят только после нового повышения температуры [1].

В качестве антипиретика рекомендуется использовать парацетамол  $15$  мг/кг ( $60$  мг/кг в сутки) или ибупрофен  $5$ – $10$  мг/кг на прием. Парацетамол и ибупрофен могут применяться внутрь или в форме ректальных суппозиторий, существует также парацетамол для внутривенного введения. Если с лихорадкой справиться не удастся, необходимо рассмотреть переход с одного жаропонижающего препарата на другой, продолжив монотерапию.

Согласно клиническим рекомендациям у детей с жаропонижающей целью не рекомендуется применять ацетилсалициловую кислоту и нимесулид в связи с высоким риском развития нежелательных реакций [1]. Также не рекомендуется в амбулаторной практике использование метамизола натрия в связи с высоким риском развития у детей агранулоцитоза [1].

При «белом» типе лихорадки и тяжелом состоянии ребенка возможно введение внутривенно медленно раствора парацетамола из расчета разовой инфузии для детей от 1 года и старше по  $15$  мг/кг. В случае невозможности применения или при отсутствии парацетамола и ибупрофена возможно внутримышечное введение  $50\%$  раствора метамизола натрия из расчета  $0,1$  мл на год жизни,  $2\%$  раствора папаверина детям до 1 года –  $0,1$ – $0,2$  мл, старше года –  $0,1$ – $0,2$  мл на год или раствора дротаверина в дозе  $0,1$  мл на год жизни в сочетании с  $2\%$  раствором хлоропирамина из расчета  $0,1$  мл на год жизни, но не более  $1$  мл. При использовании метамизола следует учитывать крайне высокий риск развития нежелательных явлений [34].

Для симптоматического лечения ОРВИ в настоящее время зарегистрирован комбинированный препарат европейского качества АнтиГриппин [35]. Данный препарат содержит 3 активных компонента:

- парацетамол, который обладает анальгезирующим (устраняет головную и другие виды боли) и жаропонижающим действием;
- аскорбиновая кислота (витамин С) – участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, повышает сопротивляемость организма;
- хлорфенамин – блокатор H1-гистаминовых рецепторов – обладает противоаллергическим действием, облегчает дыхание через нос, снижает чувство заложенности носа, чихание, слезотечение, зуд и покраснение глаз.

Препарат АнтиГриппин разрешен у детей с 3 лет. АнтиГриппин выпускается в форме шипучих таблеток и не содержит сахар. Есть упаковка №10 и №30.

Таким образом, использование комбинированного препарата АнтиГриппин в терапии ОРВИ может способствовать не только купированию лихорадки.

Другое направление симптоматической терапии – воздействие на очищение дыхательных путей. В Национальных клинических рекомендациях 2022 г. отмечают, что назначение противокашлевых, отхаркивающих, муколитических препаратов должно быть обоснованно и соответствовать данным доказательной медицины [1].

Таким образом, терапия ОРВИ должна быть рациональной и назначаться строго по показаниям.

## Заключение

Вирусы являются основной причиной острых инфекционных заболеваний респираторного тракта. Особенности их строения и жизнедеятельности являются причиной высокой заболеваемости и смертности людей во всех возрастных группах. Как показали периоды эпидемии гриппа в 2009 г. и пандемии SARS-CoV-2 в 2019–2022 гг., эпидемиология вирусных инфекций может существенно изменяться под воздействием многочисленных факторов.

Чрезвычайно важно, что появление новых респираторных вирусов может существенно изменять эпидемиологическую картину ОРВИ. Так, в период новой коронавирусной инфекции на фоне распространения пандемического штамма отмечалось изменение активности практически всех респираторных вирусов – РСВ, парагриппа, аденовируса и других. Циркуляция вируса гриппа снизилась на 90% в период активного распространения SARS-CoV-2. В то же время, несмотря на все ограничительные противоэпидемиологические мероприятия в период пандемии, РВ оставались в постоянной циркуляции вместе с пандемическим вирусом SARS-CoV-2,

что свидетельствует о том, что репликация РВ не зависит от присутствия SARS-CoV-2. Необходимо также отметить, что в результате вирусной интерференции РВ способны не только циркулировать вместе, но и существенно снизить вирусную нагрузку пандемических штаммов. Следовательно, взаимодействие вирусов может обеспечить временную устойчивость к инфекции пандемическими штаммами типа SARS-CoV-2 и гриппа H1N1. Эти особенности взаимодействия вирусов могут иметь решающее значение для ограничения тяжелого течения инфекции.

С другой стороны, взаимодействие вирусов может способствовать как уменьшению клинической картины заболевания, так и приводить к тяжелым формам инфекционного процесса. Примером этого может быть вирусная интерференция РСВ и вируса гриппа с образованием гибридных структур.

Клинические синдромы, такие как ринит, фарингит, острый бронхит, ларингит, бронхит и пневмония, могут быть вызваны различными вирусами. При этом идентифицировать патоген на основе наличия тех или иных клинических симптомов не представляется возможным. Лабораторная диагностика ОРВИ рекомендуется только в случае подозрения на COVID-19 и грипп. Рекомендуется этиологическое обследование в условиях стационара для дифференциальной диагностики ОРВИ и предупреждения необоснованного назначения антибактериальных препаратов.

Симптоматическая терапия занимает важное место в лечении ОРВИ у детей. При выборе препаратов симптоматической терапии в педиатрической практике важно использовать эффективные с позиции доказательной медицины препараты, имеющие высокий профиль безопасности. Хорошо зарекомендовали себя комбинированные препараты, например АнтиГриппин, в состав которого включен парацетамол, хлорфенамин и аскорбиновая кислота.

Таким образом, распространенность основных возбудителей ОРВИ и взаимодействие различных вирусов влияет как на течение заболевания, так и во многом определяет эпидемиологическую ситуацию. Диагностика и терапия ОРВИ, особенно в период высокой частоты заболеваемости, должна проводиться в соответствии с алгоритмами, опубликованными в Национальных клинических рекомендациях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.



## Литература / References

1. Клинические рекомендации Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Возрастная категория: Дети. Разработчик клинической рекомендации Союз педиатров России. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25_2) [Klinicheskie rekomendacii Ostraya respiratornaya virusnaya infekciya (ORVI). Vozrastnaya kategoriya: Deti. Razrabotchik klinicheskoy rekomendacii Soyuz pediatrov Rossii. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25_2) (in Russian).]
2. Таксономия вирусов на сайте Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV). Дата обращения: 21.05.2023. URL: <https://ictv.global/taxonomy> [Taksonomiya virusov na sajte Mezhdunarodnogo komiteta po taksonomii virusov (ICTV). Accessed: 21.05.2023. URL: <https://ictv.global/taxonomy> (in Russian).]
3. Ларина В.Н., Захарова М.И., Бенеvская В.Ф. и др. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (9 (I)): 18–23. [Larina V.N., Zaharova M.I., Benevskaya V.F. et al. Ostrye respiratornye virusnye infekcii i gripp: etiologiya, diagnostika i algoritm lecheniya. RMZH. Medicinskoe obozrenie. 2019; 3 (9 (I)): 18–23 (in Russian).]
4. Gandhi L, Maisnam D, Rathore D et al. Respiratory illness virus infections with special emphasis on COVID-19. *Eur J Med Res* 2022; 27: 236. DOI: 10.1186/s40001-022-00874-x
5. Li Y, Reeves RM, Wang X et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Heal* 2019; 7 (8): e1031–45. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30264-5
6. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В. и др. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в отдельных регионах России. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (6): 335–49. [L'vov D.K., Burceva E.I., Kolobuhina L.V. et al. Osobennosti cirkulyacii virusov grippa i ORVI v epidemicheskom sezone 2019–2020 gg. v otdel'nyh regionah Rossii. Voprosy virusologii. 2020; 65 (6): 335–49 (in Russian).]
7. Лазарева Н.Б. Российские клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (2021): что нового для практического врача? Медицинский совет. 2023; 17 (4): 116–23. [Lazareva N.B. Rossijskie klinicheskie rekomendacii "Ostrye respiratornye virusnye infekcii (ORVI) u vzroslyh" (2021): chto novogo dlya prakticheskogo vracha? Medicinskij sovet. 2023; 17 (4): 116–23 (in Russian).]
8. Мазуник Н.Н. Клинические особенности, диагностика и лечение смешанных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2007. [Mazunik N.N. Klinicheskie osobennosti, diagnostika i lechenie smeshannyh form ostryh respiratornyh virusnyh infekcij u detej. Avtoref. ... kand. med. nauk. Moscow, 2007 (in Russian).]
9. Joanne Haney et al. Coinfection by influenza A virus and respiratory syncytial virus produces hybrid virus particles. *Nature Microbiology* 2022. DOI: 10.1038/s41564-022-01242-5
10. Биология вирусов животных. Т. 1–2. М., 1977. [Biologiya virusov zhivotnyh. T. 1–2. Moscow, 1977 (in Russian).]
11. Ларин Ф.И., Жукова Л.И., Лебедев В.В., Рафеенко Г.К. Интерферирующее взаимодействие вирусов в регуляции эпидемического процесса. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 1. [Larin F.I., Zhukova L.I., Lebedev V.V., Rafeenko G.K. Interferiruyushchee vzaimodejstvie virusov v regulyacii epidemicheskogo processa. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. 2012; 1 (in Russian).]
12. Deleveaux S, Clarke-Kregor A, Fonseca-Fuentes X, Mekhaie E. Exploring the Possible Phenomenon of Viral Interference Between the Novel Coronavirus and Common Respiratory Viruses. *J Patient Cent Res Rev* 2023; 10 (2): 91–7. DOI: 10.17294/2330-0698.1995
13. Esneau C, Duff AC, Bartlett NW. Understanding Rhinovirus Circulation and Impact on Illness. *Viruses* 2022; 14 (1): 141. DOI: 10.3390/v14010141. PMID: 35062345; PMCID: PMC8778310.
14. Клиническое руководство по инфекционным болезням. 2-е издание. Под ред. А.В. Горелова. М.: Медконгресс, 2022. [Klinicheskoe rukovodstvo po infekcionnym boleznyam. 2nd edition. Ed. A.V. Gorelov. Moscow: Medkongress, 2022 (in Russian).]
15. Wu A, Mihaylova VT, Landry ML, Foxman EF. Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. *Lancet Microbe* 2020; 1: e254–62. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30114-2
16. Narayanan D, Grayson MH. Comparing respiratory syncytial virus and rhinovirus in development of post-viral airway disease. *J Asthma* 2022; 59 (30): 434–41. DOI: 10.1080/02770903.2020.1862186
17. Киселева И.В., Ксенафонтов А.Д. Рино- и РС-вирусы в пандемию COVID-19. Инфекция и иммунитет. 2022; 12 (4): 624–38. DOI: 10.15789/2220-7619-RAR-1826 [Kiseleva I.V., Ksenafontov A.D. Rino- i RS-virusy v pandemiyu COVID-19. Infekciya i immunitet. 2022; 12 (4): 624–38. DOI: 10.15789/2220-7619-RAR-1826 (in Russian).]
18. Di Mattia G, Nenna R, Mancino E et al. During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? *Pediatr Pulmonol* 2021; 56 (10): 3106–9. DOI: 10.1002/ppul.25582. PMID: 34273135; PMCID: PMC8441855.
19. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей. М., 2016. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Klinicheskie rekomendacii po immunoprofilaktike respiratorno-sincitiial'noj virusnoj infekcii u detej. Moscow, 2016. (in Russian).]
20. Ежедневный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 2022 год. (12.12.22 – 18.12.22). URL: [https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic\\_situation](https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation) [Ezhenedel'nyj nacional'nyj byulleten' po grippu i ORVI za 2022 god. (12.12.22 – 18.12.22). URL: [https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic\\_situation](https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation) (in Russian).]
21. Munkstrup C, Lomholt FK, Emborg HD et al. Early and intense epidemic of respiratory syncytial virus (RSV) in Denmark, August to December 2022. *Euro Surveill* 2023; 28 (1): 2200937. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200937
22. Усенко Д.В., Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т. и др. Острые респираторные инфекции и грипп в период пандемии COVID-19 – к чему готовиться в сезоне 2021–2022 гг.? РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (11): 721–7. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-721-727 [Usenko D.V., Thakushinova N.H., SHaturina T.T. et al. Ostrye respiratornye infekcii i gripp v period pandemii COVID-19 – k chemu gotovit'sya v sezone 2021–2022 gg.? RMZH. Medicinskoe obozrenie. 2021; 5 (11): 721–7. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-721-727 (in Russian).]
23. Nygaard U, Hartling UB, Nielsen J et al. Hospital admissions and need for mechanical ventilation in children with respiratory syncytial virus before and during the COVID-19 pandemic: a Danish nationwide cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2023; 7 (3): 171–9. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00371-6.
24. Czerkies M, Kochańczyk M, Korwek Z et al. Respiratory Syncytial Virus Protects Bystander Cells against Influenza A Virus Infection by Triggering Secretion of Type I and Type III Interferons. *J Virol* 2022; 96 (22): e0134122. DOI: 10.1128/jvi.01341-22
25. Сомнина А.А., Даниленко Д.М., Столяров К.А. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021; 20 (4): 28–39. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39 [Sominina A.A., Danilenko D.M., Stolyarov K.A. et al. Interferenciya SARS-CoV-2 s drugimi vzbuditelyami respiratornyh virusnyh infekcij v period pandemii. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika. 2021; 20 (4): 28–39. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39 (in Russian).]
26. Крамарь Л.В., Арова А.А., Карпухина О.А. Герпетическая инфекция у детей. Современные возможности терапии. Научно-информационный журнал 2010; 6 (38): 36–42. [Kramar' L.V., Arova A.A., Karpuhina O.A. Gerpeticheskaya infekciya u detej. Sovremennye vozmozhnosti terapii. Nauchno-informatsionnyj zhurnal 2010; 6 (38): 36–42 (in Russian).]
27. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Николіч А.Д. Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей. Современные технологии в диагностике и лечении. 2013; 4. [Melyohina E.V., CHugunova O.L., Nikolich A.D. Tечение infekcii, assotsirovannoj s virusom herpesa cheloveka 6-go tipa, u detej. Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii. 2013; 4 (in Russian).]

28. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Герпесвирусные инфекции у детей: руководство для врачей. Под ред. А.И. Кусельмана. Ульяновск: УЛГУ, 2017. [Kusel'man A.I., Solov'eva I.L., Cherdancev A.P. *Herpesvirusnye infekcii u detej: rukovodstvo dlya vrachej*. Ed. A.I. Kusel'man. Ulyanovsk: ULGU, 2017 (in Russian).]
29. Исаков В.А., Исаков Д.В., Беляева Т.В., Водейко Л.П. Перспективы терапии респираторных инфекций. Практическая пульмонология. 2015; 1. [Isakov V.A., Isakov D.V., Belyaeva T.V., Vodejko L.P. *Perspektivy terapii respiratornyh infekcij*. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; 1 (in Russian).]
30. Célia Márcia Fernandes Maiaa, Nelson Pereira Marquesb, Edson Hilan Gomes de Lucenac, Luiz Fernando de Rezendea et al. Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. *Int J Infectious Diseases* 2021; 104: 732–3. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.033
31. Tabet A, Mahé E, Boralevi F et al. Herpes zoster in children during the COVID-19 pandemic in France: A retrospective multicenter observational study. *Ann Dermatolog Vénérolog* 2023; 150 (1): 46–8. DOI: 10.1016/j.annder.2022.08.003
32. Gold JE, Okuyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens* 2021; 10: 763. DOI: org/10.3390/pathogens10060763
33. Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И., Карнеева О.В., Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации. М., 2014. URL: <http://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/43.html> [Ryazancev S.V., Garashchenko T.I., Karneeva O.V., *Differencial'naya diagnostika i lechenie ostrogo tonzilofaringita*. *Klinicheskie rekomendacii*. Moscow, 2014. URL: <http://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/43.html> (in Russian).]
34. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей. М., 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu skoroy medicinskoj pomoshchi pri ostroj lihoradke u detej. Moscow, 2015 (in Russian).]
35. Инструкция к препарату АнтиГриппин. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/antigrippin> [Instructions for the AntiGrippin. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/antigrippin> (in Russian).]
36. Xu W, Xia S, Pu J et al. The Antihistamine Drugs Carbinoxamine Maleate and Chlorpheniramine Maleate Exhibit Potent Antiviral Activity Against a Broad Spectrum of Influenza Viruses. *Front Microbiol* 2018; 9: 2643. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02643
37. Rizvi SAA, Ferrer G, Khawaja UA, Sanchez-Gonzalez MA. Chlorpheniramine, an Old Drug with New Potential Clinical Applications: A Comprehensive Review of the Literature. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol* 2022. DOI: 10.2174/2772432817666220601162006. Epub ahead of print. PMID: 35652393.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Зайцева Светлана Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; врач-пульмонолог, ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России». E-mail: zcv16@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1685-234X

**Svetlana V. Zaytseva** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Pulmonologist, Federal Scientific Center for Children and Adolescents FMBA of Russia. E-mail: zcv16@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1685-234X

**Зайцева Ольга Витальевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».

ORCID: 0000-0003-3426-3426

**Olga V. Zaytseva** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-3426-3426

Поступила в редакцию / Received: 08.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 16.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 22.02.2023