УДК 616.321-002+616.323-002.1-053.4-08-039.73:615.33
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-102-117>

Топические этиотропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного клинического исследования

И. Н. Захарова^{1,3}, Н. А. Геппе², Н. Г. Сугян^{1,4}, А. Р. Денисова², И. В. Бережная^{1,3}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, 125993, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, 119991, Россия

³ Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой, Москва, 125373, Россия

⁴ Детская городская поликлиника № 133, Москва, 125445, Россия

Topical etiotropic drugs in therapy of infectious inflammatory diseases of pharynx in preschool children. Results of a multicenter randomized comparative clinical trial

I. N. Zakharova^{1,3}, N. A. Geppe², N. G. Sugyan^{1,4}, A. R. Denisova², I. V. Berezhnaya^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, 125993, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russia

³ Bashlyayev Children's City Clinical Hospital, Moscow, 125373, Russia

⁴ Children's city polyclinic No 133, Moscow, 125445, Russia

В соответствии с современными клиническими рекомендациями проведение системной антибиотикотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний горла рекомендуется только при выявлении бета-гемолитического стрептококка группы А. В остальных случаях целесообразно применение топических препаратов этиотропного, патогенетического и симптоматического действия. Комбинированный препарат Граммидин® обладает широким спектром этиотропной активности (противовирусная, антибактериальная и противогрибковая). Цель исследования: оценка безопасности и эффективности применения препарата Граммидин® детский (лекарственная форма – дозированный спрей) в терапии воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Материалы и методы. Открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование проводилось в двух параллельных группах с участием 160 пациентов в возрасте 3–5 лет с наличием инфекционно-воспалительного заболевания глотки нестрептококковой этиологии. Заболевание устанавливалось клинически по наличию: симптома «боль в горле» по шкале Вонга–Бейкера (ВБ), а также двух и более местных признаков острого воспаления ротоглотки (гиперемия слизистой оболочки глотки, отек слизистой оболочки глотки, отек мягких тканей задней и боковых стенок глотки, увеличение лимфоидных гранул задней стенки глотки

и боковых столбов, отечность язычка) по данным фарингоскопии. Рандомизированные пациенты получали Граммидин® детский или Гексорал® (аэрозоль) в течение 7 дней в соответствии с инструкциями по медицинскому применению. Безопасность оценивалась по частоте случаев нежелательных явлений (НЯ) и путем контроля жизненно важных показателей (температура тела, артериальное давление, частоты дыхания и сердечных сокращений) с контролем анализов крови и мочи. Эффективность оценивали по уменьшению среднего значения тяжести заболевания (модифицированная шкала TSS) к визиту 2 по сравнению с исходным уровнем – первичный критерий. В качестве вторичных критериев использовали изменения: тяжести заболевания (шкала TSS), выраженности симптома «боль в горле» (шкала ВВ), выраженности каждого из исходно выявленных по данным фарингоскопии катаральных симптомов, доли пациентов с отсутствием боли в горле (шкала ВВ), доли пациентов с отсутствием всех катаральных явлений (фарингоскопия) на визитах 2 и 3. Результаты. Первичный критерий эффективности: изменение среднего значения тяжести заболевания по шкале TSS на визите 2 по сравнению с исходным уровнем в группе 1 составило –1,80 (95% ДИ –1,98 – –1,61) балла и –1,31 (95% ДИ –1,50 – –1,12) балла – в группе 2 ($p = 0,003$). Вторичные критерии эффективности. По данным дисперсионного анализа в группе 1 отмечалось статистически значимое преобладание лечебного эффекта на всем протяжении лечения в отношении тяжести заболевания по шкале TSS ($p = 0,006$), выраженности боли в горле по шкале ВВ ($p = 0,006$), а также выраженности отдельных признаков заболевания: «гиперемия слизистой оболочки глотки» ($p = 0,036$) и «отек глотки» ($p = 0,037$). Темпы купирования признаков: «выраженность лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов» и «отечность язычка» были сходны в обеих группах. Доля детей с полным отсутствием боли в горле на визите 2 статистически значимо различалась: 46 и 29% для группы 1 и группы 2 соответственно ($p = 0,022$). Оценка безопасности. В ходе исследования в каждой группе было зарегистрировано по 1 ребенку, у которых развилось по 1 НЯ легкой степени тяжести, имевшему сомнительную связь с исследуемыми препаратами, не требовавшее их отмены и проведения дополнительной терапии и спонтанно завершившемся без последствий к визиту 3. Выводы. Комбинированный препарат Граммидин® детский в форме дозированного спрея хорошо переносился детьми в возрасте 3–5 лет и по ряду основных критериев эффективности (суммарная выраженность симптомов заболевания, боль в горле, гиперемия и отек слизистой глотки) продемонстрировал выраженное и статистически значимое преимущество в скорости и выраженности эффекта по сравнению с монокомпонентным препаратом, содержащим гексэтидин в форме аэрозоля.

Ключевые слова: дети, острый тонзиллофарингит, острый тонзиллит, топическая терапия, этиотропная терапия, цетилпиридиния хлорид, грамицидин С, Граммидин, спрей, микробиота, нормофлора.

Для цитирования: Захарова И. Н., Геппе Н. А., Сугян Н. Г., Денисова А. Р., Бережная И. В. Топические этиотропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Российская оториноларингология*. 2021;20(1):102–117. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-102-117>

In accordance with modern clinical guidelines, systemic antibiotic therapy for infectious and inflammatory diseases of the throat is recommended only when beta-hemolytic group A streptococcus is detected. In other cases, it is advisable to use topical drugs of etiotropic, pathogenetic and symptomatic action. The combined preparation Grammidin® has a wide spectrum of etiotropic activity (antiviral, antibacterial and antifungal). Objective of the study: to assess the safety and efficacy of the use of Grammidin® for children (dosage form – metered spray) in the treatment of inflammatory diseases of the pharynx in preschool children. Materials and methods. An open comparative multicenter randomized study was carried out in two parallel groups with the participation of 160 patients aged 3–5 years with an infectious-inflammatory disease of the pharynx of non-streptococcal etiology. The disease was established clinically by the presence of: a symptom of «sore throat» according to the Wong-Baker (WB) scale, as well as two or more local signs of acute inflammation of the oropharynx (hyperemia of the pharyngeal mucosa, edema of the pharyngeal mucosa, edema of the soft tissues of the posterior and lateral pharyngeal walls, an increase in lymphoid granules of the posterior pharyngeal wall and lateral columns, swelling of the uvula) according to pharyngoscopy. The randomized patients received Grammidin® for children or Hexoral® for 7 days according to the instructions for medical use. Safety was assessed by the incidence of adverse events (AEs) and by monitoring vital signs (body temperature, blood pressure, respiration and heart rate) with monitoring of blood and urine tests. Efficacy was assessed by the decrease in mean disease severity (modified TSS) at visit 2 from baseline – the primary endpoint. Changes were used as secondary endpoints: the severity of the disease (TSS scale), the severity of the sore throat symptom (WB scale), the severity of each of the catarrhal symptoms initially identified according to pharyngoscopy data, the proportion of patients with no sore throat (WB scale), the proportion of patients with the absence of all catarrhal phenomena (pharyngoscopy) at visits 2 and 3. Results. Primary efficacy endpoint: change in mean disease severity on the TSS scale at Visit 2 from baseline in Group 1 was –1,80 (95% CI –1,98 – –1,61) points and –1,31 (95% CI –1,50 – –1,12) points – in group 2 ($p = 0,003$). Secondary performance endpoints. According to the analysis of variance in Group 1, there was a statistically significant predominance of the therapeutic effect throughout the treatment in relation to the severity of the disease on the Total Symptoms Score (TSS) scale ($p = 0,006$), the severity of sore throat on the WB scale ($p = 0,006$), as well as the severity of individual signs

of the disease: «Hyperemia of the pharyngeal mucosa» ($p = 0,036$) and «edema of the pharynx» ($p = 0,037$). The rates of relief of symptoms: «the severity of lymphoid granules of the posterior pharyngeal wall and lateral columns» and «uvula edema» were similar in both groups. The proportion of children with no sore throat at visit 2 was statistically significantly different: 46 and 29% for Group 1 and Group 2, respectively ($p = 0,022$). Safety assessment. In the course of the study, 1 child was registered in each group who developed 1 AE of mild severity, had a doubtful connection with the study drugs, did not require their cancellation and additional therapy, and spontaneously ended without consequences by visit 3. Conclusions. The combined drug Grammidin® for children in the form of a metered spray was well tolerated by children aged 3–5 years and according to a number of main criteria of efficacy (total severity of symptoms of the disease, sore throat, hyperemia and swelling of the pharyngeal mucosa) showed a pronounced and statistically significant advantage in speed and severity effect over a monocomponent preparation containing hexetidine in the form of an aerosol.

Keywords: children, acute tonsillopharyngitis, acute pharyngitis, acute tonsillitis, topical therapy, etiotropic therapy, cetylpyridinium chloride, gramicidin C, Grammidin, spray, microbiota, normoflora.

For citation: Zakharova I. N., Geppe N. A., Sugyan N. G., Denisova A. R., Berezhnaya I. V. Topical etiotropic drugs in therapy of infectious inflammatory diseases of pharynx in preschool children. Results of multicenter randomized comparative clinical trial. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(1):102–117. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-102-117>

Острые респираторные инфекции (ОРИ) – одна из самых частых причин обращаемости к врачу, особенно у детей. К одному из основных проявлений ОРИ относится боль в горле [1].

В большинстве случаев (до 70%) острый тонзиллофарингит, как проявление ОРИ, имеет вирусную этиологию. В более старшем возрасте (5 лет и более) у детей значимую роль приобретают бактериальные возбудители и, прежде всего, β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*, частота от 15 до 30–36%), а также ряд других бактериальных возбудителей (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis* и др.) и вирусно-бактериальные комбинации, грибы рода *Candida* [2–4].

Вирусные, бактериальные возбудители, а также их комбинации в процессе развития инфекционного воспаления приводят к выраженным изменениям нормофлоры – одного из важнейших физиологических барьеров между внешней средой и тканями организма человека в верхних отделах дыхательного и пищеварительного трактов. Ведущим фактором устойчивости бактериальной нормофлоры является продукция ее представителями антимикробных пептидов бактериоцинов, позволяющих подавлять развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [5]. В свою очередь, респираторные вирусы оказывают отрицательное воздействие на функционирование бактериальной нормофлоры ротоглотки [6, 7].

По данным фармакоэпидемиологических исследований, охватывавших последние 15 лет, отмечалась высокая частота случаев неоправданного применения системных антибактериальных препаратов для лечения неосложненных ОРИ, проявляющихся, в том числе, как острый тонзиллофарингит [8, 9]. И только в последние годы, в особенности среди педиатров, отмечается сокра-

щение частоты нерационального применения системной антибактериальной терапии для лечения острой респираторной инфекции и, в частности, фарингитов и синуситов [10].

В соответствии с современными национальными и международными клиническими рекомендациями, принятыми профессиональными медицинскими сообществами, системные антибактериальные препараты для лечения острых тонзиллофарингитов рекомендуется назначать пациентам, у которых с помощью методов экспресс-диагностики или культуральных методов подтверждена этиологическая значимость бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) [11–13]. При отсутствии показаний к назначению антибактериальных препаратов системного действия рекомендуется проведение терапии местными средствами [13–15]. Целью назначения местных препаратов являются подавление активности возбудителей инфекции, быстрое достижение противовоспалительного и болеутоляющего эффектов, а также профилактика вторичного инфицирования поврежденной слизистой оболочки глотки при благоприятном профиле безопасности препарата. Вместе с тем в клинических рекомендациях отмечается наличие нежелательных эффектов и риска развития аллергических реакций, присущих некоторым из данных препаратов, например содержащим хлоргексидин и соединения йода [13]. Кроме того, не для всех местных противомикробных и антисептических средств понятны механизмы их влияния на микробиоту рото- и носоглотки.

Среди большого числа разнообразных препаратов для местной терапии инфекционно-воспалительных изменений в горле обращает на себя внимание комбинированный препарат Грамидин®. Синергичное сочетание действия компонентов (антисептическое – цетилпириди-

ния хлорид, антимикробное – пептида грамицидина С), обеспечивает Граммидин® широким спектром этиотропной активности (противовирусной, антибактериальной и противогрибковой) [16, 17]. Препарат в форме таблеток для рассасывания применяется у взрослых и детей старше 4 лет (Граммидин® детский). В 2017 году зарегистрирована новая лекарственная форма препарата Граммидин® (дозированный спрей для местного применения), разрешенная к применению у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше [18].

Для изучения возможности применения препарата Граммидин® детский (спрей для местного применения дозированный) у детей в возрасте 3–5 лет проведено клиническое исследование III фазы.

Цель исследования

Оценка безопасности и эффективности применения препарата Граммидин® детский (дозированный спрей для местного применения, АО «Валента Фарм», Россия) в терапии воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста в сравнении с препаратом, содержащим гексэтидин (Гексорал®, аэрозоль для местного применения, ООО «Джонсон&Джонсон», Россия).

Пациенты и методы исследования

Исследование проводилось на территории России в течение 8 месяцев в эпидемический сезон 2019–2020 годов в двух параллельных группах как открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное в соответствии с принципами GCP (Хельсинкская Декларация ВМА/2013; GCP-ICH E6(R2)/2016, Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза/2016 и др.).

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 3 до 5 лет включительно (средний возраст $4,14 \pm 0,82$ года) из 9 клинических центров.

В клиническое исследование включались пациенты обоего пола, полностью соответствующие всем требованиям протокола. К критериям включения кроме возраста также относились:

- письменно выраженное согласие законного представителя ребенка на участие в исследовании;

- наличие у ребенка инфекционно-воспалительного заболевания глотки (нозологические формы по МКБ-10: J02.9 острый фарингит, J31.2 хронический фарингит в стадии обострения, J00 острый назофарингит, J03.8 острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями), развившегося не позднее 2 суток до включения в исследование;

- отсутствие на момент включения в исследование показаний к проведению системной

антибактериальной терапии (БГСА-инфекцию исключали с помощью экспресс-теста на β -гемолитический стрептококк группы А).

Инфекционно-воспалительное заболевание устанавливалось клинически на основании наличия у пациента симптома «боль в горле» с оценкой выраженности 1–3 балла (рейтинговая шкала Вонга–Бейкера¹), выявления двух и более местных признаков острого воспаления ротоглотки по данным фарингоскопии (гиперемия слизистой оболочки глотки, отек слизистой оболочки глотки, отек мягких тканей задней и боковых стенок глотки, увеличение лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов, отечность язычка).

В исследование не включались: пациенты, у которых имелись указания на невозможность применения исследуемых препаратов²; пациенты, имевшие признаки заболеваний, которые могли повлиять на проведение исследования³; имевшаяся необходимость проведения или указание на проведение терапии в сроки менее 14 дней до включения в настоящее исследование⁴, препаратами, запрещенными протоколом исследования⁵; пациенты, принимавшие участие в любом другом клиническом исследовании в период по-

¹ Шкала Вонга – Бейкера – визуально-аналоговая шкала, валидизированная для оценки выраженности боли у детей дошкольного возраста. В данном исследовании результаты категоризировались следующим образом: 0 баллов – боли в горле нет (деление «0» на шкале), 1 балл – слабая боль (деления «1»–«3» на шкале), 2 балла – умеренная боль (деления «4»–«6» на шкале), 3 балла – сильная боль (все деления правее «6» на шкале).

² Аллергические реакции в анамнезе, в том числе непереносимость компонентов препаратов, неспособность задерживать дыхание, невозможность помещать в ротовую полость насадку-распылитель, наличие воспаления слизистой оболочки полости рта различного происхождения, за исключением указанных нозологических форм.

³ Указания в анамнезе или имевшиеся на момент включения: другие инфекционно-воспалительные заболевания глотки (в том числе с налетами) и гортани (обструктивный ларингит, стеноз гортани); любые заболевания и состояния, которые могли влиять на течение воспаления в горле, и/или угрожали жизни пациента, и/или делали невозможным его участие в исследовании (включая онкологические, судорожную готовность, фенилкетонурию, склонность к частым и повторным респираторным инфекциям и др.).

⁴ Проведение системной/местной антибактериальной терапии; использование местных антисептических и/или нестероидных противовоспалительных препаратов, проведение вакцинации.

⁵ Системные/местные: антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, иммуностимулирующие, противовоспалительные (включая нестероидные и глюкокортикостероидные), антигистаминные препараты; другие антисептические и антибактериальные препараты для лечения ротовой полости и горла; растворы для полоскания с анальгетической и антисептической активностью; местные анестетики; цитостатики; деконгестанты; антидепрессанты; проведение физиотерапии ЛОР-органов, а также ингаляций антисептическими, антибактериальными препаратами и щелочными растворами.

следних 3 месяцев перед включением в исследование.

Длительность участия пациентов в исследовании составила не более 10 дней, за это время осуществлялось 4 обязательных визита к врачу-исследователю (ВИ). На визите 0 осуществлялся скрининг потенциальных участников, получение согласия на участие и проверка соответствия необходимым критериям включения (несоответствия критериям не включения). На визите 1 проводились: рандомизация, сбор анамнеза, клиническое обследование (включая фарингоскопию), термометрия, определение массы тела и роста, оценка выраженности боли в горле, выдача и инструктаж по применению исследуемых препаратов и начало лечения⁶. В случае соблюдения требований протокола визит 0 и визит 1 могли происходить в один и тот же день.

Визит 2 осуществлялся на 3–4-й дни лечения. В рамках этого визита ВИ оценивал эффективность и безопасность лечения, регистрировал/корректировал сопутствующую терапию, проверял критерии исключения из исследования⁷.

В ходе проведения визита 3 (завершающий, 8–9-й день наблюдения) ВИ регистрировал выраженность признаков заболевания, учитывал сопутствующую терапию, принимал от представителей пациента упаковки исследуемых препаратов для расчета комплаентности и оценивал их удовлетворенность проведенным лечением. Все данные обследования ВИ заносил в электронную индивидуальную регистрационную карту.

При проведении визитов 1–3 осуществлялся контроль безопасности с регистрацией нежелательных явлений. С этими же целями на каждом визите осуществлялась оценка жизненно важных показателей⁸, а на визитах 1 и 3 дополнительно осуществлялся забор биоматериалов для проведения клинических анализов крови и мочи и биохимического анализа крови.

⁶ Первый прием исследуемого препарата/препарата сравнения осуществлялся пациентами в исследовательском центре. После приема первой дозы препарата пациенты в присутствии родителя/усыновителя/законного представителя находились под наблюдением персонала исследовательского центра в течение не менее 30 минут. В случае удовлетворительной переносимости препарата законному представителю ребенка ВИ выдавал необходимое количество препарата и информировал о правилах хранения и порядке возврата препарата в исследовательский центр.

⁷ Критериями исключения из исследования являлись: неэффективность терапии (отсутствие у пациента на визите 2 уменьшения выраженности симптома «боль в горле» по шкале ВБ и/или как минимум одного катарального симптома по сравнению с исходными данными не менее, чем на 1 балл); развитие нежелательного явления, связанного с применением исследуемых препаратов, и требующего отмены препарата и др.

⁸ Измерение температуры тела, определение показателей систолического и диастолического артериального давления (метод Короткова), частоты дыхания и сердечных сокращений.

В зависимости от результатов рандомизации пациенты получали Граммидин® детский (Грамицидин С + Цетилпиридиния хлорид) и Гексорал® (Гексэтидин) в течение 7 дней. Препараты применялись в соответствии с инструкциями по медицинскому применению [18, 19] – через 1 ч после еды местно путем распыления на слизистую оболочку полости рта и горла: Граммидин® детский в форме спрея – по 2 впрыска 3 раза в сутки, Гексорал® – распыление в течение 1–2 секунд 2 раза в сутки.

Во время участия в исследовании пациентам при подъеме температуры тела $\geq 38,5$ °C разрешалось применение препаратов с МНН парацетамол в лекарственной форме сироп согласно инструкции по применению препарата. За 12 часов до очередного визита в исследовательский центр прием жаропонижающих не осуществлялся.

Первичным критерием оценки эффективности являлось уменьшение среднего суммарного балла по модифицированной шкале TSS (шкала мTSS) к визиту 2 по сравнению с исходным уровнем⁹. В качестве вторичных критериев оценивались изменения: тяжести заболевания по шкале мTSS, выраженности симптома «боль в горле» по шкале Вонга–Бейкера (шкала ВБ), выраженности¹⁰ каждого из исходно выявленных по данным фарингоскопии катаральных симптомов. Также вторичными критериями оценки эффективности служили: доля пациентов с отсутствием боли в горле (шкала ВБ), доля пациентов с отсутствием всех катаральных явлений (фарингоскопия) на визитах 2 и 3, данные частотного анализа оценок удовлетворенности представителями пациентов проведенной терапией к визиту 3.

Безопасность исследуемых препаратов оценивалась на протяжении всего исследования с учетом: общего количества пациентов с нежелательными явлениями (НЯ), в том числе с серьезными нежелательными явлениями (СНЯ); общего количества НЯ/СНЯ; количества НЯ/СНЯ, связанных с исследуемой терапией; количества НЯ/СНЯ,

⁹ Шкала TSS (Tonsillopharyngitis Severity Score) оценивает суммарную тяжесть симптомов тонзиллофарингита. В модифицированном варианте с учетом возраста участников исследования были исключены оценки показателей, требовавших прямых сообщений от пациентов: «затруднения при глотании» и «слюноотделение». Использовали 4-балльные оценки следующих симптомов: повышение температуры тела, наличие боли, гиперемия слизистой оболочки горла (0 баллов – отсутствие, 1 балл – 3 балла – степень выраженности от минимальной до максимальной). Результаты измерения аксиллярной температуры тела категоризировались (0 баллов – $<37,1$ °C; 1 балл – $37,1$ – $38,0$ °C; 2 балла – $38,1$ – 39 °C; 3 балла – $\geq 39,1$ °C). Максимальное значение оценки тяжести заболевания по модифицированной шкале TSS могло составлять 9 баллов, минимальное – 0 баллов.

¹⁰ Выраженность каждого признака оценивали по стандартной 4-балльной шкале: 0 баллов – отсутствие признака, 1–3 балла – выраженность признака от минимума до максимума.

потребовавших отмены терапии или изменения параметров терапии.

Размер выборки определялся исходя из следующих предположений: мощность статистических критериев – 80%, вероятность ошибки первого рода – менее 5%, ожидаемый эффект исследуемого препарата – более значительное уменьшение среднего суммарного балла по шкале мТSS к визиту 2 в группе Граммидина® по сравнению с группой препарата сравнения. С учетом рандомизации в соотношении 1:1 и возможного выбывания пациентов минимально необходимый размер выборки в каждой группе составил 80 человек.

Статистическая обработка данных по окончании исследования проводилась независимым биостатистиком, а передаваемые ему для анализа данные были маскированы.

Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение (StatSoft Statistica 10.0., IBM SPSS Statistics 22).

Данные описательной статистики приводились в виде среднего значения и стандартного отклонения или в виде среднего значения и 95% доверительного интервала (95% ДИ), а также в виде частот и процентного отношения (для качественных признаков). Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывались как двусторонние, статистическая значимость различий задавалась на уровне 0,05.

Демографические данные и другие исходные характеристики пациентов были проанализированы для выборки ИТТ (Intent-to-treat – все пациенты, включенные в исследование). Эффективность была проанализирована для выборки РР (Per Protocol – все пациенты, завершившие участие в исследовании согласно всем требованиям протокола), совпавшей с ИТТ. Безопасность анализировали в выборке ТS (Treated Set – все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемой терапии).

Для сравнения групп исследования применялись *t*-критерий Стьюдента (для интервальных показателей с нормальным распределением), критерий Манна–Уитни (для ординальных показателей и для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального), критерий χ^2 (для качественных признаков). Для сравнения групп по непрерывным показателям применяли дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями или критерий Уилкоксона–Манна–Уитни).

Результаты исследования

160 пациентов, прошедших скрининг, были рандомизированы в 2 группы. Пациенты группы 1 ($n = 80$) получали для лечения Граммидин®,

участники, распределенные в группу 2, – Гексорал®.

Группы не различались по возрасту детей: $4,10 \pm 0,84$ и $4,19 \pm 0,81$ года (группы 1 и 2, соответственно, $p = 0,54$), соотношению полов: мальчиков 44% ($n = 35$), девочек 56% ($n = 45$) в группе 1 против 46% ($n = 37$) и 54% ($n = 43$) в группе 2 соответственно, по массоростовым показателям участников (табл. 1).

Также группы не имели статистически значимых различий в исходных характеристиках жизненно важных функций и лабораторных показателях крови и мочи пациентов.

У 6% детей из группы 1 и 3% – из группы 2 были выявлены сопутствующие заболевания. В группе 1 у 3 пациентов имелись заболевания органов дыхания (ЛОР-органов): гипертрофия аденоидов (J35.2), гипертрофия миндалин (J35.1) и хронический тонзиллит (J35.0), а также инфекция, вызванная вирусом герпеса VI типа. У пациентов из группы 2 только один ребенок имел сопутствующую патологию ЛОР-органов. Ввиду крайне незначительных частот группы не различались между собой по данным характеристикам.

Исходно средние показатели выраженности инфекционного-воспалительного заболевания горла заболевания по шкале мТSS на визите 1 составили $3,3 \pm 0,12$ балла для группы 1 и $3,0 \pm 0,11$ для группы 2. Средняя оценка интенсивности боли по шкале ВБ в группе 1 отмечалась на уровне $1,9 \pm 0,03$ балла, а в группе 2 – $1,9 \pm 0,04$ балла, без статистически значимой межгрупповой разницы.

Оценка эффективности. Согласно протоколу достижение первичной конечной точки оценивали на 3–4-й день лечения. Сравнялась среднее значение снижения суммарного балла общей тяжести воспалительного заболевания (индекс шкалы мТSS), оцененного на визите 2, по отношению к исходным показателям (табл. 2).

В обеих группах к визиту 2 регистрировалось уменьшение выраженности заболевания. В группе 2 в среднем удалось добиться улучшения на $1,31 \pm 0,85$ балла. В группе 1 выраженность заболевания сократилась на $1,8 \pm 0,83$ балла, что статистически значимо превышает результат в группе 2 на 37%, $p = 0,0003$.

Оценка уменьшения тяжести заболевания (шкала мТSS), проведенная в рамках анализа вторичных критериев эффективности, показала наличие лечебного эффекта в обеих группах на всем протяжении терапии, причем анализ внутригрупповых различий (на визите 2 по сравнению с визитом 1 и на визите 3 по сравнению с визитом 2) продемонстрировал их статистическую значимость. Так, после 3–4 дней лечения средний балл тяжести заболевания в группе 1 сократился до 1,5 балла, а в группе 2 – до 1,7 балла. К моменту завершения терапии в обеих группах средние

Таблица 1

Демографические характеристики участников исследования в группах

Table 1

Demographic characteristics of study participants in groups

Показатель	Группа 1 (n = 80)	Группа 2 (n = 80)	Значение статистики (U-критерий или χ^2)
Средний возраст $M \pm SD$ (мин–макс), лет	4,10 $\pm$ 0,84 (3–5)	8,9 $\pm$ 2,3 (3–5)	$U = 3020,0$ $Z = -0,613$ $p = 0,54$
Пол: мальчики, % (абс.) девочки, % (абс.)	44 (35) 56 (45)	46 (37) 54 (43)	$\chi^2 = 0,10$ $df = 1$ $p = 0,75$
Средняя масса тела $M \pm SD$ (мин–макс), кг	17,02 $\pm$ 2,46 (12,8–25,10)	17,00 $\pm$ 2,61 (12,5–28,0)	$U = 3162,5$ $Z = -0,126$ $p = 0,89$
Средний рост $M \pm SD$ (мин–макс), см	106,11 $\pm$ 7,71 (89–119)	106,41 $\pm$ 7,46 (94–120)	$U = 3157,0$ $Z = -0,145$ $p = 0,88$

Таблица 2

Среднее значение снижения тяжести заболевания (индекс шкалы mTSS) к визиту 2 по сравнению с исходными значениями (первичный критерий эффективности)

Table 2

Mean decrease in disease severity (mTSS score) by visit 2 compared with baseline values (primary performance endpoint)

Статистические данные	Группа 1 (n = 80)	Группа 2 (n = 80)
Среднее значение снижения индекса шкалы mTSS, $M \pm SD$ (95% ДИ), баллы	-1,8±0,83 (-1,99/-1,62)	-1,31±0,85 (-1,50/-1,12)
Разница между группами, баллы (%)	-0,48 (37)	
Значения статистики	Тест Уэлча*, $t = 3,66$; $df = 157,9$; $p = 0,0003$	
* Проводился ввиду значимого различия дисперсий (0,69 и 0,72 для групп 1 и 2 соответственно).		

оценки тяжести заболевания приблизились к нулю и отражали состояние, близкое к выздоровлению (табл. 3, рис. 1, а и б).

С помощью двустороннего дисперсионного анализа для повторных измерений (2-way ANOVA) было выявлено преобладание терапевтической активности в группе 1 ($p = 0,006$) по сочетанию факторов «препарат» и «время» на протяжении

всего периода лечения, что наглядно демонстрируется на графике (рис. 1, а).

Анализ выраженности симптома «боль в горле» (шкала ВБ) в процессе лечения также продемонстрировал положительную динамику в обеих группах (табл. 4, рис. 2, а и б).

В группе 1 анализируемый показатель к визиту 2 статистически значимо снизился до 0,56 бал-

Таблица 3

Динамика тяжести заболевания (шкала mTSS) в группах в процессе лечения

Table 3

Dynamics of disease severity (mTSS scale) in groups during treatment

Статистические данные	Группа 1 (n = 80)	Группа 2 (n = 80)
Визит 1 (исходные данные)		
$M \pm SD$ ($\pm 95\%$ ДИ), баллы	3,30 $\pm$ 0,12 (3,07–3,53)	3,03 $\pm$ 0,11 (2,81–3,24)
Визит 2		
$M \pm SD$ ($\pm 95\%$ ДИ), баллы	1,50 $\pm$ 0,14 (1,23–1,77)	1,71 $\pm$ 0,12 (1,48–1,95)
Визит 3		
$M \pm SD$ ($\pm 95\%$ ДИ), баллы	0,03 $\pm$ 0,02 (-0,01–0,06)	0,10 $\pm$ 0,06 (-0,01–0,21)

Рис. 1. Изменение оценки тяжести воспалительных заболеваний горла (шкала mTSS) в процессе лечения: а – изменения средних значений тяжести заболевания по шкале mTSS ($M \pm 95\%$ ДИ); б – степень уменьшения тяжести заболевания к визиту 2 по сравнению с исходным уровнем:

* Внутригрупповые различия между значениями визита 2 и визита 1 статистически значимы ($p < 0,0001$). # Внутригрупповые различия между значениями визита 3 и визита 2, а также между значениями визита 3 и визита 1 – статистически значимы ($p < 0,0001$). Ω Межгрупповая динамика выраженности боли в горле на протяжении всего лечения (визиты 1–3) имеет значимое преимущество в группе 1 (дисперсионный анализ для повторных измерений 2-way ANOVA, $p = 0,006$)

Fig. 1. Changes in the assessment of the severity of inflammatory throat diseases (mTSS scale) during treatment: a - changes in the mean values of the disease severity on the mTSS scale ($M \pm 95\%$ CI); b - the degree of decrease in the severity of the disease by Visit 2 compared with the baseline:

* Intragroup differences between the values of visit 2 and visit 1 are statistically significant ($p < 0,0001$). # Intragroup differences between the values of visit 3 and visit 2, as well as between the values of visit 3 and visit 1 – statistically significant ($p < 0,0001$). Ω Intergroup dynamics of the severity of sore throat throughout the treatment (visits 1–3) has a significant advantage in Group 1 (analysis of variance for repeated measures 2-way ANOVA, $p = 0,006$)

ла. Под влиянием препарата сравнения (группа 2) выраженность боли также значимо снизилась по сравнению с исходным уровнем, достигнув значения 0,72 балла.

После завершения курса терапии (визит 3) у всех пациентов из группы 1 было достигнуто отсутствие боли (оценка 0 баллов). Показатели в группе 2 также приближались к минимальным значениям.

По данным дисперсионного анализа (2-way ANOVA) были получены доказательства значимого ($p = 0,025$) преобладания лечебного эффекта Граммидина® по сравнению с Гексоралом® (сочетание факторов «препарат» и «время») на протяжении всего лечения (визиты 1–3).

В качестве вторичных критериев эффективности анализировали изменения выраженности отдельных признаков заболевания по данным фарингоскопии. По данным дисперсионного анализа были выявлены статистически значимые различия в пользу группы 1 в отношении гиперемии и отека слизистой оболочки глотки ($p = 0,036$ и $p = 0,037$ соответственно). Темпы купирования остальных симптомов в процессе лечения были сходны в обеих группах.

Проводили частотный анализ купирования воспаления и боли в горле в процессе лечения.

Спустя 3–4 дня терапии в обеих группах было выявлено около 50% детей, у которых отсутствовали признаки воспаления, а после завершения

Таблица 4

Динамика выраженности боли в горле в группах в процессе лечения

Table 4

Dynamics of the severity of sore throat in groups during treatment

Статистические данные	Группа 1 (n = 80)	Группа 2 (n = 80)
Визит 1 (исходные данные)		
$M \pm SD (\pm 95\% \text{ ДИ}), \text{ баллы}$	$1,93 \pm 0,03 (1,87-1,98)$	$1,89 \pm 0,04 (1,82-1,96)$
Визит 2		
$M \pm SD (\pm 95\% \text{ ДИ}), \text{ баллы}$	$0,56 \pm 0,06 (0,44-0,68)$	$0,72 \pm 0,05 (0,62-0,83)$
Визит 3		
$M \pm SD (\pm 95\% \text{ ДИ}), \text{ баллы}$	$0,0 \pm 0,0 (0,0-0,0)$	$0,03 \pm 0,03 (-0,02-0,07)$

Рис. 2. Динамика симптома «боль в горле» (шкала ВВ) в процессе лечения: а – изменение средних значений выраженности боли в горле ($M \pm 95\%$ ДИ); б – степень уменьшения боли в горле к визиту 2 по сравнению с исходным уровнем.

* Внутригрупповые различия между значениями визита 2 и визита 1 статистически значимы ($p < 0,0001$). # Внутригрупповые различия между значениями визита 3 и визита 2, а также между значениями визита 3 и визита 1 статистически значимы ($p < 0,0001$). Ω Межгрупповая динамика выраженности боли в горле на протяжении всего лечения (визиты 1–3) имеет значимое преимущество в группе 1 (дисперсионный анализ для повторных измерений 2-way ANOVA, $p = 0,025$)

Fig. 2. Dynamics of the symptom «sore throat» (WB scale) during treatment: а – changes in the mean values of the severity of sore throat ($M \pm 95\%$ CI (confidence interval)); б – the degree of reduction in sore throat by visit 2 compared with the baseline:

* Intragroup differences between the values of visit 2 and visit 1 are statistically significant ($p < 0,0001$). # Intragroup differences between the values of visit 3 and visit 2, as well as between the values of visit 3 and visit 1 - statistically significant ($p < 0,0001$). Ω Intergroup dynamics of the severity of sore throat throughout the treatment (visits 1–3) has a significant advantage in group 1 (analysis of variance for repeated measurements 2-way ANOVA, $p = 0,025$)

лечения (визит 3) их доля достигла 95%. В группе 1 и группе 2 данный показатель не имел статистически значимых различий.

Частота боли в горле претерпевала положительную динамику в обеих группах (рис. 3). Вместе с тем в группе 1 существенно большая доля детей достигала полного отсутствия боли уже после 3–4 дней терапии ($p = 0,022$).

Согласно результатам частотного анализа в обеих группах преобладали позитивные оцен-

ки удовлетворенности представителей пациентов результатами терапии (рис. 4), в то же время максимальная оценка выявлялась в группе 1 чаще (80%) в сравнении с 53% в группе 2, $p = 0,001$.

Комплаентность в обеих группах оказалась близкой к максимальному значению – более 99% (без межгрупповых различий), что продемонстрировало отсутствие значимых факторов, препятствовавших правильному и полному выпол-

Рис. 3. Доля детей с полным избавлением от боли в горле (оценка на визитах 2 и 3) (%)

* Межгрупповые различия в долях статистически значимы ($\chi^2 = 5,19$; $df = 1$; $p = 0,022$)

Fig. 3. Proportion of children with complete relief from sore throat (score at visits 2 and 3) (%)

* Intergroup differences in shares are statistically significant ($\chi^2 = 5,19$; $df = 1$; $p = 0,022$)

Рис. 4. Частота оценок удовлетворенности представителей пациентов проведенной терапией: а – группа 1; б – группа 2:

* Межгрупповые различия в долях статистически значимы ($\chi^2 = 13,89$; $df = 1$; $p = 0,001$)

Fig. 4. Frequency of assessments of satisfaction of representatives of patients with the therapy: а – group 1; б – group 2:

* Intergroup differences in shares are statistically significant ($\chi^2 = 13,89$; $df = 1$; $p = 0,001$)

нению рекомендаций врачей при применении исследуемых препаратов.

В ходе исследования в каждой группе было зарегистрировано по 1 ребенку, у которого развилось по 1 НЯ (однократное изменение характера стула в группе 1 и кратковременная головная боль в группе 2). Врачами-исследователями связь НЯ с принимаемыми препаратами в обоих случаях была оценена как сомнительная. Оба НЯ развились на 2–3 дни приема препаратов, имели легкую степень тяжести, не потребовали отмены исследуемых препаратов и/или назначения терапии для их лечения и были зарегистрированы на Визите 2 как спонтанно завершившиеся полным выздоровлением. К завершению исследования «выздоровление без последствий» отмечалось в 100% случаях. В результате сравнительного анализа нежелательных явлений по их наличию не было выявлено межгрупповых различий. В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Не было обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки жизненно важных функций, а также лабораторных показателей анализов крови и мочи.

Обсуждение

В основе клинических симптомов воспалительных заболеваний ротоглотки, в том числе острого тонзиллофарингита, лежит сложный процесс развития инфекционно-воспалительного ответа, в котором тесно взаимосвязан ряд звеньев: инфекционно-этиологический фактор, взаимодействие его с эпителием и микробиотой верхних дыхательных путей, с иммунной системой

организма человека, вторичные взаимодействия условно-патогенной бактериальной флоры с нормофлорой и их последствия, в том числе опосредованное влияние на эпителий и иммунный ответ [21, 22].

В качестве первичного этиологического фактора при развитии ОРИ и тонзиллофарингитов, в частности, доминируют вирусы, бактерии и вирус-бактериальные ассоциации [23]. Исходя из традиционного подхода, стратегия консервативной терапии предусматривает по возможности подавляющее воздействие на этиологический фактор, патогенетическое влияние (например, усиление защитных реакций, подавление воспаления) и контроль отдельных симптомов (болеутоляющая терапия).

Существующая парадигма фармакотерапии предусматривает рациональное, строго обоснованное применение системных антибактериальных препаратов для лечения острого тонзиллофарингита, что важно в условиях распространения антибиотикорезистентности [24, 25].

При отсутствии клинико-лабораторных показаний для проведения системной терапии тонзиллофарингита выбор в пользу местных средств представляется оправданным, поскольку позволяет предупредить развитие системных нежелательных эффектов, повысить концентрацию действующих веществ прицельно в месте их действия, преодолеть сложности с доставкой, присущие некоторым препаратам, тем самым повысить степень и скорость развития лечебных эффектов.

Каждое инфекционно-воспалительное заболевание верхних дыхательных путей необходи-

мо рассматривать с учетом ведущего значения микробиоты ротоглотки, в частности, бактериальной нормофлоры, как в защите от инфекций, так и в развитии инфекционных заболеваний [26, 27]. Количественный и/или качественный состав, баланс между представителями нормофлоры и условно-патогенной флоры, причем не только рото- и носоглотки, но также легких [28, 29] и кишечника, значимо изменяются до и во время развития ОРВИ [30], а маркеры нарушения микробиоты ротоглотки коррелируют с тяжелым течением респираторной вирусной инфекции, в том числе при COVID-19 у госпитализированных пациентов [31].

Таким образом, представленные данные подтверждают ценность этиопатогенетического подхода к выбору схемы терапии тонзиллофарингита. Целесообразно использовать препараты, которые способны действовать максимально избирательно: подавлять патогенные вирусы, бактерии и другие микроорганизмы и одновременно не угнетать функции нормофлоры, усиливать ее конкурентный и защитный потенциал в отношении патогенной и условно-патогенной флоры, а также вирусных возбудителей.

В проведенном исследовании получены подтверждения безопасности и эффективности применения препарата Граммидин® для терапии воспалительных заболеваний глотки у детей 3–5 лет. К окончанию 7-дневного курса терапии препарат Граммидин® обеспечивал значительное уменьшение выраженности всего спектра симптомов заболевания: тяжесть заболевания на визите 3 составила $0,03 \pm 0,02$ балла. У всех детей, получавших Граммидин®, была полностью купирована боль в горле, по данным фарингоскопии у 98% пациентов отсутствовали катаральные симптомы. В группе детей, получавших Гексорал®, также наблюдалась положительная динамика, однако подробный анализ продемонстрировал преобладание терапевтической активности Граммидина® по большинству критериев оценки эффективности.

Возможным объяснением наблюдавшихся различий может служить состав препарата Граммидин®. В отличие от монокомпонентного препарата, содержащего антисептик гексэтидин, Граммидин® содержит комбинацию антимикробного пептида (грамицидин С) и антисептика цетилпиридиния хлорида, обладающего широким спектром биоцидного действия.

Антимикробный пептид грамицидин С по химической структуре сходен с циклическим бактериоцином 1В класса, вырабатываемым представителем нормальной микрофлоры полости рта *Lactobacillus acidophilus* [5]. По механизму действия грамицидин С также близок к термоустойчивым порообразующим бактериоцинам

I и II классов нормофлоры полости рта, которые встраиваются в клеточную стенку патогенных бактерий, вызывая разрушение колонизирующего агента [32, 33]. Благодаря такой мембранотропности и механизму действия можно ожидать, что, так же как и природные бактериоцины, грамицидин С практически не создает субстрат для развития резистентности [34, 35]. В отличие от бактериоцинов нормофлоры грамицидин С дополнительно обладает устойчивостью к изменению кислотности среды (что обеспечивает сохранение активности в очаге воспаления), характеризуется более широким спектром действия, включающим представителей патогенной флоры ротоглотки, а также проявляет ингибирующую активность в отношении биопленок условно-патогенных бактерий в полости рта [36].

Цетилпиридиния хлорид – четвертичное аммониевое соединение, широко известное с 1946 года [37]. В условиях *in vitro* и *in vivo* исследований продемонстрирована безопасность и эффективность применения цетилпиридиния хлорида в ротовой полости [38–48]. Механизм действия цетилпиридиния основан на дезинтеграции липидных мембран грамположительных и грамотрицательных патогенных и условно-патогенных бактерий ротовой полости, таких как MRSA, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sanguinis*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также грибов *Candida albicans* и *Aspergillus niger* [42]. Кроме того, цетилпиридиния хлорид препятствует созданию биопленок патогенной флоры в полости рта и глотки [30–41]. Клиническое исследование группы профессора J. R. Radford продемонстрировало отсутствие нарушений нормофлоры полости рта при применении 0,05% раствора цетилпиридиния хлорида два раза в день в течение шести недель у здоровых добровольцев. В конце эксперимента у 129 волонтеров не увеличилось содержание грамотрицательной условно-патогенной флоры ротовой полости и не развивалась колонизация данной экониши новыми патогенными видами бактерий [43]. С 2015 года группами ученых из США, Франции, Италии, Швейцарии, Китая, Южной Кореи, Чили и Бразилии активно изучается противовирусный эффект цетилпиридиния в отношении респираторных вирусов (вирус гриппа А и В, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы SARS-CoV-2, MERS-CoV, MHV-A59 и HCoV-NL63) [38, 39, 44–48]. Основным преимуществом цетилпиридиния хлорида является комбинированный вирулицидный механизм действия, основанный на разрыве липидной оболочки вируса, повреждении белкового капсида и лизосомотропном разрушении вируса, что позволяет избегать рисков развития вирусной резистентности к молекуле [42].

Таким образом, комбинация отдельных эффектов двух действующих веществ препарата Граммидин® является синергичной. Можно предполагать, что действие цитилпиридиния на биопленки облегчает создание в очаге воспаления подавляющих концентраций грамицидина С. Кроме того, следует ожидать, что основным механизмом действия каждого компонента данной комбинации позволяет усилить бактерицидность без рисков формирования резистентности.

В данном исследовании было выявлено статистически значимое преимущество Граммидина® над гексэтин-содержащим препаратом в отношении скорости достижения и степени выраженности терапевтических эффектов. Уже через 3–4 дня лечения в группе Граммидина® выраженность инфекционного воспаления в глотке снижалась на 37% значительно, чем в группе препарата сравнения ($p = 0,0003$). На визите 2 под влиянием Граммидина® доля пациентов, полностью избавившихся от боли в горле, в 1,6 раза превышала таковую в группе сравнения ($p = 0,023$). Кроме того, на протяжении всего лечения (визиты 1–3) Граммидин® статистически значимо лидировал в купировании симптомов и признаков: «боль в горле» ($p = 0,025$), «гиперемия слизистой оболочки глотки» ($p = 0,036$), «отек глотки» ($p = 0,037$), а также суммарной выраженности симптомов инфекционно-воспалительных заболеваний глотки ($p = 0,006$) у детей 3–5 лет.

Оба препарата продемонстрировали благоприятный профиль безопасности, частота развития нежелательных явлений составила 1,25% в каждой группе ($n = 1$), зарегистрированные нежелательные явления имели легкую степень тяжести, спонтанно завершались полным выздоровлением, не требовали прекращения лечения или назначения дополнительной терапии, а также не имели достоверной связи с проводимой терапией. Вместе с тем следует обратить внимание на различия в способе доставки, применяемом в сравниваемых препаратах. Применение аэрозоля требует повышенного внимания пациентов, в особенности родителей детей дошкольного возраста, поскольку разовая доза напрямую зависит от времени распыления. Данные особенности в сочетании с размером диспергируемых частиц (преобладание фракции менее 5 микрон) могут создавать предпосылки для непреднамеренной передозировки препаратов. Лекарственная форма «спрей дозированный» способствует более точному дозированию, а больший размер частиц

позволяет сконцентрировать препарат в области очага воспаления.

В целом представители всех участников исследования дали позитивную оценку проведенного лечения, вместе с тем родители/представители детей из группы 1 значительно чаще оценивали свою удовлетворенность лечением максимально высоким баллом.

Следует отметить, что в рутинной практике врачам бывает сложно выявить имеющиеся различия в клинических эффектах назначаемых препаратов, например местных моно- или комбинированных препаратов на основе антисептиков, НПВС и противомикробных средств. Правильно поставленные дополнительные вопросы и полученные ответы: механизм реализации противомикробного и (или) противовирусного действия, риск развития резистентности, характер влияния на микробиоту пациента, возможности правильного дозирования и доставки лекарственного вещества – помогут врачам лучше ориентироваться среди широкого ассортимента лекарственных препаратов.

Заключение

Топическая терапия противомикробными препаратами позволяет добиваться выраженных эффектов при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний горла и глотки у детей в возрасте 3–5 лет включительно.

Многоцелевой комбинированный препарат Граммидин® хорошо переносится детьми в возрасте 3–5 лет и по ряду основных критериев эффективности (суммарная выраженность симптомов заболевания, боль в горле, гиперемия и отек слизистой глотки) продемонстрировал выраженное и статистически значимое преимущество в скорости и выраженности эффекта над гексэтин-содержащим препаратом.

Обладая способностью в короткие сроки прерывать развитие воспаления, как вирусной, так и бактериальной природы, и благодаря сходному с бактериоцинами нормофлоры ротовой полости механизму действия, что позволяет ожидать щадящее влияние препарата на нормофлору, Граммидин® может быть рекомендован для лечения воспалительных заболеваний горла, в том числе острых тонзиллофарингитов нестрептококковой этиологии у детей в возрасте 3–5 лет.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность коллегам, оказавшим поддержку и принявшим активное участие в исследовании: А. Н. Грацианской¹, О. А. Перминовой², О. В. Трусовой³, Е. В. Моисеенко⁴, С. В. Теплых⁵, Н. Б. Бальцерович⁶, которые вместе с Н. А. Геппе и Н. Г. Сутян выступили в качестве главных исследователей.

¹ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства (119435, Москва, М. Пироговская ул., д. 1А).

² Городская детская клиника № 5 (614066, Пермь, ул. Советской Армии, д. 10).

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет (194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2).

⁴ Многопрофильная клиника «Уромед» (214031, Смоленск, ул. Маршала Соколовского, д. 18/1).

⁵ Многопрофильная клиника «Профессорская клиника» (614070, Пермь, ул. Дружбы, д. 15А).

⁶ Детская городская поликлиника № 45 Невского района (193312, Санкт-Петербург, Товарищеский проспект, д. 10, корп. 3).

Н. А. Геппе, И. Н. Захарова, И. В. Бережная, Н. Г. Сутян и А. Р. Денисова написали статью.

Исследование было выполнено при поддержке АО «Валента Фарм», выступившего официальным спонсором клинического исследования III фазы (Реестр разрешений на проведение клинических исследований Министерства здравоохранения Российской Федерации: РКИ №186 / 11.04.2019).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thompson M., Vodicka T. A., Blair P. S. et al. TARGET Programme Team. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013 Dec 11;347:f7027. doi: 10.1136/bmj.f7027
2. Крючко Т. О., Кушнерева Т. В., Коленко И. О., Хабертюр Ю. М. Острые фарингиты у детей: вопросы этиологии и лечения. *Здоровье ребенка*. 2014;4(55):53–57. [Kryuchko T. O., Kushnereva T. V., Kolenko I. O., Khabertyur Yu. M. Acute pharyngitis in children: issues of etiology and treatment. *Zdorov'e rebenka*. 2014;4(55):53–57. (In Russ.)]. <http://www.mif-ua.com/archive/article/38890>
3. Абдулкеримов Х. Т., Колесникова А. В., Карташова К. И., Туринцева Е. Г., Абдулкеримов З. Х. Структура и антибиотикорезистентность основных возбудителей заболеваний ЛОР-органов в Екатеринбурге. *Российская ринология*. 2017;25(2):34–36. [Abdulkerimov Kh. T., Kolesnikova A. V., Kartashova K. I., Turintseva E. G., Abdulkerimov Z. Kh. The structure and antibiotic resistance of major pathogens of ENT diseases in the city of Ekaterinburg. *Russian Rhinology*. 2017;25(2):34–36. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosrino201725234-36>
4. Рязанцев С. В., Шамкина П. А. Эффективность топической терапии и профилактики воспалительных заболеваний глотки. *Медицинский совет*. 2018;8:29–33. [Ryazantsev S. V., Shamkina P. A. The efficiency of topical therapy and prevention of inflammatory diseases of the pharynx. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(8):29–33. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-29-33>
5. Zheng J., Gänzle M. G., Lin X. B. et al. Diversity and dynamics of bacteriocins from human microbiome. *Environ Microbiol*. 2015 Jun;17(6):2133–43. doi: 10.1111/1462-2920.12662.
6. Dubourg G., Edouard S., Raoult D. Relationship between nasopharyngeal microbiota and patient's susceptibility to viral infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Jun;17(6):437–447. doi: 10.1080/14787210.2019.1621168
7. Wen Z., Xie G., Zhou Q. et al. Distinct Nasopharyngeal and Oropharyngeal Microbiota of Children with Influenza A Virus Compared with Healthy Children. *Biomed Res Int*. 2018 Nov 19;2018:6362716. doi: 10.1155/2018/6362716
8. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Пре100 Принт, 2016. 144 с. [Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobykh sredstv v ambulatornoi praktike: Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii. Ed. S. V. Yakovlev, S. V. Sidorenko, V. V. Rafal'skii, T. V. Spichak. M.: Pre100 Print, 2016. 144 p. (In Russ.)]
9. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2008 Jul. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53632/pdf/Bookshelf_NBK53632.pdf (дата обращения: 01.12.20).
10. Frost H. M., McLean H. Q., Chow B. D. W. Variability in Antibiotic Prescribing for Upper Respiratory Illnesses by Provider Specialty. *J Pediatr*. 2018 Dec;203:76–85.e8. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.044
11. Oliver J., Malliya Wadu E., Pierse N. et al. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Mar 19;12(3):e0006335. doi: 10.1371/journal.pntd.0006335
12. Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F. et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther*. 2011;33(1):48–58. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.02.001
13. Поляков Д. П., Карнеева О. В., Минасян В. С. Обновленные российские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого тонзиллофарингита: обзор редакции 2016 г. *Лечебное дело*. 2017;1:35–42. [Polyakov D. P., Karneeva O. V., Minasyan V. S. Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis: 2016 update. *Lechebnoe delo*. 2017;1:35–42. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28789488&>

14. Острый тонзиллит у детей. Клинические рекомендации по диагностике и лечению / под ред. А. А. Баранова. Союз педиатров России. Год утверждения 2016. [*Ostryi tonsillit u detei. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu*. Ed. A. A. Baranov. Soyuz Peditrov Rossii. God utverzhdeniya 2016. (In Russ.)]. URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%A2%D0%BE%D0%BD%D0%B7%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2%2026.10.2016_TK.pdf (дата обращения: 01.12.20).
15. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Клинические рекомендации по диагностике и лечению / Под ред. А. А. Баранова. Союз педиатров России. Год утверждения 2018. [*Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI) u detei. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu*. Ed. A. A. Baranov. Soyuz Peditrov Rossii. God utverzhdeniya 2018. (In Russ.)]. URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20+%20T%20+%20K%20_2018.pdf (дата обращения: 01.12.20).
16. Sampaio G. G., Leódido G., Gonçalves L. M. et al. In vitro antimicrobial potential of infant mouthwashes against streptococcus mutans biofilm: A preliminary study. *Indian J Dent Res*. 2019 May-Jun;30(3):399-402. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_500_17
17. Wenzel M., Rautenbach M., Vosloo J. A. et al. The Multifaceted Antibacterial Mechanisms of the Pioneering Peptide Antibiotics Tyrocidine and Gramicidin S. *mBio*. 2018 Oct 9;9(5):e00802-18. doi: 10.1128/mBio.00802-18. PMID: 30301848; PMCID: PMC6178620
18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Граммидин детский (дозированный спрей для местного применения). [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Grammidin detskii (dozirovannyi sprej dlya mestnogo primeneniya). (In Russ.)] URL: [https://back-grls.pharm-portal.ru/storage/instructions/%D0%9B%D0%9F-004699/InstrImg_0001440654/%D0%9B%D0%9F-004699\[2018\]_0.pdf](https://back-grls.pharm-portal.ru/storage/instructions/%D0%9B%D0%9F-004699/InstrImg_0001440654/%D0%9B%D0%9F-004699[2018]_0.pdf) (дата обращения: 01.12.20).
19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гексорал (аэрозоль для местного применения). [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Geksoral (aerozol' dlya mestnogo primeneniya). (In Russ.)] URL: [https://back-grls.pharm-portal.ru/storage/instructions/%D0%9F_N014010_01/InstrImg_0001455979_0000605701/%D0%9F_N014010_01\[2012\]_0.pdf](https://back-grls.pharm-portal.ru/storage/instructions/%D0%9F_N014010_01/InstrImg_0001455979_0000605701/%D0%9F_N014010_01[2012]_0.pdf) (дата обращения: 01.12.20).
20. Гобызов О. А., Рябов М. Н., Янкова В. Г., Грибанова С. В., Удянская И. Л., Григорьева В. Ю., Сазонова О. П. Сравнительный анализ показателей распыления препаратов Каметон разных производителей. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):72-77. [Gobyzov O. A., Ryabov M. N., Yankova V. G., Gribanova S. V., Udyanskaya I. L., Grigorjeva V. Yu., Sazonova O. P. Comparative analysis of Kameton spraying parameters of different manufacturers. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(1):72-77. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401172>
21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Граммидин детский (таблетки для рассасывания). [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Grammidin detskii (tabletki dlya rassasyvaniya). (In Russ.)] URL: [https://back-grls.pharm-portal.ru/storage/instructions/%D0%9B%D0%9F-002179/InstrImg_0001455982_0000600502/%D0%9B%D0%9F-002179\[2013\]_0.pdf](https://back-grls.pharm-portal.ru/storage/instructions/%D0%9B%D0%9F-002179/InstrImg_0001455982_0000600502/%D0%9B%D0%9F-002179[2013]_0.pdf) (дата обращения: 01.12.20).
22. Kocielek L. K., Shulman S. T. In the clinic. Pharyngitis. *Ann Intern Med*. 2012 Sep. 4;157(5):ITC3-1 - ITC3-16. doi: 10.7326/0003-4819-157-5-201209040-01003
23. Ding Y., Yu S., Wei Z. et al. Relieving Sore Throat Formula Exerts a Therapeutic Effect on Pharyngitis through Immunoregulation and NF- κ B Pathway. *Mediators Inflamm*. 2020 May 15;2020:2929163. doi: 10.1155/2020/2929163
24. Cooper A. J., Scott M. F., Rollnick S. A. [Diagnosis and treatment of infectious pharyngeal inflammation]. *Vestn Otorinolaringol*. 2008;(5):57-8. Russian. PMID: 19008844
25. Little P., Stuart B., Hobbs F. D. et al. DESCARTE investigators. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014. Mar;14(3):213-9. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70294-9.
26. Moore M., Stuart B., Hobbs F. R. et al. DESCARTE investigators. Symptom response to antibiotic prescribing strategies in acute sore throat in adults: the DESCARTE prospective cohort study in UK general practice. *Br J Gen Pract*. 2017. Sep;67(662):e634-e642. doi: 10.3399/bjgp17X692321.
27. Захарова И. Н., Бережная И. В. Можно ли профилактировать респираторную патологию? *Медицинский совет*. 2020;18:163-170. [Zakharova I. N., Berezhnaya I. V. Is it possible to prevent respiratory pathology? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):163-170. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-163-170>
28. Геппе Н. А., Озерская И. В., Колосова Н. Г. Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(5):14-20. [Geppe N. A., Oserskaya I. V., Kolosova N. G. New methods of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. Local protection factors of the respiratory mucosa. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019;64(5):14-20. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41260643>
29. Pu C. Y., Seshadri M., Manuballa S. et al. The Oral Microbiome and Lung Diseases. *Current Oral Health Reports*. 2020. doi:10.1007/s40496-020-00259-1
30. Huffnagle G. B., Dickson R. P., Lukacs N. W. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol*. 2017 Mar;10(2):299-306. doi: 10.1038/mi.2016.108
31. Man W. H., Clerc M., de Steenhuijsen Piters W. A. A. et al. Loss of Microbial Topography between Oral and

- Nasopharyngeal Microbiota and Development of Respiratory Infections Early in Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Sep 15;200(6):760-770. doi: 10.1164/rccm.201810-1993OC
32. Bao L., Zhang C., Dong J. et al. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. *Front Microbiol*. 2020. Jul 31;11:1840. doi: 10.3389/fmicb.2020.01840
33. Ahmad V., Khan M. S., Jamal Q. M. S. et al. Antimicrobial potential of bacteriocins: in therapy, agriculture and food preservation. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017, 49(1):1–11. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.08.016.
34. Berditsch M., Afonin S., Reuster J. et al. Supreme activity of gramicidin S against resistant, persistent and biofilm cells of staphylococci and enterococci. *Sci Rep*. 2019 Nov 29;9(1):17938. doi: 10.1038/s41598-019-54212-z
35. Wenzel M., Rautenbach M., Vosloo J. A. et al. The Multifaceted Antibacterial Mechanisms of the Pioneering Peptide Antibiotics Tyrocidine and Gramicidin S. *mBio*. 2018 Oct 9;9(5):e00802-18. doi: 10.1128/mBio.00802-18
36. Hartmann M., Berditsch M., Hawecker J. et al. Damage of the Bacterial Cell Envelope by Antimicrobial Peptides Gramicidin S and PGLa as Revealed by Transmission and Scanning Electron Microscopy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010, 54(8):3132-3142. doi:10.1128/aac.00124-10
37. Berditsch M., Jäger T., Stempel N. et al. Synergistic Effect of Membrane-Active Peptides Polymyxin B and Gramicidin S on Multidrug-Resistant Strains and Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(9):5288-5296. doi:10.1128/aac.00682-15
38. Hagan H. H. Cetylpyridinium chloride as a cutaneous germicide in major surgery. *Archives of Surgery*. 1946, 52(2):149. doi:10.1001/archsurg.1946.01230050153003
39. Mukherjee P. K., Esper F., Buchheit K. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infectious Diseases*. 2017, 17(1). doi:10.1186/s12879-016-2177-8
40. Esper F. P., Dimaano M. L., Popkin D. et al. Novel Antiviral prevents Viral Upper Respiratory Infections in vitro and in vivo. In: ID Week 2015. San Diego: Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2015.
41. Pitten F. A., Kramer A. Efficacy of cetylpyridinium chloride used as oropharyngeal antiseptic. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(7):588-595. doi: 10.1055/s-0031-1300084. PMID: 11505791
42. Noorul Rizwana The Role of Cetylpyridinium Chloride Mouthwash In The Treatment of Periodontitis International Journal of Pharmaceutical Science Invention ISSN (Online): 2319-6718, ISSN (Print): 2319-670X. www.ijpsi.org Volume 2 Issue 12; December 2013:36-37. 27.6718/0212036037
43. Mao X., Auer D., Buchalla W. et al. Cetylpyridinium chloride: mechanism of action, antimicrobial efficacy in biofilms and potential risks of resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020. doi:10.1128/aac.00576-20
44. Radford J. R., Beighton D., Nugent Z. et al. Effect of use of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthwash on normal oral flora. *Journal of Dentistry*. 1997, 25(1):35-40. doi:10.1016/s0300-5712(95)00116-6
45. Carrouel F., Gonçalves L. S., Conte M. P. et al. Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. *Journal of Dental Research*. 2020. 002203452096793. doi:10.1177/0022034520967933
46. Shen L., Niu J., Wang C. et al. High-Throughput Screening and Identification of Potent Broad-Spectrum Inhibitors of Coronaviruses. *J Virol*. 2019;93(12):e00023-19. Published 2019 May 29. doi:10.1128/JVI.00023-19
47. Popkin D. L., Zilka S., Dimaano M. et al. Cetylpyridinium Chloride (CPC) Exhibits Potent, Rapid Activity Against Influenza Viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun*. 2017;2(2):252-269. doi: 10.20411/pai.v2i2.200
48. Bidra A. S., Pelletier J. S., Westover J. B. et al. Rapid In-Vitro Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Using Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinse. *J Prosthodont*. 2020 Jul;29(6):529-533. doi: 10.1111/jopr.13209

Информация об авторах

Захарова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (125993, Россия, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1); тел.: +7 (916) 602-03-68, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>

Геппе Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4); тел.: +7 (903) 798-24-47, e-mail: geppe@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>

Сутян Наринэ Григорьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (125993, Россия, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1); тел.: +7 (916) 333-28-62, e-mail: narine6969@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>

Денисова Анита Робертовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4); тел.: +7 (499) 248-64-79, e-mail: anita_d@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0917-6048>

Бережная Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (125993, Россия, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1); тел.: +7 (495) 496-52-38, e-mail: bereznaya-irina26@yandex.ru

Information about the authors

Irina N. Zakharova – MD, Professor, Head of Department, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (2/1, building 1, Barrikadnaya str., Moscow, Russia, 125993); phone: +7 (916) 602-03-68, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>

Geppe Natal'ya A. – MD, Professor, Head of Department, Sechenov First Moscow State Medical University (2, building 4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119991); phone: +7 (903) 798-24-47, e-mail: geppe@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>

Narine G. Sugyan – MD Candidate, Associate Professor of Department, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (2/1, building 1, Barrikadnaya str., Moscow, Russia, 125993); phone: +7 (916) 333-28-62, e-mail: narine6969@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>

Anita R. Denisova – MD Candidate, Teaching Assistant of Department, Sechenov First Moscow State Medical University (2, building 4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119991); phone: +7 (499) 248-64-79, e-mail: anita_d@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0917-6048>

Irina V. Berezhnaya – MD Candidate, Teaching Assistant of Department, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (2/1, building 1, Barrikadnaya str., Moscow, Russia, 125993); phone: +7 (495) 496-52-38, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru