

С.Я. КОСЯКОВ, д.м.н., профессор, И.Б. АНГОТОВА, к.м.н., кафедра оториноларингологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

В ПРАКТИКЕ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) из всех заболеваний являются наиболее частыми. С ними на амбулаторном приеме сталкиваются врачи всех специальностей. В современных условиях, когда развита миграция населения, концентрация населения в мегаполисах, активные коммуникации, вирусы широко распространяются и вызывают различные заболевания [7]. Широкая распространенность обусловлена легкостью передачи источника инфекции воздушно-капельным путем. Среди всех инфекционных заболеваний распространенность гриппа и ОРВИ составляет 90–95%. Доля гриппа в разные эпидемии в России варьирует от 10 до 60% [3]. Кроме эпидемических вспышек в прошлом столетии, в мире зафиксированы 4 пандемии [23].

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, фитотерапия, Синупрет®

Актуальность проблемы обусловлена не только высокими цифрами распространенности, но и высокими цифрами смертности от, казалось бы, безобидного заболевания, которые составляют от 250 до 500 тыс. человек в год [12]. Случаи инвалидности и смерти пациентов от ОРВИ составляют 6% [22].

Кроме того, ОРВИ – экономическая проблема, ущерб от которой составляет 86% от приносимого ущерба всеми инфекционными заболеваниями [3].

Этиологическая диагностика в ежедневной практике затруднена. Врач на первичном приеме не может точно определить, каким вирусом вызвана инфекция у конкретного пациента. Имея время лишь для сбора жалоб и анамнеза, при классической клинической картине врач может только предположить влияние того или иного вируса. Поэтому практические врачи вынуждены опираться на данные литературы. При ее анализе мы столкнулись с разными позициями, которые содержатся в российских и зарубежных источниках. Российские данные приведены в *таблице 1* [2].

Учитывая лучшую организацию эпидемиологического учета, зарубежные данные, представленные в *таблице 2* [1], выглядят более убедительно.

ПАТОГЕНЕЗ ОРВИ

При попадании вируса в эпителиоциты, чаще всего в реснитчатый эпителий носовой полости, происходит его размножение. Затем эпителиоцит гибнет, происходит нарушение целостности слизистой оболочки носа, что клинически выражается в появлении ее отека. В зоне остиомеатального комплекса отек способствует присоединению бактериальной инфекции и развитию риносинусита. Созданные условия способствуют также распространению вирусной инфекции. Один из медиаторов воспаления, участвующий в

реакции на респираторную вирусную инфекцию, – гистамин. Концентрация гистамина на 3–5 сутки ОРВИ достигает концентрации, сравнимой с аллергическим воспалением [24]. Возможно, поэтому клиника ОРВИ и аллергического ринита по ряду симптомов сходна.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основным симптомом ОРВИ является ринорея. Выделения из носа, как правило, слизистого характера. Возможно появление болей и першения в горле. Кроме того, страдает общее состояние: лихорадка, слабость, головные боли (нелицевые боли). Приводим некоторые клинические особенности протекания ОРВИ в зависимости от этиологии.

Таблица 1. Этиология ОРВИ в РФ

Грипп типов А и В	10–20%
Грипп типа С	1–2%
Парагрипп	8–10%
Респираторно-синцитиальные инфекции	8–10%
Аденовирусные инфекции	8–10%
Коронавирусные инфекции	4–8%
Риновирусные инфекции	7–17%
Энтеровирусные инфекции	5–10%
Реовирусные инфекции	1–2%
Микоплазменные инфекции	10–15%

Таблица 2. Этиология ОРВИ в мире

Этиология не установлена	20–30%
Риновирусы	30–50%
Коронавирусы	10–15%
Вирусы гриппа	5–15%
Респираторно-синцитиальные вирусы	5%
Парагрипп	5%
Аденовирусы	5%
Энтеровирусы	5%
Метапневмовирусы	<1%

Грипп – острое начало, высокая лихорадка, озноб, головная боль, миалгии, риск развития тяжелых осложнений (стеноз гортани, пневмония, миокардит).

Парагрипп – течение более легкое, чем у гриппа, лихорадка часто субфебрильная или умеренная, частое развитие стенозирующего ларинготрахеита.

Аденовирусная инфекция – начало менее острое, чем у гриппа, характерны ангина и лимфаденопатия, конъюнктивит, сильный насморк, кашель, возможно поражение печени.

Респираторно-синцитиальная инфекция – течение более легкое и длительное, чем у гриппа, поражение бронхов и бронхиол, частое осложнение – бронхопневмония.

Ротавирусная инфекция, или «кишечный грипп» – рвота, высокая лихорадка, разжижение стула или диарея, насморк, гиперемия в глотке, боль при глотании, слабость, вялость, могут быть симптомы гепатита: светлый кал, темная моча, иногда с примесью крови.

Кроме особенностей клиники, врачу в диагностике может помочь классификация острого риносинусита (ОРС), опубликованная в Европейских рекомендациях по лечению острого и хронического риносинусита [18]. ОРС – это воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух [18]. Изучая анамнез заболевания у конкретного пациента, врач может определить вид ОРС и назначить соответствующее лечение.

■ Вирусный ОРС (простуда) длительность симптомов до 5 сут.

■ Поствирусный ОРС – ухудшение симптомов на 5-й день или персистирование симптомов на 10-й день, длительность симптомов менее 12 нед.

■ Бактериальный риносинусит – развивается, как правило, после 10 сут. заболевания.

Бактериальный риносинусит можно заподозрить при 3 и более симптомах:

- 1) выделения из носа и наличие гноя в среднем носовом ходе или в пазухах;
- 2) выраженная лицевая боль;
- 3) повышение температуры свыше 38 °С;
- 4) ускорение СОЭ и повышение концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина;
- 5) вторая волна заболевания (ухудшение состояния после «мягкого» начала заболевания).

■ ДИАГНОСТИКА ОРВИ

Этиотропную лабораторную диагностику проводить в ежедневной практике трудно.

В сложных случаях необходимо провести исследование полимеразной цепной реакции РНК или ДНК вируса (ПЦР) с детекцией в режиме «реального времени». Аналитическая чувствительность теста составляет $1,0 \times 10^3$ копии/мл. Исследуют мазок, взятый из носа и зева, аспират из носа, мокроту. Срок выполнения исследования: 2 рабочих дня. Чувствительность ПЦР значительно превосходит таковую у иммунохимических и микробиологических методов, а прин-

цип метода позволяет диагностировать наличие инфекций со значительной антигенной изменчивостью. Специфичность теста при использовании технологии ПЦР даже для всех вирусных, хламидийных, микоплазменных, уреоплазменных и большинства других бактериальных инфекций достигает 100%. Метод ПЦР позволяет выявлять даже единичные клетки бактерий или вирусов. ПЦР-диагностика обнаруживает наличие возбудителей инфекционных заболеваний в тех случаях, когда другими методами (иммунологическими, бактериологическими, микроскопическими) это сделать невозможно. Однако у этого метода есть недостаток: из-за высокой специфичности и неправильной трактовки можно отклониться в сторону гипердиагностики [4].

■ Концентрация гистамина на 3–5 сутки ОРВИ достигает концентрации, сравнимой с аллергическим воспалением. Возможно, поэтому клиника ОРВИ и аллергического ринита по ряду симптомов сходна

К сожалению, во время рутинного приема врачам первичного звена приходится ориентироваться на клинические признаки.

Рентгенография ОНП входит в российские стандарты диагностики ОРС. Но учитывая, что бактериальный риносинусит чаще всего развивается к 10-му дню ОРВИ, желательно проводить рентгенографию ОНП не ранее 7-го дня заболевания ОРВИ или при выраженных симптомах, которые указывают на наличие гноя в ОНП. Значимость рентгенографии околоносовых пазух (ОНП) равна правильно собранному анамнезу [18].

Показаниями для проведения КТ ОНП при ОРС являются: подозрение на внутричерепные и орбитальные осложнения [18]. Еще одно показание для проведения КТ ОНП – рецидивирующий риносинусит, когда необходимо установить причину рецидивов ОРС.

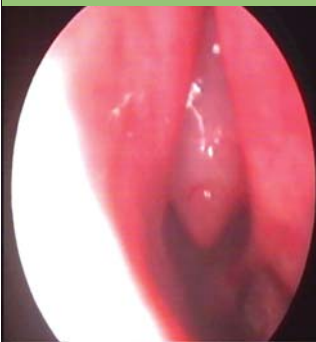
Оториноларингологи находятся в более выгодной позиции по сравнению с врачами общей практики и терапевтами, т. к. в их арсенале имеется передняя риноскопия и эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки.

При проведении эндоскопического осмотра носа и носоглотки возможно не только выявить наличие гнойного отделяемого в носовых ходах (рис. 1), но и предположить локализацию воспалительного процесса в околоносовых пазухах. При наличии гнойного отделяемого в носовых ходах и других клинических признаках бактериального риносинусита, которые описаны выше, необходимо назначать системную антибиотикотерапию. Если при эндоскопическом осмотре отделяемое в носовой полости слизистого характера, визуализируется отек слизистой оболочки (рис. 2), при этом срок заболевания ОРВИ не превышает 5 дней, то назначение системной антибиотикотерапии не требуется.

Рисунок 1. Эндоскопическая картина бактериального риносинусита



Рисунок 2. Эндоскопическая картина острого небактериального риносинусита



ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день тревогу вызывает глобальная проблема – избыточное назначение системных антибиотиков при ОРВИ. Применение АБ у пациентов с ОРЗ не ускоряет выздоровление и не рекомендуется. Это подтверждается исследованиями с самым высоким уровнем доказательной медицины (уровень А). Исследования, в которых бы оценивалась эффективность применения антибиотиков для профилактики осложнений ОРЗ, не проводились. Раннее назначение антибиотиков детям с ОРЗ не предотвращает развитие пневмонии или острого отита [19].

Этиологическое лечение должно включать различные эффективные противовирусные препараты. К ним относятся амантадин [26], ингибиторы нейраминидазы [27] и аналоги нуклеозидов [28, 29]. С одной стороны, такая терапия имеет ограниченную эффективность, с другой, побочные эффекты и системная токсичность ограничивают их применение, особенно в педиатрии и в гериатрии, а также у скомпрометированных пациентов [30–34]. В связи с этим проявляется огромный интерес к лекарственным растительным препаратам с высокой безопасностью и хорошей переносимостью. Таким препаратом является Синупрет® (компания «Бионорика», Германия), представляющий собой комплексный лекарственный препарат растительного происхождения, в состав которого входят корни горечавки, цветки первоцвета, трава щавеля, цветки бузины, трава вербены. Помимо секретолитического, секретомоторного, противовоспалительного эффектов обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, доказанным в клинических исследованиях [35–38].

Классификация противовирусных препаратов, пригодных для лечения гриппа

- Препараты, непосредственно влияющие на вирусы (производные адамантана, подавляющие нейраминидазу).
- Вирулицидные препараты (оксолиновая кислота).
- Интерфероны.
- Индукторы интерферона.

Производные адамантана обладают активностью против гриппа А. Механизм действия: блокирование М2-каналов

эпителиоцитов, что, возможно, препятствует проникновению вируса гриппа А в клетки ресничного эпителия носовой полости.

Также применяются ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В (осельтамивир, занамивир). Нейраминидаза – поверхностный гликопротеин вируса гриппа, является одним из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В. Она обеспечивает высвобождение вирусных частиц из инфицированной клетки и ускоряет проникновение вируса через слизистый барьер к поверхности эпителиальных клеток, обеспечивая тем самым инфицирование других клеток дыхательных путей. Прием препаратов необходимо начать не позднее 2 сут. от момента появления симптомов гриппа.

Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксидибромидол карбоновой кислоты этиловый эфир обладает комбинированным действием: иммуностимулирующим и противовирусным. Ингибирует слияние липидной оболочки вируса с клеточными мембранами при контакте вируса с клеткой. Обладает интерферониндуцирующими свойствами, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Активен в отношении вирусов гриппа А и В.

■ Чувствительность ПЦР значительно превосходит таковую у иммунохимических и микробиологических методов, а принцип метода позволяет диагностировать наличие инфекций со значительной антигенной изменчивостью. Специфичность теста при использовании технологии ПЦР даже для всех вирусных, хламидийных, микоплазменных, уреоплазменных и большинства других бактериальных инфекций достигает 100%

Витаглутин оказывает противовирусное, иммуностимулирующее, противовоспалительное действие, эффективен в отношении вирусов гриппа типа А (А/Н1N1, в т. ч. «свиного» А/Н1N1 sw1, А/Н3N2, А/Н5N1), типа В, аденовирусной инфекции, парагриппа, респираторно-синтициальной инфекции. Обладает самым широким спектром противовирусной активности. Противовирусный механизм действия связан с подавлением репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержкой миграции вновь синтезированного вируса из цитоплазмы в ядро. Оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона: противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли – TNF-α, интерлейкинов – IL-1β и IL-6), снижением активности миелопероксидазы.

Вирулицидные препараты. Оксолиновая кислота применяется для профилактики гриппа и лечения вирусного ринита: смазывание 0,25% мазью слизистой оболочки носа

2–3 раза в сутки. Доказательной базы по эффективности данного препарата не существует.

Интерфероны и индукторы интерферона. Интерфероны выпускаются под несколькими торговыми наименованиями в форме капель, спрея, геля, суппозиториев. Применяются у взрослых и детей при первых признаках заболевания и с целью профилактики ОРВИ и гриппа: при контакте с больным и/или при переохлаждении.

Для профилактики и лечения ОРВИ применяются индукторы интерферона тилорон, кагоцел [6].

Тилорон стимулирует образование интерферонов (альфа-, бета-, гамма-) клетками эпителия кишечника, гепатоцитами, Т-лимфоцитами и гранулоцитами. Применяется внутрь, после еды у взрослых для неспецифической профилактики вирусного гепатита А, гриппа и других ОРВИ и для лечения гриппа и других ОРВИ. Кагоцел применяется внутрь для лечения гриппа и ОРВИ у взрослых.

Доказанным противовирусным действием из растительных препаратов на сегодняшний день обладает Синупрет®. Лекарственный растительный препарат Синупрет® имеет две лекарственные формы (капли для приема внутрь и драже). Интересное исследование было опубликовано в 2011 г. в журнале *Phytomedicine* о широкой противовирусной активности двух видов лекарственного растительного препарата Синупрет® в отношении вирусов, вызывающих респираторные инфекции [35]. В данном исследовании использовали две формы препарата (в виде капель для приема внутрь и сухого экстракта). Исследование проводилось *in vitro*. Был выявлен дозозависимый эффект препарата против ДНК и РНК вирусов. Значительный антивирусный эффект был выявлен в отношении аденовируса С подтипа А, человеческого риновируса В подтип 14 и респираторно-синцитиального вируса В. Другое исследование того же автора [36] говорит о способности Синупрета подавлять репликацию вирусов гриппа А, парагриппа и респираторно-синцитиального вируса. Таким образом, Синупрет® продемонстрировал широкий спектр антивирусной активности *in vitro* в отношении вирусов, наиболее часто вызывающих респираторные инфекции. Кроме противовирусного, Синупрет® обладает иммуномодулирующим действием [37, 38], увеличивая количество фагоцитов на 40% и активность фагоцитоза, а также концентрацию интерферонов α и γ [38]. Под воздействием препарата Синупрет® активизируются местные и общие факторы иммунной защиты организма, снижается продолжительность острых респираторных заболеваний [38].

Препараты для лечения ОРВИ должны отличаться надежностью противовирусного действия при минимальном повреждающем воздействии на клетки макроорганизма. Пока методы применения противовирусных средств ограничены недостаточными знаниями их фармакокинетики.

Учитывая вышеизложенное, нельзя недооценивать симптоматическое лечение ОРВИ. Для осуществления последнего рекомендованы следующие группы препаратов [9]:

■ сосудосуживающие;



Лекарственный растительный препарат

Синупрет®

При затяжном насморке
и гайморите



Рег. уд. П № 014247/01,
П № 014247/02

- Устраняет отек и воспаление
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.



www.bionorica.ru

РЕКЛАМА

- антимикробные;
- мукоактивные;
- вакцины;
- увлажняющие и гигиенические препараты;
- вяжущие средства;
- лекарственные средства с комплексным воздействием, комбинированные и фитотерапия.

■ Рентгенография ОНП входит в российские стандарты диагностики ОРС. Но учитывая, что бактериальный риносинусит чаще всего развивается к 10-му дню ОРВИ, желательно проводить рентгенографию ОНП не ранее 7-го дня заболевания ОРВИ или при выраженных симптомах, которые указывают на наличие гноя в ОНП. Значимость рентгенографии околоносовых пазух (ОНП) равна правильно собранному анамнезу

ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ

Особую группу пациентов с ОРВИ составляет население, страдающее аллергопатологией, т. к. частота возникновения вирусных инфекций у этих больных чаще. Заболевание характеризуется затяжным течением, торпидностью к традиционным схемам лечения ОРВИ и частым развитием осложнений. Кроме того, у пациентов с иммунопатологией имеются особенности иммунного ответа: снижение синтеза γ -интерферона, повышение уровня межклеточных адгезивных молекул, которые являются рецепторами к риновирусам [22]. Вирусная инфекция является триггером для развития обострения аллергических заболеваний. Вирусы усиливают реакции гиперчувствительности как замедленного, так и немедленного типа в ответ на аллергенную стимуляцию.

Блок соустьей околоносовых пазух при ОРВИ у пациентов, склонных к аллергическим реакциям, наступает быстрее из-за наличия аллергического воспаления.

Основным клиническим симптомом ОРВИ и аллергического ринита (АР) является ринорея. Поэтому необходимо тщательно проводить дифференциальную диагностику этих заболеваний. Данные представлены в *таблице 3*.

К частым осложнениям ОРВИ относят ОРС. Антигистаминные препараты входят в схему лечения пациентов с аллергическими заболеваниями [18].

■ При выборе антигистаминного препарата необходимо учитывать следующие современные требования к этой группе препаратов [15].

- Способность селективно блокировать H1-рецепторы.
- Дополнительная противоаллергическая активность.
- Отсутствие взаимодействия с другими лекарственными веществами и продуктами питания.
- Отсутствие взаимодействия с цитохромом P450.
- Отсутствие седативного эффекта и токсических реакций, возможность назначения препарата при наличии сопутствующих заболеваний.
- Быстрота развития клинического эффекта и длительное действие (на протяжении 24 ч), что позволяет назначать препарат один раз в сутки.
- Низкая вероятность развития толерантности к препарату (тахифилаксия).

Одним из препаратов, отвечающих этим требованиям, является цетиризин. Он селективно блокирует H1-рецепторы, что позволяет его использовать, не ожидая седативного эффекта, назначая его пациентам, профессии которых связаны с повышенной концентрацией внимания. Кроме того, его можно использовать для лечения пациентов с бронхиальной астмой, аденомой предстательной железы, глаукомой. Препарат не обладает кардиотоксичным эффектом, не взаимодействует с другими препаратами, а также не метаболизируется в печени. Поэтому его при необходимости можно назначать одновременно с системными антибиотиками,

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ОРВИ и АР

Клинические критерии	Признаки аллергического ринита	Признаки ринита при ОРВИ
Особенности анамнеза	Начинается с раннего детства	В любом возрасте
Наличие эффекта элиминации	Имеется	Отсутствует
Наличие других АЗ	Имеется	Нет
Наследственная предрасположенность	Имеется	Нет
Кожные пробы	Положительные	Отрицательные
Эозинофилия	Часто	Редко
Наличие эозинофилов в назальном содержимом	Имеются	Нет
Общий IgE	Повышен	В пределах нормы
Специфический IgE в сыворотке крови	Обнаружен к причинно-значимым аллергенам	Нет
Эффект применения антиаллергических препаратов: АГП (местные и системные) Кромогликаты	Хороший или удовлетворительный Хороший или удовлетворительный	Отсутствует или удовлетворительный

системными кортикостероидами и другими ЛС, которые проходят метаболизм в цитохроме P450. Кроме антигистаминного эффекта, цетиризин обладает противовоспалительным эффектом [5].

У цетиризина низкая вероятность развития толерантности к препарату, что позволяет применять его длительно. Начинает действовать через 20 мин. Применяется 1 раз в сутки, что повышает комплаентность ЛС.

Профилактика и лечение больных ОРВИ – актуальная и трудная задача. Несмотря на то что ОРВИ часто протекают легко и без осложнений, все-таки эти инфекции заслуживают внимания и лечения из-за возникновения осложнений. Применение системных антибиотиков следует ограничить только бактериальными риносинуситами. Доказательная база по использованию ряда препаратов отсутствует, поэтому рекомендации для их использования остаются на уровне D.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей / пер. с англ. М.: Бином, 2000. С. 192.
2. Беляев А.Л., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н. [и др.] Арбидол – новое средство для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей // Вестник РАМН. 1996. №3. С. 34–37.
3. Бурцева Е.И. Специфическая профилактика гриппа в условиях современного эпидемического процесса: Автореф. дис... д-ра мед. наук М., 2005.
4. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение / пер. с англ. М.: Мир, 2002.
5. Луцин И.С. Перспективы совершенствования противоаллергического действия H1-антигистаминных препаратов // Лечащий врач. 2009. №5.
6. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М., 2006. С. 41.
7. Исаева Е.И., Колобухина Л.В., Ровнова З.И. [и др.] Клинико-иммунологическая характеристика больных гриппом в сезон 1996–1997 гг. // Эпидемиологические и инфекционные болезни. 1999. №6. С. 10–15.
8. Лобзин Ю.В., Лихолоенко В.П., Львов Н.И. Воздушно-капельные инфекции. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.
9. Лопатин А.С. Ринит. М.: Литтерра, 2010. С. 417.
10. Пальчун В.Т., Рязанцев С.В. Оториноларингология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 460.
11. Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. М.: Медицина, 1993. Т. I. С. 464.
12. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Современные представления об инфекционной патологии и основные направления совершенствования стратегии ее профилактики // Вестник РАМН. 2000. №1. С. 3–7.
13. Синопальников А.И. Простуда // Внебольничные инфекции дыхательных путей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. С. 131–144.
14. Федоскова Т.Г. Особенности лечения ОРВИ у больных КАР // РАЖ. 2010. №5.
15. Allergic Rhinitis and its Impact on Astma (ARIA). 2006.
16. Canonica G.W., Ciprandi G., Pesce G.P., Buscaglia S., Paolieri F., Bagnasco M. // Int. Arch. Allergy Immunol. 1995. May–Jun.; №107(1–3). P. 99–102.
17. CDC. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 2nd ed. HHS Publication №8808395. 4–6. 1988.
18. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinology. 2012. №50 (Suppl. 23). P. 1–299.
19. Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E. et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: background // Ann. Intern. Med. 2001. №134. P. 490–494.
20. Gwaltney J.M. Jr, Phillips C.D., Miller R.D., Riker D.K. Computed tomographic study of the common cold // N. Engl. J. Med. 1994. Jan. 6. №330(1). P. 25–30.
21. Gwaltney J.M. Acute community-acquired sinusitis // Clin. Infect. Dis. 1996. Dec. №23(6). P. 1209–23; quiz 1224–1225.
22. Guohong Huang et al. Viral Etiology of Acute Respiratory Infection in Gansu Province, China, 2011 // PLoS One. 2013. №8(5). P. e64254.
23. Iskander J. et al. Pandemic influenza planning, United States, 1978–2008 // Emerg. Infect. Dis. // 2013. Jun. №19(6). P. 879–885.
24. Skoner D.P. et al. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection // Ann. Allergy Asthma Immunol. // 2001. Oct. №87(4). P. 303–306.
25. WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis, July 2005. Available at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidTestInfluenza_web.pdf
26. Hay A.J. et al. 1985. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine // EMBO J. №4. P. 3021–3024.
27. Calfee D.P., Hayden F.G. 1998. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors // Drugs. №56. P. 537–553.
28. Fyfe J.A., Keller P.M. et al. 1978. Thymidine kinase from herpes simplex virus phosphorylates the new antiviral compound 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine // J. Biol. Chem. №253. P. 8721–8727.
29. Hrushka J.F. et al. 1990. Effects of ribavirin on respiratory syncytial virus in vitro // Antimicrob. Agents Chemother. №17. P. 770–775.
30. Reusser P. 1996. Herpesvirus resistance to antiviral drugs: a review of the mechanisms, clinical importance and therapeutic options // J. Hosp. Inf. №3. P. 235–248.
31. Bacon T.N. et al. 2003. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy // Clin. Microbiol. Rev. №16. P. 114–128.
32. Hayden F.G., Hoffman H.E., Spyer D.A. 1983. Differences in side effects of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride relate to differences in pharmacokinetics // Antimicrob. Agents Chemother. №23. P. 458–464.
33. Janai H.K. et al. 1990. Ribavirin: adverse drug reactions // Pediatr. Infect. Dis. J. №9. P. 209–211.
34. Englund J.A. et al. 1990. Herpes simplex virus resistant to acyclovir // Ann. Intern. Med. №112. P. 416–422.
35. Glatthaar-Saalmuller B. et al. 2011. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections // Phytomedicine. 2011. №19. P. 1–7.
36. Glatthaar B. et al. 1995. Determination of antiviral activity of plant-derived substances. NMI Tübingen, Reutlingen. Report. Bionorica Arzneimittel GmbH. Neumarkt.
37. Schwenk U. 1997. Report. Plantamed Arzneimittel GmbH. Neumarkt.
38. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей.