

Биорегуляционная терапия в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей

Т.И. Гаращенко^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Е.П. Селькова³, ORCID: 0000-0002-8534-8932, e-mail: selkova.e@mail.ru

О.В. Карнеева^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5721-1699, e-mail: karneeva@yandex.ru

М.В. Гаращенко⁴, e-mail: mv.garashenko@zdrav.pskov.ru

А.С. Оганесян³, ORCID: 0000-0002-9038-3687, e-mail: arpinka85@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

⁴ Комитет по здравоохранению Псковской области; 180001, Россия, Псков, ул. Некрасова, д. 23

Резюме

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции относятся к числу наиболее массовых инфекционных заболеваний, на их долю ежегодно приходится до 90–95% в структуре регистрируемой инфекционной заболеваемости. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый взрослый человек в среднем в год болеет два раза респираторными инфекциями, школьник – три раза, ребенок дошкольного возраста – шесть раз. В настоящее время среди данной группы инфекций только грипп является управляемым ежегодной иммунопрофилактикой. По результатам многочисленных исследований установлено, что при своевременной вакцинации можно предотвратить заболевание гриппом у 80–90% детей и взрослых. Также надо отметить, что у привитых болезнь протекает в более легкой форме и без осложнений. Следовательно, специфическая иммунопрофилактика против гриппа является наиболее эффективным средством защиты восприимчивого организма, способствуя снижению циркуляции вирусов гриппа среди популяции, что позволяет рекомендовать ее для широких слоев населения. Однако большая часть вирусов, относящихся к группе ОРВИ, не поддается специфической иммунопрофилактике, поэтому необходимо применение неспецифических средств профилактики инфекций, вызванных респираторными вирусами. В последние годы наметилась тенденция к широкому использованию средств природного происхождения, к которым относятся комплексные препараты биорегуляционной медицины. Этот подход опирается на понятие комплексности заболеваний и направлен на устранение тех нарушений регуляции в биологических сетях, которые лежат в основе заболеваний. Целью биорегуляционной медицины является улучшить исход лечения для пациента за счет поддержания способности его организма к ауторегуляции. Препараты, относящиеся к биорегуляционной медицине, обладают противовирусным, иммуномодулирующим и цитопротективным действием. У данной группы препаратов практически отсутствуют побочные эффекты и токсическое действие, они не создают фармакологической нагрузки на органы детоксикации и выведения, поэтому могут быть рекомендованы среди детского населения. К данной группе средств относятся препараты Энгистол®, Эуфорбиум композитум®, которые используются при ринитах, синуситах и риносинуситах, Гирель®, применяемый в качестве симптоматического средства при острых респираторно-вирусных инфекциях, в т. ч. гриппе.

В статье представлены данные по эффективному применению в комплексной терапии и профилактике респираторных вирусных инфекций препаратов биорегуляционной медицины.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, грипп, профилактика, лечение

Для цитирования: Гаращенко Т.И., Селькова Е.П., Карнеева О.В., Гаращенко М.В., Оганесян А.С. Биорегуляционная терапия в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*. 2020;(18):32–41. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-32-41.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bioregulatory therapy in the treatment and prevention of upper respiratory tract diseases in children

Tatiana I. Garashchenko^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Eugenia P. Selkova³, ORCID: 0000-0002-8534-8932, e-mail: selkova.e@mail.ru

Olga V. Karneeva^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5721-1699, e-mail: karneeva@yandex.ru

Marina V. Garashchenko⁴, e-mail: mv.garashenko@zdrav.pskov.ru

Arpine S. Oganessian³, ORCID: 0000-0002-9038-3687, e-mail: arpinka85@mail.ru

¹ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Gabrichevsky research institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia

⁴ Healthcare Committee of the Pskov Region; 23, Nekrasov St., Pskov, 180001, Russia

Abstract

Influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) are among the most widespread infectious diseases, accounting for up to 90–95% annually in the structure of the registered infectious morbidity. According to the World Health Organization (WHO), every adult on average a year suffers from respiratory infections 2 times, a schoolchild – 3 times, a preschool child – 6 times. Currently, among this group of infections, only influenza is controlled by annual immunoprophylaxis. According to the results of numerous studies, it has been found that with timely vaccination, flu can be prevented in 80–90% of children and adults. It should also be noted that in the vaccinated, the disease proceeds in a milder form and without complications. Therefore, specific immunoprophylaxis against influenza is the most effective means of protecting a susceptible organism, helping to reduce the circulation of influenza viruses among the population, which makes it possible to recommend it for the general population. However, most of the viruses belonging to the ARVI group do not lend themselves to specific immunoprophylaxis, therefore, it is necessary to use non-specific means of preventing infections caused by respiratory viruses. In recent years, there has been a tendency for the widespread use of natural products, which include complex preparations of bioregulatory medicine. This approach is based on the concept of the complexity of diseases and is aimed at eliminating those dysregulation in biological networks that underlie diseases. The goal of bioregulatory medicine is to improve patient outcomes by maintaining the body's ability to self-regulate. Drugs related to bioregulatory medicine have antiviral, immunomodulatory and cytoprotective effects. This group of drugs has practically no side effects and toxic effects, they do not create a pharmacological load on the organs of detoxification and excretion, therefore they can be recommended among the child population. This group of funds includes the drug Engystol®; Euphorbium compositum®, which is used for rhinitis, sinusitis and rhinosinusitis; Girel®, used as a symptomatic remedy for ARVI, including influenza.

The article presents data on the effective use of bioregulatory medicine in the complex therapy and prevention of respiratory viral infections.

Keywords: acute respiratory viral infection, flu, prevention, therapy

For citation: Garashchenko T.I., Selkova E.P., Karneeva O.V., Garashchenko M.V., Oganessian A.S. Bioregulatory therapy in the treatment and prevention of upper respiratory tract diseases in children. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):32–41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-32-41.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, по своей социальной значимости и экономическому ущербу, занимают лидирующее место среди всех болезней человека. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется до 10 млрд заболевших ОРВИ, а в России – от 27,3 до 41,2 млн человек, из них 40–60% – дети¹ [1–6]. Острые респираторные инфекции являются одними из наиболее частых заболеваний, с которыми дети обращаются к педиатру и госпитализируются в инфекционный стационар. Максимальная летальность от респираторных инфекций отмечается в раннем детском возрасте и у пожилых лиц. Каждый эпидемический подъем заболеваемости респираторных инфекций, особенно эпидемии гриппа, наносит существенный ущерб здоровью населения, а также экономике регионов и страны [6].

Высокий уровень заболеваемости ОРВИ обусловлен рядом факторов, таких как высокая восприимчивость, многообразие респираторных патогенов, воздушно-капельный путь передачи, высокий индекс контагиозности, а также формирование только типоспецифического постинфекционного иммунитета [7]. По данным исследований этиологической структуры ОРВИ, проведенных учеными из разных стран, установлено, что к наиболее распространенным возбудителям относятся риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы [8].

Наиболее опасными и этиологически значимыми возбудителями среди вирусов, наиболее часто поражающих респираторный тракт, являются вирусы гриппа, которые имеют ряд особенностей, стимулирующих здравоохранение всех стран мира консолидироваться в поисках новых средств профилактики и лечения. Такие особенности вируса, как изменчивость и способность к формированию устойчивости к применяемым средствам лечения и профилактики, обуславливают периодические подъемы заболеваемости, эпидемии и пандемии, характеризующиеся высокими показателями заболеваемости, тяжестью течения болезни и высокой летальностью среди всех групп населения.

Как известно, эпидемический процесс гриппа имеет ряд особенностей, одним из которых является выраженный сезонный характер заболеваемости. Середина осени, как правило, характеризуется подъемом заболеваемости респираторных инфекций разной этиологии в большинстве регионов РФ, что может быть связано с началом учебного года и возвращением из отпусков взрослого населения. Пик заболеваемости обычно приходится на ноябрь–декабрь. Однако надо отметить, что появление нового вируса гриппа сопровождается развитием эпидемического процесса в любое время года.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

В декабре 2019 г. в Китае, а именно в г. Ухань, произошла вспышка новой коронавирусной инфекции. 11 февраля 2020 г. специалисты ВОЗ дали официальное название инфекционному заболеванию, вызванному последним из открытых вирусов семейства коронавирусов – Coronavirus

¹ Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2017–2018 гг. и подготовке к эпидсезону 2018–2019 гг.

disease – 2019 (COVID-19). Вспышка COVID-19 переросла в пандемию, охватившую многие страны мира. По последним данным, сегодня в мире выявлено около 34 млн случаев заражения коронавирусом.

К наиболее типичным симптомам COVID-19 относятся повышение температуры тела, сухой кашель, слабость и быстрая утомляемость. Также могут быть мышечные, суставные и головные боли, потеря вкусовых ощущений или обоняния, заложенность носа, конъюнктивит, боль в горле, диарея, сыпь и изменение цвета кожи на пальцах рук и ног. Как правило, эти симптомы развиваются постепенно и носят слабовыраженный характер. У некоторых инфицированных лиц болезнь сопровождается очень легкими симптомами. Большинство заболевших выздоравливают спонтанно без необходимости в госпитализации. Примерно в одном из пяти случаев заболевание COVID-19 протекает в тяжелой форме с развитием дыхательной недостаточности. У пожилых людей, а также лиц с сопутствующими заболеваниями, например гипертонией, заболеваниями сердца или легких, диабетом или раком, вероятность тяжелого течения заболевания выше².

На сегодняшний день во всем мире подтверждено 40 251 950 случаев заболевания. Из них подтверждена 1 116 131 смерть.

Согласно официальным данным, дети болеют реже, с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. В Российской Федерации дети составляют 6–7% зарегистрированных случаев COVID-19.

ОПАСНОСТЬ ОРВИ И ГРИППА

Способность вирусов гриппа вызывать тяжелые, в т. ч. смертельные, случаи у людей известна давно, однако не все знают, что банальные ОРВИ могут также привести к летальному исходу. За последние годы регистрируется много случаев тяжелого течения и летальных исходов от различных ОРВИ (аденовирусного заболевания, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции), протекавших в виде как моно-, так и микст-инфекции [9].

После перенесенной вирусной инфекции синдром послевиральной астении регистрируется у 65% больных и может сохраняться 2–3 мес. Также надо отметить, что около 80% случаев обострения бронхиальной астмы (БА) и 20–60% хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) провоцируются острыми респираторными инфекциями [10]. С острыми инфекциями респираторного тракта также ассоциированы ежегодно 30–50% случаев внебольничных пневмоний [10].

Все вышеизложенное диктует необходимость оптимизации профилактики и лечения не только гриппа, но и других ОРВИ. Самым эффективным средством профилактики гриппа, по данным ВОЗ, является вакцинация, которая активно проводится сейчас в Российской Федерации [11]. Вакцинация снижает общий риск заболевания гриппом – как для вакцинированного человека, так и для окружающих его людей. Также вакцинация остается наиболее эффективной мерой профилактики тяжелых осложнений гриппа [12]. Однако для других респираторных патогенов иммунопрофилактика не разработана, используются только средства неспецифической защиты. Преимущественно вирусы, внедряясь через слизистую оболочку полости носа, из-за процесса репликации способны достигать значимых величин уже к десятому часу от начала вирусной атаки, разворачивая ведущую клиническую картину в виде ринита (острого вирусного риносинусита) или ринофарингита. В зависимости от вида вируса преобладает в одних случаях заложенность полости носа или ринорея (вирус гриппа, парагриппа, аденовирус, коронавирус, риновирус) [13]. Профилактика и терапия любого инфекционного заболевания должны быть направлены как на источник инфекции, механизм и путь передачи, так и на восприимчивый организм. Следовательно, для эффективной профилактики и лечения данных инфекционных заболеваний необходим комплексный подход: усиление защитных сил организма, воздействие на возбудителя заболевания, на условия внешней среды, благоприятствующие развитию инфекции и снижающие иммунитет человека.

БИОРЕГУЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ОРВИ И ГРИППА

Полиэтиологичность респираторных патогенов требует применения препаратов, обладающих противовирусным действием в отношении широкого спектра РНК и ДНК-вирусов, как оболочечных, так и безоболочечных. Одним из перспективных направлений в этой области считается применение препаратов т. н. биорегуляционной терапии, действие которых направлено на активацию неспецифического иммунитета, подавление репликации некоторых вирусов и эффективность которых была доказана в ряде клинико-иммунологических исследований [14–16].

К таким препаратам относятся Энгистол®, Эуфорбиум композитум® и Гирель®. Цель лечения с использованием препарата Энгистол® состоит в активации и поддержке глубинных механизмов защиты организма, т. е. в усилении естественной иммунной реакции в случаях вирусной инвазии, что смягчает симптомы и сокращает время выздоровления. Лабораторные исследования показали, что прием данного препарата стимулирует фагоцитарную активность человеческих гранулоцитов [17, 18], значительно увеличивает экспрессию вырабатывающих интерферон-γ Т-лимфоцитов, что, предположительно, вызывает иммунологическую стимуляцию благодаря активации Т-лимфоцитов [18–21]. Также имеются данные из клинических исследований, показавших связь приема

² Основные сведения о COVID-19. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

препарата со стимуляцией иммунной системы, в частности повышения фагоцитарной активности гранулоцитов человека и улучшения гуморальной реактивности [22, 23]. В ряде клинических исследований было показано противовирусное действие препарата: способность ингибировать репликацию вирусов (вирус гриппа А, РВЧ-14, ВПГ-1, аденовирус-5, РСВ), непосредственно взаимодействовать с вирусными частицами [24].

Многочисленные клинические исследования показывают хорошую переносимость и эффективность при антивирусной терапии и профилактике осложнений со стороны бронхолегочной системы (бронхит, астма, инфекции верхних дыхательных путей и т. д.), что связано с повышением потенциала защиты от вторичной инфекции [20, 25–28].

РОЛЬ ПРЕПАРАТА ЭНГИСТОЛ® В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

Согласно результатам исследований препарат Энгистол® увеличивает фагоцитарную активность человеческих гранулоцитов до 40% [17, 18], повышает выработку интерферона-γ Т-лимфоцитами [19], стимулирует секрецию интерферона 1-го типа в различных клеточных системах [24]. Наблюдается предположительная активация естественных клеток-киллеров и цитотоксических Т-клеток [19], стимулируется секреция лимфокинов с ингибирующим действием на образование супероксид-аниона в нейтрофилах [29], что уничтожает инфицированных вирусом клеток и опухолевых клеток [22, 23]. В ряде других клинических исследований *in vitro* показано, что Энгистол® также стимулирует гуморальный ответ [22, 23, 27, 29, 30].

Проведенные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали высокую клиническую эффективность препарата Энгистол® в профилактике гриппа и других ОРВИ, в терапии стероид-зависимой бронхиальной астмы, а также в лечении респираторно-синцитиально-ассоциированной инфекции у детей [20, 27, 28].

Энгистол® выпускается в таблетках плоскоцилиндрической формы с фаской, от белого до желтовато-белого цвета, без запаха. Применяется в комплексной терапии простудных заболеваний и гриппозных состояний (лихорадка, общая слабость, головная боль, насморк) в качестве средства, активирующего неспецифические защитные механизмы организма. Препарат принимают по 1 таблетке 3 раза в сутки. Таблетку следует рассасывать под языком за 30 мин до еды или спустя 1 ч после приема пищи. При обострениях принимают по 1 таблетке каждые 15 мин на протяжении не более 2 ч. Курс лечения 2–3 нед. При необходимости курс лечения можно повторить. Применение препарата у детей от 3 лет возможно по назначению и под контролем врача. Препарат практически не вызывает побочных эффектов и хорошо переносится. Возможны аллергические реакции. Основные противопоказания препарата Энгистол®: врожденная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы или галактозы, врожденная лактазная недостаточность (в связи с наличием в его составе лактозы),

возраст до 3 лет, а также повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Также надо отметить, что эффективность препарата Энгистол® повышается при проведении повторного профилактического курса.

При приеме данных лекарственных средств возможно временное обострение имеющихся симптомов (первичное ухудшение), в этом случае следует прервать прием препарата и проконсультироваться с врачом. При появлении побочных эффектов, не описанных в инструкции по медицинскому применению, следует сообщить об этом врачу.

ЭУФОРБИУМ КОМПОЗИТУМ® НАЗЕНТРОПФЕН С В ЛЕЧЕНИИ РИНОСИНУСИТА

Ринит – воспаление слизистой оболочки носа, часто встречающееся заболевание верхних дыхательных путей. Основными его проявлениями являются выделения из носа или его заложенность. Синусит – воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух, которое вызывается вирусами, бактериями, грибами или провоцируется аллергическими процессами. При вирусной инфекции респираторного тракта, как правило, возникает одностороннее воспаление слизистой оболочки не только носа, но и околоносовых пазух – вирусные риносинуситы [31].

Согласно данным ВОЗ, дети первого года жизни переносят от 2 до 10 эпизодов риносинусита, в дошкольном – до 6 раз в год, в школьном – 5–6 случаев заболевания в год. Риносинусит – инфекционное воспаление слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, патофизиологические механизмы которого еще не до конца изучены.

Существует множество возможностей лечения риносинусита с применением как безрецептурных, так и рецептурных препаратов. К ним относятся иммунотерапия, антигистаминные препараты, кортикостероиды, деконгестанты, антихолинергические препараты, антагонисты лейкотриенов, кромоны [32].

Многие из традиционных методов лечения поддерживаются солидной доказательной базой, однако зачастую они эффективны лишь частично и связаны как с ограничениями к применению по возрасту и продолжительности использования, так и с риском возникновения нежелательных явлений и побочных эффектов. На сегодняшний день в арсенале врача-оториноларинголога имеется альтернатива традиционным лекарственным средствам в виде натуропатических препаратов, не имеющих ограничений по применению. Согласно последнему документу ЕРОС-2020 [32], в стартовой терапии острого вирусного риносинусита у детей и взрослых рекомендованы препараты природного происхождения, подтвердившие свою высокую эффективность в исследованиях с высоким уровнем доказательности как противовоспалительные, противовирусные средства.

Одним из таких средств природного происхождения является препарат Эуфорбиум композитум® Назентропфен С, который применяется при ринитах (инфек-

ционный и аллергический), синуситах (острый и хронический) и рекомендован у пациентов всех возрастных групп начиная с 4 лет [33–40]. В исследованиях M. Weiser и R. Gottwald [34] у 249 детей с острыми и обострением хронических риносинуситов в возрасте до 12 лет был применен препарат Эуфорбиум композитум® – у 30% детей самостоятельно, у 70% совместно с сопутствующей терапией курсом в 2 нед. В сроки 1–3 дня у 43% наблюдалось значительное улучшение, в целом через 7 дней отличные и хорошие результаты были получены у 83% детей. Дети, получавшие исключительно комплексный препарат Эуфорбиум композитум®, показали результаты, сопоставимые с использованием комплексной терапии, было подчеркнуто, что Эуфорбиум композитум® представляет собой эффективную терапевтическую альтернативу при ринитах и хроническом риносинусите у детей. Согласно клиническим исследованиям, препарат безопасен, хорошо переносится, не вызывает привыкания, используется для длительного лечения и может применяться в комбинации с другими лекарственными средствами [33–40]. В проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании с участием 283 детей (в возрасте 2–6 лет) было показано, что 97% врачей и 96% родителей сообщили об очень хорошей или хорошей переносимости [40]. При рините и синусите Эуфорбиум композитум® оказывает терапевтический эффект, сопоставимый с таковым у ксилометазолина, и, согласно оценке пациентов, переносится лучше [37]. В многоцентровом открытом нерандомизированном активно контролируемом групповом исследовании (в котором 34% пациентов в группе Эуфорбиум композитум® были в возрасте < 11 лет) переносимость была хорошей для обоих видов терапии (n = 739). В группе Эуфорбиум композитум® большинство оценивали свое лечение как очень хорошее (87,9%) и хорошее (11,9%) в сравнении с ксилометазолином (77,3 и 22,1% соответственно), это различие было статистически достоверным (p < 0,0001) [37]. Данные биорегуляторные препараты не ограничены короткими сроками применения, в отличие от деконгестантов не вызывают медикаментозного ринита, более того, могут применяться для их лечения.

Многочисленные исследования in vitro продемонстрировали противовирусную активность препарата Эуфорбиум композитум® в отношении патогенов, вызывающих часто встречающиеся вирусные инфекции верхних дыхательных путей, таких как риносинцитиальный вирус, вирус простого герпеса 1-го типа, вирус парагриппа 2-го типа [41–43]. Противовирусная активность препарата Эуфорбиум композитум® в отношении РС-вируса, вируса простого герпеса 1-го типа и вируса гриппа А была исследована методом анализа снижения числа вирусных бляшек в in vitro-исследовании. В качестве положительного контроля исследования использовались амантадин, рибавирин, ацикловир.

Штамм РС-вируса, вирус гриппа типа А были выделены из секрета носа и носоглотки, вирус простого герпеса 1-го типа был выделен из жидкостей после полоскания глотки.

В разведении 1:16 Эуфорбиум композитум® в значительной мере подавлял вирусную пролиферацию РС-вируса. Наблюдалось снижение числа вирусных бляшек на 35%. В разведении 1:8 препарат продемонстрировал эквивалентное противовирусное действие в отношении вируса простого герпеса в сравнении с 2,5 мг/мл ацикловира. В обоих случаях количество бляшек HSV1 было снижено на 30%. Такие эффекты против вирусов герпеса открывают дополнительные возможности для лечения как острых, так и хронических заболеваний ротоносоглотки [43]. Также исследования показали, что компоненты препарата Эуфорбиум композитум® влияют как на стимулирующие, так и на ингибирующие медиаторы иммунной системы [44]. Мы, используя препарат у пациентов с полипозом носа после хирургического лечения, у которых при ПЦР со слизистой носа был выделен вирус герпеса 1-го типа, получили положительные результаты у 67%³. Таким образом, препарат поддерживает функцию слизистой оболочки носа благодаря своему противовирусному и противовоспалительному действию, приводя к лучшей сопротивляемости вирусным инфекциям и лучшему восстановлению после них.

Многокомпонентный биорегуляторный препарат Эуфорбиум композитум® выпускается в виде назального спрея по 20 мл во флаконах коричневого стекла (соответствует гидролитическому классу III) с дозатором-распылителем из полипропилена и защитным колпачком из полипропилена с контролем первого вскрытия. Это прозрачная или слабоопалесцирующая, бесцветная или светло-желтая жидкость без запаха. Детям от 4 до 6 лет необходимо осторожно впрыскивать по 1 дозе 3–4 раза в день. У детей в возрасте от 6 до 12 лет, а также у лиц старше 12 лет и взрослых препарат применяется в виде впрыскиваний по 1–2 дозы в каждую ноздрю 3–5 раз в день. К противопоказаниям для применения препарата относятся повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата и детский возраст до 4 лет в связи с недостаточностью клинических данных. Также с осторожностью нужно использовать препарат у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в связи с наличием активного компонента, содержащего йод.

При приеме препарата возможны аллергические реакции. В редких случаях возможно повышенное слюноотделение после применения препарата. В очень редких случаях возможно возникновение бронхоспазма у пациентов с предрасположенностью к астме. При их развитии необходимо прекратить применение препарата и проконсультироваться с врачом.

ГИРЕЛЬ® В ЛЕЧЕНИИ ОРВИ И ГРИППА

Еще одним препаратом из группы биорегуляторной медицины является гомеопатическое средство Гирель®, которое применяется в качестве симптоматического

³ Гарашенко Т.И. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. 49 с.

средства при острых респираторных вирусных инфекциях, в т. ч. гриппе (головная боль, повышение температуры, потеря аппетита, слабость). Препарат представляет собой круглые таблетки плоскоцилиндрической формы с фаской, белого или желтовато-белого цвета, иногда с желтыми или черными вкраплениями, без запаха.

У детей старше 12 лет и взрослых используется по 1 таблетке 3 раза в день, у детей в возрасте от 6 до 12 лет – по 1 таблетке 2 раза в день. Таблетку следует держать во рту до полного рассасывания. При остром начале заболевания препарат принимают по 1 таблетке каждые полчаса или час, но не более 12 таблеток в день – для взрослых и детей старше 12 лет и не более 8 таблеток в день для детей от 6 до 12 лет. Если в течение 6 ч с момента начала приема препарата не происходит улучшения состояния больного, то необходимо обратиться к врачу.

Основными противопоказаниями к использованию препарата Гирель являются повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 6 лет в связи с недостаточностью клинических данных, а также недостаточность лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

При приеме препарата Гирель® возможны аллергические реакции. При обнаружении побочных эффектов, в т. ч. не описанных в инструкции, следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

В ряде клинических исследований *in vitro* показано, что препарат Гирель® влияет на репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов человека методом редукции бляшек и реакции гемагглютинации. Препарат эффективно ингибирует пролиферацию вирусов герпеса 1-го типа, аденовирусов С (серотип 5), человеческого респираторно-синцитиального вируса, человеческого риновируса В (серотип 14), вируса гриппа А, человеческого вируса парагриппа 3, вируса Коксаки серотипа А9 [45].

Согласно результатам многоцентрового проспективного когортного исследования среди пациентов с острыми инфекциями верхних дыхательных путей при сравнении эффективности препарата Гирель® и традиционной терапии (преимущественно парацетамола) через 4 дня от начала терапии симптомы полностью были купированы у 77% пациентов, получавших только Гирель®, по сравнению с 49% в контрольной группе [46].

Препарат Гирель® является настолько же эффективным, как и традиционная терапия, но дает более быстрые результаты (через 2 дня исчезают симптомы по сравнению с 5,5 дня в контрольной группе). Отмечено снижение выраженности симптомов менее чем через 4 дня после начала терапии у большего числа пациентов группы Гирель® по сравнению с классической терапией (64,6% против 31,5%) [47].

Показана очень хорошая переносимость препарата у 89,8% при лечении препаратом Гирель® по сравнению с 38,8% при классической терапии, а приверженность к терапии в группе Гирель® достоверно выше – 76,7% по сравнению с 49,1% в группе классической терапии [47].

Таким образом, можно сделать вывод, что препарат Гирель® эффективен в терапии инфекций верхних дыхатель-

ных путей, обладает доказанным противовирусным эффектом, стимулирует иммунную систему, действует быстро и направленно, хорошо переносится больными [45, 48–51].

ОБСУЖДЕНИЕ

Альтернативу иммунопрофилактике составляют химиопрепараты со специфическим и неспецифическим противовирусным действием. Арсенал этих препаратов весьма обширен. Тем не менее радикальных средств нет до сих пор. Ситуацию осложняет наблюдающаяся в последние годы резистентность респираторных вирусов к химиопрепаратам, причинами которой считаются генетическая изменчивость вирусов, нерациональная фармакотерапия, проводимая без учета фармакодинамики и фармакокинетики препаратов.

Одним из перспективных направлений неспецифической профилактики не только гриппа, но и ОРВИ является разработка и внедрение биорегуляционных препаратов⁴. Они практически не имеют противопоказаний и могут применяться почти у всех групп населения. Это особенно важно для беременных женщин, грудных детей, лиц с наличием сопутствующей соматической патологии. Достоинством данных групп средств является хорошая переносимость и отсутствие привыкания. Они могут применяться в течение длительного времени с высокой или нарастающей (натуропатические средства) эффективностью. Большинство комплексных препаратов биорегуляционной терапии, созданных для лечения респираторных заболеваний, прошли клинические исследования и эпидемиологические наблюдения в соответствии с международными и российскими требованиями доказательной медицины, изучались в институтах вирусологии (НИИ гриппа СЗО РАМН, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского и др.), что позволило им войти в клинические рекомендации по профилактике гриппа и ОРВИ [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка стратегии и тактики снижения заболеваемости гриппом и ОРВИ за счет включения неспецифических лекарственных средств, в т. ч. биорегуляционных препаратов, является на сегодняшний день актуальной задачей. Как было показано, биорегуляционные препараты имеют высокий профиль безопасности и доказанную эффективность действия, что делает обоснованным их применение как в течение всего периода эпидемического неблагополучия, так и на фоне терапии сопутствующих заболеваний практически у всех групп населения.



Поступила / Received 05.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2020
Принята в печать / Accepted 18.10.2020

⁴ Гаращенко М.В. Новые технологии в медикаментозной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста в условиях мегаполиса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 23 с.

- Анготоева И.Б. Острые респираторные инфекции. Взгляд отоларинголога. *Медицинский совет*. 2013;(4-2):16–23. doi: 10.21518/2079-701X-2013-4-2-16-23.
- Соловьев М.Ю., Ковалев Е.В., Ненадская С.А., Кадыкова Л.Е. Эпидемиологические особенности гриппа и ОРВИ в сезон 2009–2010 гг., меры профилактики на территории Ростовской области. *Главный врач Юга России*. 2011;(1):7–8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-osobennosti-grippa-i-orvi-v-sezon-2009-2010-gg-mery-profilaktiki-na-territorii-rostovskoy-oblasti>.
- Холодова И.Н., Сырцева Т.Н., Холодов Д.И. Профилактика и лечение ОРИ – комплексный подход. *Медицинский совет*. 2019;(2):61–67. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-61-67.
- Ершов Ф.И. Рациональная фармакотерапия гриппа и ОРВИ. *Фармацевтический вестник*. 2003;35(312).
- Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic Treatment of Agitation with and without Fever in Children. Results of postmarketing clinical study. *Biomed Med*. 1999;28(6):308–312. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/36%20-%20Antihomotoxic%20Treatment%20of%20Agitation%20with%20and%20without%20F.pdf>.
- Калужин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: Медицинское информационное агентство; 2014. 144 с. Режим доступа: <https://piratebooks.ru/threads/ostrie-respiratornie-virusnye-infekcii-sovremennye-vizovi-protivovirusnyy-otvet-immunoprofilaktika-i-immunoterapiya.250209>.
- Гепне Н.А., Малахов А.Б. (ред.). *Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей*. М.; 2012. 47 с.
- Mahony J.B. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):716–747. doi: 10.1128/CMR.00037-07.
- Бургасова О.А., Краева Л.А., Петрова И.С., Келли Е.И. Случай тяжелого течения смешанной респираторно-вирусной инфекции (грипп А (H1N1) + RS-вирусная), осложненной внебольничной пневмонией, вызванной *Streptococcus equi*. *Инфекционные болезни*. 2015;13(1):71–74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23405273>.
- Beale J., Jayaraman A., Jackson D.J., Macintyre J.D.R., Edwards M.R., Walton R.P. et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Sci Trans Med*. 2014;6(256):256ra134. doi: 10.1126/scitranslmed.3009124.
- Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. (ред.). *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика*. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 496 с.
- Madjid M., Curkendall S., Blumentals W.A. Influence of Oseltamivir Treatment on the Risk of Stroke after Influenza Infection. *Cardiology*. 2009;113(2):98–107. doi: 10.1159/000172796.
- Gwaltney J.M. Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis*. 1996;23(6):1209–1223. doi: 10.1093/clinids/23.6.1209.
- Гарашенко Т.И., Гарашенко М.В., Мезенцева М.В. Клинико-иммунологическое обоснование гомеопатических препаратов в профилактике и лечении гриппа и ОРВИ. *РМЖ*. 2005;(21):1432. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Klinikoimmunologicheskoe_obosnovanie_gomeopaticheskikh_preparatov_v_profilaktike_i_lechenii_grippa_i_ORVI.
- Гарашенко Т.И., Мезенцева М.В., Ильенко Л.И., Гарашенко М.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения Афлубина в профилактике и лечении вирусных заболеваний респираторного тракта у детей. *Детские инфекции*. 2005;4(3):49–53. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskoe-obosnovanie-primeneniya-afлубина-v-profilaktike-i-lechenii-virusnyh-zabolevaniy-respiratornogo-trakta-u>.
- Еропкин М.Ю., Гудкова Т.М., Даниленко Д.М., Коновалова Н.И., Григорьева В.И., Смирнова Т.С. и др. Пандемический грипп 2009 г. в России: происхождение, антигенные, биологические свойства вируса и чувствительность к противовирусным препаратам. *РМЖ*. 2010;(7):410. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Pandemicheskij_gripp_2009_g_v_Rossii_proishozhdenie_antigennye_biologicheskie_svoystva_virusa_i_chuvstvitelnost_k_protivovirusnym_preparatam/#ixzz6bVgnxCvY.
- Wagner H., Jurcic K., Doenicke A., Behrens N. Influence of homeopathic drug preparations on the phagocytosis capability of granulocytes. *Biol Ther*. 1986;X(2):43–49.
- Wagner H. Examination of the immune-stimulation effect of some plant homeopathic drugs. *Biol Ther*. 1986;IV(2):21–27. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Immune%20System/1%20-%20Examination%20of%20the%20Immune%20Stimulation%20Effect%20of%20some%20Pla.pdf>.
- Enbergs H. Effects of the homeopathic preparation Engystol® on interferon-g production by human T-lymphocytes. *Immunol Invest*. 2006;35(1):19–27. doi: 10.1080/08820130500496753.
- Torbicka E., Brzozowska-Binda A., Wilczynski J., Uzerowicz A. RSV Infections in Infants: Therapy with a Homeopathic Preparation. *Biomed Ther*. 1998;XVI(4):256–260. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/22%20-%20RSV%20Infections%20in%20Infants%20-%20Therapy%20with%20a%20Homeopathic%20.pdf>.
- Wronski S., Dannenmaier J., Schild S., Macke O., Müller L., Burmeister Y. et al. Engystol reduces onset of experimental respiratory syncytial virus-induced respiratory inflammation in mice by modulating macrophage phagocytic capacity. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195822. doi: 10.1371/journal.pone.0195822.
- Denys A., Siewierska K. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases (II). Estimation of antihaemagglutinin and antineuraminidase antibody titre or influenza viruses A and B. *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1999;5(1):46–50. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Degenerative%20Diseases/21%20-%20Efficacy%20of%20Preoperative%20immunoprophylaxis%20in%20Patients%20with%20Neoplastic%20Diseases.pdf>.
- Siewierska K., Denys A. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases (I). *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1999;5(1):39–45.
- Roeska K., Seilheimer B. Antiviral activity of Engystol® and Gripp-Heel®: an in-vitro assessment. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2010;8(6). doi: 10.1186/1476-8518-8-6.
- Herzberger G., Weiser M. Homeopathic Treatment of Infections of Various Origins: A Prospective Study. *Biomed Ther*. 1997;XV(4):123–127. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/94%20-%20Homeopathic%20Treatment%20of%20Infections%20of%20Various%20Origins.pdf>.
- Schmiedel V., Klein P. A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: an observational study. *Explore*. 2006;2(2):109–114. doi: 10.1016/j.explore.2005.12.008.
- Matusiewicz R. The effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroid-dependent bronchial asthma. *Biomed Ther*. 1997;XV(3):7074.
- Heilmann A. A combination injection preparation as a prophylactic for flu and common colds. *Biol Ther*. 1994;VII(4):249–253. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Colds%20and%20Flu/2%20-%20A%20Combination%20Injection%20Preparation%20as%20a%20Prophylactic%20fo.pdf>.
- Fimiani V., Cavallaro A., Ainis O., Bottari C. Immunomodulatory effect of the homeopathic drug Engystol-N on some activities of isolated human leukocytes and in whole blood. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2000;22(1):103–115. doi: 10.3109/08923970009016409.
- Wagner H., Jurcic K. Immunological studies of plant-extract combinations – invitro and invivo studies on the stimulation of phagocytosis. *Arzneimittel-Forschung*. 1991;41(2):1072–1076. (In German) Available at: <https://europepmc.org/article/med/1799388>.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- Рязанцев С.В. (ред.). *Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов: методические рекомендации*. СПб.: Полифорум Групп; 2014. 40 с.
- Zenner S., Metelmann H. Empirical data on therapy with a homeopathic nasal spray. *Hufeland J*. 1992. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/documents/clinical%20trials/Empirical%20Data%20on%20Nasal%20Spray.pdf>.
- Weiser M., Clasen B.P.E. Randomisierte plazebokontrollierte doppelblindsstudie zur untersuchung der klinischen wirksamkeit der homöopathischen euphorbium compositum-nasen-tropfen s bei chronischer sinusitis. *Forsch Komplementärmed*. 1994;1:251–259. doi: 10.1159/000209924.
- Sprenger F. The therapy of rhinitis. *Biol Ther*. 1989;7(3):60–63. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Hay%20Fever%20and%20Rhinitis/1%20-%20The%20Therapy%20of%20Rhinitis.pdf>.
- Connert W.D., Maiwald J. The therapy of rhinopathy: results of application of a biotherapeutic nasal spray. *Biol Ther*. 1991;9(4):182–192.
- Ammerschläger H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(1):24–31. (In German). doi: 10.1159/000082934.

38. Raab V. Further therapy experience with Euphorbium compositum nasal drops (metered-dose spray without propellant gas) in the ENT specialist practice. *Biologische Medizin*. 1982;11(4):176–179. (In German).
39. Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic treatment of chronic sinusitis: Results of a drug monitoring study with Euphorbium compositum S Drops. *Medicina Biológica*. 2000;13(3):84–87. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/27%20-%20Antihomotoxic%20Treatment%20of%20Chronic%20Sinusitis.pdf>.
40. Urlea-Schön I., Corgiolu M. Effectiveness and tolerability of Euphorbium compositum SN for the symptomatic treatment of rhinitis in children aged 2–6 years. *Eur J Integr Med*. 2009;1(4):236. doi: 10.1016/j.eujim.2009.08.026.
41. Glatthaar-Saalmüller B., Borner M., Weiser M. Euphorbium compositum: viruses of the upper respiratory tract inhibited. *Biologische Medizin*. 2002;31(4):194–195. (In German) Available at: https://www.researchgate.net/publication/289884844_Euphorbium_compositum_Viruses_of_upper_respiratory_tract_inhibited.
42. Glatthaar-Saalmüller B., Fallier-Becker P. Antiviral action of Euphorbium compositum and its components. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2001;8(4):207–212. doi: 10.1159/000057223.
43. Metelmann H., Glatthaar-Saalmüller B. Antiviral action of a homeopathic medication. *Biomed Ther*. 2000;18(1):160–164. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Clinical%20Trials/2%20-%20Antiviral%20Action%20of%20a%20Homeopathic%20Medication.pdf>.
44. Schmolz M., Metelmann H. Modulation of cytokine synthesis in human leukocytes by individual components of a combination homeopathic nasal spray. *Biologische Medizin*. 1998;155–158. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/documents/clinical%20trials/Modulation%20of%20Cytokine%20Synthesis.pdf>.
45. Glatthaar-Saalmüller B. In vitro evaluation of the antiviral effects of the homeopathic preparation Gripp-Heel® on selected respiratory viruses. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85(11):1084–1090. doi: 10.1139/Y07-100.
46. Maiwald L., Weinfurter T., Mau J., Connart W.D. Therapy of Common Cold with a Homeopathic Combination Preparation in Comparison with Acetylsalicylic Acid. A Controlled, Randomized Single-blind Study. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(4):578–582. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3041973>.
47. Rabe A., Weiser M., Klein P. Effectiveness and tolerability of a homeopathic remedy compared with conventional therapy for mild viral infections. *Int J Clin Pract*. 2004;58(9):827–832. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.00150.x.
48. Weiser M., Gottwald R. Therapie von Grippe und grippalen Infekten mit einem Homöopathikum. *Natura Med*. 2000;15(1):15–18.
49. Gottwald R., Weiser M. Homöopathische Behandlung von grippalen Infekten bei Kindern. *Ärztzeitschrift für Natuheilverfahren*. 2000;41(6):346–351.
50. Rabe A. Symptomatische Behandlung akuter grippaler Infekte: Homöopathikum und konventionelle Therapie im Vergleich. *Der Allgemeinarzt*. 2003;25(20):1522–1523.
51. Wagner H., Juric K., Doentcka A., Rosenhuber E., Behrens N. Effect of homeopathic drugs on the phagocytic activity of human granulocytes. In vitro tests in a controlled single-blind study. *Arzneimittel-forschung*. 1986;36(9):1421–1425. (In German) Available at: <https://europepmc.org/article/med/3539129>.
52. Ильенко Л.И., Гарашченко Т.И. Неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ в эпидемический и межэпидемический периоды в организованных детских коллективах. Методические рекомендации. М.; 2007. 60 с.

References

1. Angotoyeva I.B. Acute respiratory infections: an otorhinolaryngologist's view. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;4(2):16–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-4-2-16-23.
2. Solov'ev M.Yu., Kovalev E.V., Nenadskaya S.A., Kadykova L.E. Epidemiological features of influenza and ARVI in the 2009–2010 season, preventive measures in the Rostov region. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia*. 2011;1(1):7–8. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-osobennosti-grippa-i-orvi-v-sezon-2009-2010-gg-mery-profilaktiki-na-territorii-rostovskoy-oblasti>.
3. Kholodova I.N., Syrieva T.N., Kholodov D.I. An integrated approach to the prevention and treatment of ARI. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;2(2):61–67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-61-67.
4. Ershov F.I. Rational pharmacotherapy of influenza and ARVI. *Farmatsevticheskiy vestnik = Pharmaceutical Bulletin*. 2003;33(312). (In Russ.)
5. Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic Treatment of Agitation with and without Fever in Children. Results of postmarketing clinical study. *Biomed Med*. 1999;28(6):308–312. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/36%20-%20Antihomotoxic%20Treatment%20of%20Agitation%20with%20and%20without%20F.pdf>.
6. Kalyuzhin O.V. *Acute respiratory viral infections: modern challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy*. Moscow: Medical news agency; 2014. 144 p. (In Russ.) Available at: <https://piratebooks.ru/threads/ostrie-respiratornie-virusnie-infekcii-sovremennye-vizovi-protivovirusnyy-otvet-immunoprofilaktika-i-immunoterapiya.250209>.
7. Geppé N.A., Malakhov A.B. (eds.). *An Integrated Approach to the Treatment and Prevention of Acute Respiratory Viral Infections in Children: A Practical Guide for Physicians*. Moscow; 2012. 47 p. (In Russ.)
8. Mahony J.B. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):716–747. doi: 10.1128/CMR.00037-07.
9. Burgasova O.A., Kraeva L.A., Petrova I.S., Kelly E.I. A Severe case of mixed respiratory viral infection (influenza A(H1N1) + Rs virus), complicated by community-acquired pneumonia caused by streptococcus equi. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2015;13(1):71–74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23405273>.
10. Beale J., Jayaraman A., Jackson D.J., Macintyre J.D.R., Edwards M.R., Walton R.P. et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Sci Trans Med*. 2014;6(256):256ra134. doi: 10.1126/scitranslmed.3009124.
11. Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovskiy V.I. (eds.). *Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012. 496 p. (In Russ.)
12. Madjid M., Kurekandall S., Blumentals W.A. Influence of Oseltamivir Treatment on the Risk of Stroke after Influenza Infection. *Cardiology*. 2009;113(2):98–107. doi: 10.1159/000172796.
13. Gwaltney J.M. Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis*. 1996;23(6):1209–1223. doi: 10.1093/clinids/23.6.1209.
14. Garashchenko T.I., Garashchenko M.V., Mezentseva M.V. Clinical and immunological substantiation of homeopathic medicines in the prevention and treatment of influenza and ARVI. *RMZH = RMJ*. 2005;21(1):1432. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Klinikoimmunologicheskoe_obosnovanie_gomeopatcheskikh_preparatov_v_profilaktike_i_lechenii_grippa_i_ORVI.
15. Garashchenko T.I., Mezentseva M.V., Il'enko L.I., Garashchenko M.V. Clinical and immunological rationale for the use of Aflubin in the prevention and treatment of viral diseases of the respiratory tract in children. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2005;4(3):49–53. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskoe-obosnovanie-primeneniya-aflubina-v-profilaktike-i-lechenii-virusnyh-zabolevaniy-respiratornogo-trakta-u>.
16. Erokin M.Yu., Gudkova T.M., Danilenko D.M., Konovalova N.I., Grigor'eva V.I., Smirnova T.S. et al. *RMZH = RMJ*. 2010;7(4):10. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Pandemicheskii_gripp_2009_g_v_Rossii_proishozhdenie_antigennye_biologicheskie_svoystva_virusa_i_chuvstvitel'nost'_k_protivovirusnym_preparatam/#ixzz6bVGNxVvY.
17. Wagner H., Juric K., Doenicke A., Behrens N. Influence of homeopathic drug preparations on the phagocytosis capability of granulocytes. *Biol Ther*. 1986;XI(2):43–49.
18. Wagner H. Examination of the immune-stimulation effect of some plant homeopathic drugs. *Biol Ther*. 1986;IV(2):21–27. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Immune%20System/1%20-%20Examination%20of%20the%20Immune%20Stimulation%20Effect%20of%20some%20Pla.pdf>.
19. Enbergs H. Effects of the homeopathic preparation Engystol® on interferon-g production by human T-lymphocytes. *Immunol Invest*. 2006;35(1):19–27. doi: 10.1080/08820130500496753.
20. Torbicka E., Brzozowska-Binda A., Wilczynski J., Uzerowicz A. RSV Infections in Infants: Therapy with a Homeopathic Preparation. *Biomed Ther*. 1998;XVI(4):256–260. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/22%20-%20RSV%20Infections%20in%20Infants%20-%20Therapy%20with%20a%20Homeopathic%20.pdf>.
21. Wronski S., Dannenmaier J., Schild S., Macke O., Müller L., Burmeister Y. et al. Engystol reduces onset of experimental respiratory syncytial virus-induced respiratory inflammation in mice by modulating macrophage phagocytic capacity. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195822. doi: 10.1371/journal.pone.0195822.
22. Denys A., Siewierska K. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases (II). Estimation of antihaemagglutinin and antineuraminidase antibody titre or influenza viruses A and B. *Int Rev*

- Allergol Clin Immunol. 1999;5(1):46–50. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Degenerative%20Diseases/21%20-%20Efficacy%20of%20Preoperative%20Immunoprophylaxis%20in%20Patients%20with%20Neoplastic%20Diseases.pdf>.
23. Siewierska K., Denys A. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases (I). *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1999;5(1):39–45.
 24. Roeska K., Seilheimer B. Antiviral activity of Engystol® and Gripp-Heel®: an in-vitro assessment. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2010;8(6). doi: 10.1186/1476-8518-8-6.
 25. Herzberger G., Weiser M. Homeopathic Treatment of Infections of Various Origins: A Prospective Study. *Biomed Ther*. 1997;XV(4):123–127. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/94%20-%20Homeopathic%20Treatment%20of%20Infections%20of%20Various%20Origins.pdf>.
 26. Schmiedel V., Klein P. A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: an observational study. *Explore*. 2006;2(2):109–114. doi: 10.1016/j.explore.2005.12.008.
 27. Matusiewicz R. The effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroiddependent bronchial asthma. *Biomed Ther*. 1997;XV(3):7074.
 28. Heilmann A. A combination injection preparation as a prophylactic for flu and common colds. *Biol Ther*. 1994;VII(4):249–253. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Colds%20and%20Flu/2%20-%20A%20Combination%20Injection%20Preparation%20as%20a%20Prophylactic%20fo.pdf>.
 29. Fimiani V., Cavallaro A., Ainis O., Bottari C. Immunomodulatory effect of the homeopathic drug Engystol-N on some activities of isolated human leukocytes and in whole blood. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2000;22(1):103–115. doi: 10.3109/08923970009016409.
 30. Wagner H., Jurcic K. Immunological studies of plant-extract combinations – invitro and invivo studies on the stimulation of phagocytosis. *Arzneimittel-Forschung*. 1991;41(2):1072–1076. (In German) Available at: <https://europepmc.org/article/med/1799388>.
 31. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
 32. Ryazantsev S.V. (ed.). *Principles of etiopathogenetic therapy of acute rhinosinusitis: guidelines*. St Petersburg: Poliforum Grupp; 2014. 40 p. (In Russ.)
 33. Zenner S., Metelmann H. Empirical data on therapy with a homeopathic nasal spray. *Hufeland J*. 1992. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/documents/clinical%20trials/Empirical%20Data%20on%20Nasal%20Spray.pdf>.
 34. Weiser M., Clasen B.P.E. Randomisierte plazebokontrollierte doppelblindsstudie zur untersuchung der klinischen wirksamkeit der homöopathischen euphorbium compositum-nasen-tropfen s bei chronischer sinusitis. *Forsch Komplementarmed*. 1994;1:251–259. doi: 10.1159/000209924.
 35. Sprenger F. The therapy of rhinitis. *Biol Ther*. 1989;7(3):60–63. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Hay%20Fever%20and%20Rhinitis/1%20-%20The%20Therapy%20of%20Rhinitis.pdf>.
 36. Connert W.D., Maiwald J. The therapy of rhinopathy: results of application of a biotherapeutic nasal spray. *Biol Ther*. 1991;9(4):182–192.
 37. Ammerschläger H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(1):24–31. (In German). doi: 10.1159/000082934.
 38. Raab V. Further therapy experience with Euphorbium compositum nasal drops (metered-dose spray without propellant gas) in the ENT specialist practice. *Biologische Medizin*. 1982;11(4):176–179. (In German).
 39. Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic treatment of chronic sinusitis: Results of a drug monitoring study with Euphorbium compositum S Drops. *Medicina Biologica*. 2000;13(3):84–87. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/27%20-%20Antihomotoxic%20Treatment%20of%20Chronic%20Sinusitis.pdf>.
 40. Urlea-Schön I., Corgiolu M. Effectiveness and tolerability of Euphorbium compositum SN for the symptomatic treatment of rhinitis in children aged 2–6 years. *Eur J Integr Med*. 2009;1(4):236. doi: 10.1016/j.eujim.2009.08.026.
 41. Glatthaar-Saalmüller B., Borner M., Weiser M. Euphorbium compositum: viruses of the upper respiratory tract inhibited. *Biologische Medizin*. 2002;31(4):194–195. (In German) Available at: https://www.researchgate.net/publication/289884844_Euphorbium_compositum_Viruses_of_upper_respiratory_tract_inhibited.
 42. Glatthaar-Saalmüller B., Fallier-Becker P. Antiviral action of Euphorbium compositum and its components. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2001;8(4):207–212. doi: 10.1159/000057223.
 43. Metelmann H., Glatthaar-Saalmüller B. Antiviral action of a homeopathic medication. *Biomed Ther*. 2000;18(1):160–164. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/Clinical%20Trials/2%20-%20Antiviral%20Action%20of%20a%20Homeopathic%20Medication.pdf>.
 44. Schmolz M., Metelmann H. Modulation of cytokine synthesis in human leukocytes by individual components of a combination homeopathic nasal spray. *Biologische Medizin*. 1998;155–158. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/documents/clinical%20trials/Modulation%20of%20Cytokine%20Synthesis.pdf>.
 45. Glatthaar-Saalmüller B. In vitro evaluation of the antiviral effects of the homeopathic preparation Gripp-Heel® on selected respiratory viruses. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85(11):1084–1090. doi: 10.1139/Y07-100.
 46. Maiwald L., Weinfurter T., Mau J., Connart W.D. Therapy of Common Cold with a Homeopathic Combination Preparation in Comparison with Acetylsalicylic Acid. A Controlled, Randomized Single-blind Study. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(4):578–582. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3041973>.
 47. Rabe A., Weiser M., Klein P. Effectiveness and tolerability of a homeopathic remedy compared with conventional therapy for mild viral infections. *Int J Clin Pract*. 2004;58(9):827–832. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.00150.x.
 48. Weiser M., Gottwald R. Therapie von Grippe und grippalen Infekten mit einem Homöopathikum. *Natura Med*. 2000;15(1):15–18.
 49. Gottwald R., Weiser M. Homöopathische Behandlung von grippalen Infekten bei Kindern. *Ärztezeitung für Natuheilverfahren*. 2000;41(6):346–351.
 50. Rabe A. Symptomatische Behandlung akuter grippaler Infekte: Homöopathikum und konventionelle Therapie im Vergleich. *Der Allgemeinarzt*. 2003;25(20):1522–1523.
 51. Wagner H., Jurcic K., Doentcka A., Rosenhuber E., Behrens N. Effect of homeopathic drugs on the phagocytic activity of human granulocytes. In vitro tests in a controlled single-blind study. *Arzneimittel-forschung*. 1986;36(9):1421–1425. (In German) Available at: <https://europepmc.org/article/med/3539129>.
 52. Il'enko L.I., Garashchenko T.I. *Non-specific prevention of influenza and ARVI in epidemic and interepidemic periods in organized children's groups. Guidelines*. Moscow; 2007. 60 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@mail.ru

Селькова Евгения Петровна, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний, главный научный сотрудник, Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральная службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; e-mail: selkova.e@mail.ru

Карнеева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: karneeva@yandex.ru

Гарашенко Марина Валерьевна, к.м.н., председатель комитета по здравоохранению Псковской области; 180001, Россия, Псков, ул. Некрасова, д. 23; e-mail: mv.garashenko@zdrav.pskov.ru

Оганесян Арпинэ Степановна, научный сотрудник лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний, Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; e-mail: arpinka85@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary of Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Additional Professional Education of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru

Eugenia P. Selkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Diagnostics and Prevention of Infectious Diseases, Chief Researcher of G.N. Gabrichevsky research institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; e-mail: selkova.e@mail.ru

Olga V. Karneeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary of Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Additional Professional Education of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: karneeva@yandex.ru

Marina V. Garashchenko, Cand. of Sci. (Med.), Chairman for Healthcare of the Pskov Region; 23, Nekrasov St., Pskov, 180001, Russia; e-mail: mv.garashenko@zdrav.pskov.ru

Arpine S. Oganessian, Researcher, Laboratory of Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases of G.N. Gabrichevsky research institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; e-mail: arpinka85@mail.ru