

Острые респираторные вирусные инфекции: актуальный взгляд на проблему и современный подход к лечению

Профессор Э.Б. Белан, к.м.н. Т.Л. Садчикова

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самой распространенной формой острых заболеваний. Основным симптомокомплексом при ОРВИ является катаральное воспаление дыхательных путей, развивающееся через 2–7 дней после инфицирования. Цели лабораторного обследования при ОРВИ — обнаружение бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами, а также мониторинг коморбидной патологии. Для лечения гриппа доступны ингибиторы нейраминидазы, производные адамантана, умифеновир, при этом химиопрофилактика и химиотерапия не являются альтернативой вакцинации и не влияют на ее эффективность. Однако многообразие возбудителей и отсутствие для большинства из них средств этиотропной терапии вызывают необходимость поиска и изучения лекарственных средств с неспецифическим механизмом действия, в т. ч. патогенетических. Фармакотерапевтический комплекс при ОРВИ должен быть минимизирован и формироваться на основе средств с доказанной эффективностью. В отношении остальных групп препаратов целесообразно проведение качественных исследований, в ходе которых будет определено возможное место (или его отсутствие) в существующей программе помощи больным ОРВИ. Показано, что гомеопатический препарат Афлубин® ускоряет регрессию симптомов ОРВИ (назальные симптомы, головная боль, головокружение, миалгии, температурная реакция).

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, вирусно-бактериальные ассоциации, бактериальные очаги, полипрагмазия, эффективность.

Для цитирования: Белан Э.Б., Садчикова Т.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальный взгляд на проблему и современный подход к лечению // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 11. С. 60–64.

ABSTRACT

Acute respiratory viral infections: current view on the problem and the modern approach to treatment

E.B. Belan, T.L. Sadchikova

Volgograd State Medical University

Acute respiratory viral infections (ARVI) are the most common form of acute diseases. The main symptom complex in ARVI is catarrhal inflammation of the respiratory tract, which develops 2–7 days after infection. The purpose of laboratory examination in ARVI is a detection of bacterial foci that are not determined by clinical methods, as well as monitoring of comorbid pathology. Neuraminidase inhibitors, adamantane derivatives, umifenovir are available for treatment of influenza, while chemoprophylaxis and chemotherapy are not an alternative to vaccination and do not affect its effectiveness. However, the diversity of pathogens and the lack of etiotropic therapy for most of them necessitate the search and study of medications with a nonspecific mechanism of action, including pathogenetic ones. Pharmacotherapeutic complex in ARVI should be minimized and formed on the basis of agents with proven effectiveness. With respect to the remaining groups of medications, it is advisable to conduct a qualitative study, during which a possible place (or its absence) in the existing program of care for ARVI patients is determined. It is shown that the homeopathic drug Aflubin® accelerates the regression of symptoms of ARVI (nasal symptoms, headache, dizziness, myalgia, temperature reaction).

Key words: acute respiratory viral infections, viral-bacterial associations, bacterial foci, polypragmasia, efficacy.

For citation: Belan E.B., Sadchikova T.L. Acute respiratory viral infections: current view on the problem and the modern approach to treatment // RMJ. Medical Review. 2018. № 11. P. 60–64.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самой распространенной формой острых заболеваний, составляющих в РФ 80–90% от всех регистрируемых инфекций. Не менее 1 раза в год болеет практически каждый житель страны [1]. Причинами этого являются высокая контагиозность возбудителей, разнообразие их видового состава (рис. 1) (известно более 200 вирусов — возбудителей ОРВИ, образующих различные группы (ви-

русы парагриппа, гриппа, аденовирусы, риновирусы, энтеровирусы и т. д.) при генетической лабильности многих возбудителей, приводящей к постоянному образованию новых штаммов [1]. Способствовать хронизации процесса, затяжному и/или осложненному течению заболевания могут также представители семейства *Herpesviridae* [2]. Одновременное коинфицирование несколькими возбудителями приводит к более тяжелому течению заболевания (рис. 2).

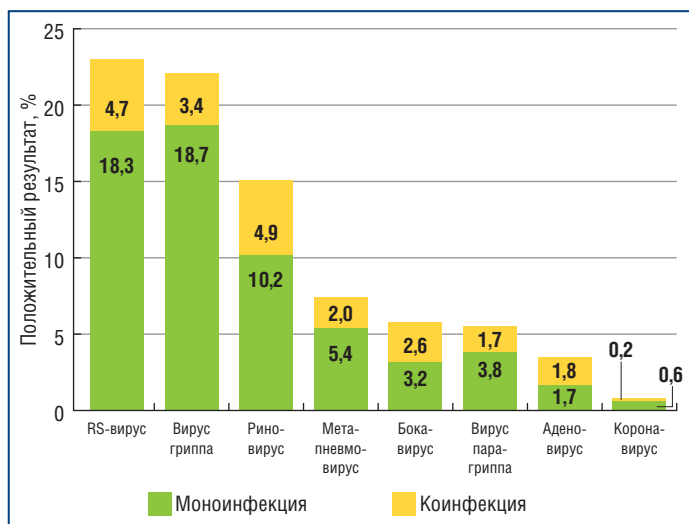


Рис. 1. Частота выделения возбудителя у детей с ОРВИ при моно- и коинфицировании (2013–2017) [3]

КЛАССИФИКАЦИЯ

Для различных форм ОРВИ предусмотрены следующие коды в МКБ-10:

J00 Острый назофарингит

J02 Острый фарингит

J04 Острый ларингит и трахеит

J04.0 Острый ларингит

J04.1 Острый трахеит

J04.2 Острый ларинготрахеит

J06 Острые инфекции дыхательных путей множественной и неуточненной локализации

J06.0 Острый ларинготрахеит

J06.9 Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная

Особые проблемы — отсутствие средств этиотропной терапии для большинства возбудителей или резистентность к имеющимся средствам, высокая частота вирусно-бактериальных ассоциаций, сопровождающихся более тяжелыми формами заболевания. По данным О. Kurskaya et al. [3], частота вирусных ассоциаций у госпитализированных больных составляла до 30%.

Несмотря на то, что заболевание в большинстве случаев носит саморазрешающийся характер, непосредственной причиной смерти обычно является развитие на фоне респираторной вирусной инфекции тяжелых осложнений (пневмонии, бронхита, синусита, острого среднего отита, энцефалопатии, бронхиальной астмы, многочисленных сердечно-сосудистых и обменных нарушений) [4, 5].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ

Инкубационный период большинства ОРВИ составляет 2–7 дней. Максимальное выделение вируса происходит на 3-й день после заражения (этот же период характеризуется и наиболее выраженными симптомами), резко снижается к 5-му дню заболевания (появляется вирусспецифический IgM), хотя у некоторых больных вирус может выделяться до 2 нед. (до достижения титра вирусспецифических IgG, достаточного для элиминации возбудителя) [7].

Основным симптомокомплексом при ОРВИ является катаральное воспаление дыхательных путей. Вместе с тем развитие симптомов является не столько следствием повреждающего действия возбудителя в отношении

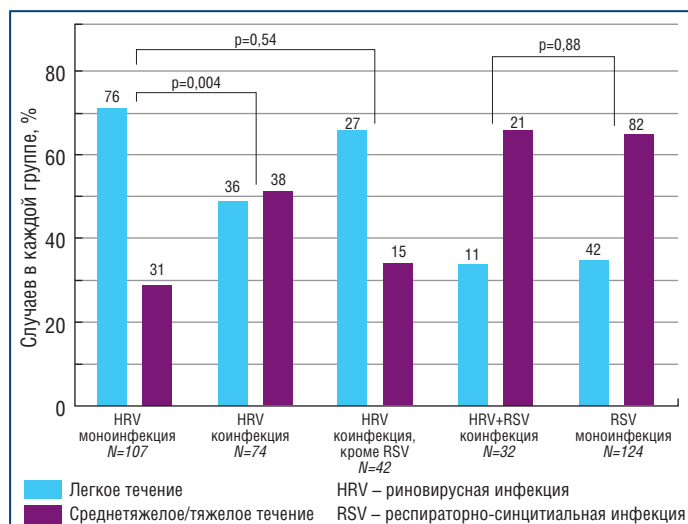


Рис. 2. Тяжесть риновирусной инфекции при моно- и коинфицировании [6]

эпителиальных клеток, сколько результатом их десквамации и реакции иммунной системы, прежде всего факторов врожденного иммунитета. Синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8 и др.) способствует развитию пирогенной реакции при инфекционных болезнях, индуцирует системную и локальную воспалительные реакции. Повышение проницаемости сосудов слизистой дыхательных путей при ОРВИ связано с гиперсекрецией слизи, исчезновение прозрачности назального секрета и возможное появление желтоватого или зеленоватого оттенка — с миграцией активированных лейкоцитов в очаг реакции. Подобные симптомы необязательно свидетельствуют о присоединении бактериальной инфекции и необходимости назначения антибиотиков [7]. Несмотря на участие иммунных механизмов в развитии клинических симптомов ОРВИ, их следует рассматривать в качестве патогенетического, но не патогенного фактора, необходимо обеспечить нормальное функционирование иммунной системы при заболевании.

Диагностика ОРВИ базируется на клинко-эпидемиологических данных, результатах инструментального и лабораторного обследования [5, 7].

Несмотря на сходство клинических проявлений ОРВИ различной этиологии, существуют особенности клинических проявлений гриппа, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ) и т. д. (табл. 1) [8].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью лабораторного обследования при ОРВИ является обнаружение бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами, у детей, а у взрослых — приведшей к ухудшению течения коморбидной патологии.

Клинический анализ крови у взрослых относится к обязательным методам исследования (типичны нормоцитоз и ускорение СОЭ), у детей целесообразен только при выраженных общих симптомах с лихорадкой [5, 7].

Клинический анализ мочи у взрослых является обязательным методом исследования (при неосложненном течении ОРВИ не должно быть изменений), у детей — рекомендуется проводить при наличии лихорадки без катаральных явлений [5, 7].

Определение уровня С-реактивного белка (СРБ) рекомендовано для исключения тяжелой бактериальной ин-

фекции у детей с фебрильной лихорадкой (повышение температуры выше 38 °С), особенно при отсутствии видимого очага инфекции (вероятность 85% при уровне СРБ >30–40 мг/л) [7].

Плановые вирусологическое и бактериологическое исследования в настоящее время не рекомендуются, поскольку они требуют дополнительных визитов в лечебно-профилактическое учреждение, сопряжены с дополнительными затратами, часто не дают немедленного ответа, а результаты не влияют на выбор тактики лечения больных. Исключение составляют экспресс-тесты на грипп у пациентов с высокой лихорадкой и на стрептококк при подозрении на острый стрептококковый тонзиллит.

Инструментальные исследования (рентгенография органов грудной клетки при подозрении на пневмонию; рентгенография придаточных пазух носа при подозрении на развитие синусита; ЭКГ при наличии кардиальных симптомов) при неосложненном течении не проводят. Детям с симптомами острого ринофарингита не рекомендуется проводить рентгенографию пазух носа в первые 12 дней болезни. У взрослых консультация врача-оториноларинголога показана при подозрении на развитие синусита или отита, детям отоскопия рекомендована во всех случаях ОРВИ. При тяжелом/среднетяжелом течении или отказе от госпитализации рекомендована консультация врача-инфекциониста.

Лечение

Несмотря на то, что ОРВИ могут существенно ухудшать качество жизни, пациентов следует информировать о доброкачественности течения заболевания в большинстве случаев и необходимости избегать полипрагмазии.

Этиотропную терапию ОРВИ проводить сложно ввиду отсутствия средств, влияющих на репродуктивный цикл многих возбудителей. К настоящему времени наиболее широкий спектр препаратов имеется для лечения гриппа (ингибиторы нейраминидазы, производные адамантана, умифеновир). Наиболее целесообразно использование ингибиторов нейраминидазы (в РФ зарегистрированы осель-

тамивир и занамивир), которые максимально эффективны при раннем назначении (желательно в первые часы заболевания).

Производные адамантана (римантадин, адамантан) на протяжении многих лет были препаратами выбора для профилактики и лечения гриппа А [9]. Механизм противовирусного действия средств данной группы связан с ингибированием М2-протеина, в результате чего нарушается высвобождение рибонуклеопротеида в процессе репликации вируса в клетке хозяина. Римантадин и адамантан в последние годы не рекомендованы в качестве препаратов выбора при лечении гриппа в связи с развитием резистентности возбудителя к препаратам данной группы [10]. Так, вирус, циркулировавший в США в сезон 2005–2006 гг. (H3N5), в 92,3% случаев имел мутации в гене М2, в результате чего наблюдалось снижение (или потеря) чувствительности вируса гриппа к адамантанам [11, 12].

Противовирусное действие умифеновира заключается в том, что он подавляет слияние липидной оболочки вируса с клеточной мембраной, специфически ингибирует вирус гриппа А и В [9].

По данным фармакоэкономического исследования в Австралии, стоимость 5-дневного курса терапии дженериками амантадина составляет 13 долл., аналогичный курс лечения пероральным осельтамивиром (75 мг 2 р./сут) — около 53 долл., ингаляционным занамивиром (10 мг 2 р./сут) — 45 долл. [13]. Вакцинация против гриппа и терапия ингибиторами нейраминидазы в настоящее время сопоставимы по экономическим затратам, однако с учетом низкой реактогенности современных вакцин приоритетным направлением в профилактике гриппа должна оставаться специфическая иммунизация пациентов [9]. Тем не менее она не всегда позволяет достичь желаемого уровня контроля заболеваемости гриппом вследствие отказа части населения от вакцинации, ее неэффективности у части пациентов, а также возможного несовпадения антигенной структуры циркулирующего штамма и штамма, использованного при производстве вакцины. Химиопрофилактика и химиотерапия не являются альтернативой

Таблица 1. Дифференциальная диагностика гриппа и ОРВИ

Признак	Риновирусная инфекция	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция	РСВ
Начало	Острое	Острое, с внезапным ухудшением состояния	Подострое	Подострое	Подострое
Температура/лихорадка	Нормальная или субфебрильная	Высокая (38–40 °С)	Субфебрильная	Высокая, длительная	Умеренная с постепенным развитием
Симптомы интоксикации	Слабовыраженные	Сильная головная боль, боль в глазах, мышцах, слабость	Слабовыраженные (головная боль, слабость)	Слабовыраженные (головная боль, слабость)	Умеренная головная боль, слабость
Катаральные явления	Насморк, чихание, ринорея	Сухой кашель, сухость и першение в горле, реже заложенность носа, ринорея	С первого дня сухой кашель, грубый осиплый голос, гиперемия зева	Выраженная ринорея, гиперемия зева, отек миндалин	Сухой кашель с обструктивным компонентом
Лимфаденит	Нет	Нет	Нет	Часто генерализованный	Редко
Осложнения	Отит, синусит, обострение бронхиальной астмы и ХОБЛ	Острый бронхит, пневмония, неврологические нарушения, поражение сердечно-сосудистой системы, почек, обострение бронхиальной астмы и ХОБЛ, синдром Рейе	Острый бронхит, обострение бронхиальной астмы и ХОБЛ	Ангина, синусит, миокардит, обострение бронхиальной астмы и ХОБЛ	Пневмония, обострение бронхиальной астмы и ХОБЛ
Профилактика и этиотропная терапия	Нет	Вакцинопрофилактика, ингибиторы нейраминидазы	Нет	Нет	Рибавирин

вакцинации и не влияют на ее эффективность. При развившемся заболевании противовирусные препараты являются средством этиотропной терапии, и их необходимо включать в комплексную терапию.

Многие вирусы, в т. ч. и некоторые новые высокопатогенные штаммы гриппа, обладают способностью подавлять выработку интерферонов, что может приводить к снижению иммунного ответа и развитию тяжелых форм заболевания, сопровождающегося бактериальными осложнениями. Поэтому необходимо рассматривать целесообразность включения в терапевтический комплекс препаратов интерферона или его индукторов [5, 14, 15].

В целом в настоящее время заболеваемость и течение респираторных инфекций рассматривают в неотрывной связи с состоянием иммунной системы пациента [16, 17], а различные варианты иммуностимулирующей терапии — в качестве патогенетического лечения при инфекционных заболеваниях дыхательных путей [16–18]. В частности, экспертами Cochrane Collaboration показано, что иммуностимулирующая терапия на 40% снижает количество эпизодов респираторных инфекций у восприимчивых к ним детей [18, 19].

Дискутабельным является вопрос о целесообразности назначения при ОРВИ препаратов цинка, витамина D₃, фитопрепаратов, гомеопатических средств и т. д., относящихся к категории средств с недоказанной эффективностью (что не является эквивалентом доказанной неэффективности) [20, 21].

В настоящее время отсутствуют исчерпывающие объяснения механизма действия препаратов, применяемых в так называемой комплементарной медицине, однако их повсеместное массовое применение в последние годы требует проведения серьезных исследований с соблюдением методологии, принятой в клинических исследованиях аллопатических средств.

Одной из таких работ является международное многоцентровое контролируемое исследование по оценке эффективности включения в комплексную терапию ОРВИ гомеопатических средств, проведенное M. Thinesse-Mallwitz et al. (2015). В исследуемую группу вошли 523 больных в возрасте от 1 года до 65 лет (265 — основная группа и 258 — группа сравнения). Результаты достоверно про-

демонстрировали ($p < 0,05$) более раннюю регрессию симптомов (назальные симптомы, гиперемия слизистой ротоглотки, температура тела, снижение дневной активности и др.) и меньшую потребность в симптоматической терапии у больных, получавших дополнительный препарат, чем в группе сравнения [22].

Аналогичные данные были показаны в неинтервенционном открытом рандомизированном контролируемом наблюдательном исследовании эффективности и безопасности препарата **Афлубин**[®] в симптоматической терапии ОРВИ в параллельных группах. Афлубин[®] является гомеопатическим комбинированным препаратом, содержащим пять гомеопатических разведений растительной и (в одном случае) минеральной природы, изготовленных в соответствии с технологией, описанной в Европейской и Гомеопатической фармакопее Германии. Лекарственный препарат представлен в виде таблеток подъязычных, в состав которых входят: горечавка желтая (*Gentiana*) D1; аконит аптечный (*Aconitum*) D6; бриония двудомная (*Bryonia*) D6; железа фосфат (*Ferrum phosphoricum*) D12; молочная кислота (*Acidum sarcocollacticum*) D12.

132 пациента (мужчины и женщины, возраст — от 18 до 75 лет) с диагнозом ОРВИ (в т. ч. грипп) были рандомизированно разделены на 2 группы по 66 человек в каждой. Пациенты группы сравнения получали только стандартную терапию, пациентам основной группы дополнительно назначали терапию препаратом Афлубин[®], таблетки подъязычные гомеопатические. В ходе исследования планировалось 5 визитов — в 1 (скрининг и начало терапии), 3, 5, 7 (окончание терапии) и 10-й день (оценка эффективности и безопасности терапии).

В качестве первичной контрольной точки рассматривали определение скорости регрессии клинических симптомов:

- общие клинические симптомы (лихорадка, озноб, общее недомогание, головная боль / головокружение, мышечная/суставная боль);
- местные клинические симптомы (затруднение носового дыхания, чихание, боль в горле, насморк, кашель);
- лабораторные показатели (лейкоцитарная формула, СОЭ).

Афлубин[®]

Aflubin[®]

австрийский препарат
для лечения и
профилактики гриппа
и простуды

5 натуральных
компонентов



Alvogen

ООО «Алвоген Фарма», 123112, Москва, Пресненская наб. д. 6, стр. 2,
МОК «Башня Империя», оф. 1408. Тел.: +7 (499) 350-13-48
www.alvogen.ru

Подробнее на www.aflubin.ru



с 0 лет*
*таблетки

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Одним из важных симптомов ОРВИ, существенно снижающих качество жизни больных, является нарушение носового дыхания. В данном исследовании на завершающем этапе (визит 5) различия между группами по рассматриваемому показателю были статистически значимы ($p < 0,05$) за счет более низких показателей в основной группе, при этом можно отметить, что у пациентов, получавших Афлубин®, на этапе визита 5 затруднения носового дыхания отсутствовали (0 баллов у 100% пациентов), тогда как в группе сравнения данный симптом был выявлен у 9,09% пациентов.

Статистически достоверно ($p < 0,05$) более низкие показатели температуры тела в основной группе имели место на 2, 4 и 5-й день измерения, при этом количество потребляемого парацетамола пациентами, получающими Афлубин®, падало уже на 2-й день лечения, и с 3-го дня терапии у пациентов основной группы регистрировалась только субфебрильная температура (37,20 [36,90; 37,40] °C).

Частота и выраженность головокружения были сопоставимыми между группами в начале и конце периода наблюдения, однако уже на начальных этапах в основной группе имела место достоверно ($p < 0,05$) более выраженная отрицательная динамика симптома.

Динамика головной боли была сопоставимой между группами, однако следует отметить, что в основной группе к концу исследования она не регистрировалась ни у одного пациента, а в группе сравнения сохранялась у 4,6% больных. Частота и выраженность мышечных болей при ОРВИ и их динамика к визиту 5 были сопоставимыми между группами, однако со 2-го дня их интенсивность в группе сравнения достоверно ($p < 0,05$) превышала таковую у пациентов, получавших дополнительно Афлубин®. Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами по частоте и выраженности миалгий, у получавших Афлубин® они к 5-му дню не регистрировались ни в одном случае, в то время как в группе сравнения имели место у 4,55% [23].

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о некотором ускорении регрессии симптомов ОРВИ и уменьшении степени выраженности интоксикационного синдрома при включении в базисную терапию гриппа и ОРВИ гомеопатического препарата Афлубин®. Одновременно происходит уменьшение выраженности катарального синдрома, который также регрессирует на 2 дня раньше, чем при проведении общепринятой терапии больных ОРВИ. Афлубин® сочетается с препаратами других фармакологических групп, а в качестве средства для монотерапии рекомендуется при легком и среднетяжелом течении ОРВИ.

Профилактика ОРВИ должна включать вакцинацию против возможных возбудителей заболевания (вирус гриппа) и его осложнений (пневмококк), в остальных случаях основной акцент необходимо делать на неспецифических превентивных мероприятиях. Фармакотерапевтический комплекс при ОРВИ должен быть минимизирован и формироваться на основе средств с доказанной эффективностью. В отношении остальных групп препаратов целесообразно провести качественные исследования, по результатам которых должно быть определено их возможное место (или его отсутствие) в существующей программе помощи больным ОРВИ.

Литература

1. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы рациональной терапии // РМЖ. 2014. № 26. С. 1897–1902 [Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. Ostrye respiratornye virusnyye infekcii: principy racional'noj terapii // RMZh. 2014. № 26. S. 1897–1902 (in Russian)].
2. Садчикова Т.Л., Белан Э.Б., Готов М.В., Ламтюгин Ю.В. Некоторые этиопатогенетические аспекты рецидивирующего ринофарингита у детей в практике врача ал-

- лерголога-иммунолога // Российский аллергологический журнал. 2012. № 2. С. 173 [Sadchikova T.L., Belan E.B., Gutov M.V., Lamtyugin Yu.V. Nekotorye jetiopatogeneticheskie aspekty recidivirujushhego rinoфарингита u detej v praktike vracha allergologa-immunologa // Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2012. № 2. S. 173 (in Russian)].
3. Kurskaya O., Ryabichenko T., Leonova N. et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013–2017) // PLoS ONE 2018. Vol. 13(9): e0200117.
4. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых. Клинические рекомендации. 2014. [Электронный ресурс] URL: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf [Ostrye respiratornye virusnyye infekcii u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii. 2014. (in Russian)].
5. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным: метод. рекомендации. М.: Спецкнига, 2018. 20 с. [Gripp i ostrye respiratornye virusnyye infekcii: sovremennaja racional'naja jetiotroпnaja i patogeneticheskaja terapija. Algoritmy okazaniya medicinskoj pomoshhi bol'nym: metod. rekomendacii. M.: Speckniga, 2018. 20 s. (in Russian)].
6. Costa L.F., Queiroz D.A., Lopes da Silveira H. et al. Human Rhinovirus and Disease Severity in Children // Pediatrics. 2014. Vol. 133. P. e312–e321.
7. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Клинические рекомендации. 2018 [Ostraja respiratornaja virusnaja infekcija (ORVI) u detej. Klinicheskie rekomendacii, 2018 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi.pdf (дата обращения: 14.12.2018).
8. Зайцев А.А. Фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций // Терапевтический архив. 2013. № 3. С. 102–106 [Zajcev A.A. Farmakoterapija ostryh respiratornyh virusnyh infekcij // Terapevticheskij arhiv. 2013. № 3. S. 102–106 (in Russian)].
9. Петров В.И., Белан Э.Б. Противовирусные средства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 224 с. [Petrov V.I., Belan E.B. Protivovirusnye sredstva. M.: GjeOTAR-Media, 2012. 224 s. (in Russian)].
10. Ison M.G., Gubareva L.V., Atmar R.L. et al. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series // J Infect Dis. 2006. Vol. 15. № 193(6). P. 760–764.
11. Prevention and Control of Influenza — Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. 2007. Vol. 13. № 56(RR06). P. 1–54.
12. Bright R.A., Shay D.K., Shu B. et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States // JAMA. 2006. Vol. 295(8). P. 891–894.
13. Mauskopf J.A., Cates S.C., Griffin A.D. et al. Cost effectiveness of vaccination versus treatment of influenza in a high risk population in Australia // Pharmacoeconomics. 2000. Vol. 17(6). P. 611–620.
14. Артохов И.П., Демко И.В., Корчагин Е.Е. и др. Организация медицинской помощи при внебольничных пневмониях, связанных с эпидемическим подъемом заболеваемости гриппом и ОРВИ: метод. рекомендации для врачей / ред. А.Г. Чучалин; Красноярский медицинский университет. М., 2016. 80 с. [Artuhov I.P., Demko I.V., Korchagin E.E. i dr. Organizacija medicinskoj pomoshhi pri vnebol'nichnyh pnevmonijah, svjazzannyh s jepidemiceskim pod'emom zaboljevaemosti griппom i ORVI: metod. rekomendacii dlja vrachej / red. A.G. Chuchalin; Krasnojarskij medicinskij universitet. M., 2016. 80 s. (in Russian)].
15. CDC. Swine influenza A (H1N1) infection in two children — southern California, March — April 2009 // MMWR. 2009. Vol. 58. P. 400–402.
16. Hamil P., Brown K., Jenssen H., Hancock R.E.W. Novel anti-infectives: is host defence the answer? // Current Opinion in Biotechnology. 2008. Vol. 19. P. 628–636.
17. Casanova V., Sousa F.H., Stevens C., Barlow P.G. Antiviral therapeutic approaches for human rhinovirus infections // Future Virol. 2018. Vol. 13(7). P. 505–518.
18. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F., Flenady V., Sierra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Evid.-Based Child Health. 2012. Vol. 7(2). P. 629–717.
19. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sierra-Monge J.J.L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006. Issue 4. Art. CD004974.
20. Allan M., Arrol B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence // CMAJ. 2014. DOI:10.1503/cmaj.121442.
21. Van Driel M.L., Scheire S., Deckx L. et al. What treatments are effective for common cold in adults and children? // BMJ. 2018. Vol. 363. k3786.
22. Thinesse-Mallwitz M., Maydannik V., Keller T., Klement P. A homeopathic combination preparation in the treatment of feverish upper respiratory tract infections: an international randomized controlled trial // Forsch Komplementmed. 2015. Vol. 22(3). P. 163–170.
23. Отчет об исследовании лекарственного препарата с целью установления его эффективности для пациентов с ОРВИ, в том числе с гриппом, по протоколу: «Неинтервенционное открытое рандомизированное контролируемое обсервационное исследование в параллельных группах эффективности препарата Афлубин®, таблетки под#язычные гомеопатические (Рихард Биттнер ГмбХ, Австрия) в симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе гриппа». № AFL/BIT-08-2014. Версия 1.0 от 25.08.2014 [Otchet ob issledovanii lekarstvennogo preparata s cel'ju ustanovlenija ego jeffektivnosti dlja pacientov s ORVI, v tom chisle griппom po protokolu: «Neintervencionnoe otkrytoe randomizirovannoe kontroliruemoe obsevacionnoe issledovanie v parallel'nyh gruppah jeffektivnosti preparata Aflubin®, tabletki pod#jazыchnye gomeopaticheskie (Richard Bittner GmbH, Avstrija) v simptomaticheskoi terapii ostryh respiratornyh virusnyh infekcij (ORVI), v tom chisle griппa.» № AFL/BIT-08-2014. Versija 1.0 ot 25.08.2014 (in Russian)].