

Н.А. Лебедева, М.М. Винокуров, Д.С. Томин, К.Г. Терехина

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.07

УДК 614.40:615.7

В обзоре представлен анализ современных исследований способов лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) с использованием препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, доступных на российском рынке, а также рациональности использования данного вида лекарственных средств с позиции доказательной медицины.

Ключевые слова: иммуномодулятор, ОРВИ, грипп, дети, взрослые.

The survey contains an analysis of current research on the treatment of acute respiratory viral infections (ARVI) using immunomodulatory drugs available on the Russian market, and the rationality of the use of this type of medicine from the standpoint of evidence-based medicine.

Keywords: immunomodulatory, ARVI, flu, children, adults.

Введение. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) – широко распространенная группа воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП), встречающаяся у лиц всех возрастов, с различными по форме и тяжести клиническими проявлениями. На данный момент ОРВИ остается одной из актуальных и приоритетных проблем мирового здравоохранения, объединяет и является актуальным вопросом для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, оториноларингологов и иммунологов [23]. Несмотря на большое количество исследований, доказывающих эффективность и/или выбор определенного препарата для лечения, ОРВИ продолжает занимать ведущую позицию в структуре заболеваемости населения. Выбор средств для лечения является предметом дискуссий в медицинском сообществе, поскольку ОРВИ – это нозологическая группа со схожими клиническими признаками, но с широким спектром вероятных возбудителей [10].

По данным ВОЗ, острые респираторные вирусные инфекции являются одной из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью. Однако текущие данные эпидемиологического надзора за ОРВИ (на 9-ю неделю 2021 г. уровень заболеваемости ОРВИ и гриппом в целом по РФ составил 61,8 на 10 000 населения) следует интерпретировать с

осторожностью, ввиду повышенной обращаемости за медицинской помощью, как результат продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (к сравнению, на 9-й неделе 2019 г. уровень заболеваемости по стране составлял 82,6 на 10 000 населения). Следует учесть, что меры гигиены и физического дистанцирования, принятые государствами, сыграли существенную роль в снижении передачи вируса гриппа [8, 9]. Тем не менее высокая доля больных, не обращающихся за медицинской помощью в период активного заболевания, подтверждает, что заболеваемость ОРВИ имеет достаточно широкую распространенность [35].

При лечении ОРВИ на территории постсоветского пространства врачами многих специальностей активно назначаются иммуномодуляторы – терапевтические препараты, устраняющие дисбаланс различных звеньев иммунной системы. Действие этих препаратов направлено на нормализацию показателей иммунитета. Для классификации препарата в группу терапевтических иммуномодулирующих средств, в период доклинического и клинического исследования, должна быть доказана способность изменять иммунологическую реактивность организма в зависимости от ее исходного состояния [11]. Количество статей, посвященных изучению активности иммуномодуляторов, написанных русскоязычными авторами, значительное. Но следует отметить, что, по данным зарубежных исследователей, понятие «иммуномодуляторы» является довольно размытым. Многие препараты обладают потенциальными, но часто виртуальными иммуномодулирующими свойствами. Таких препаратов очень много в Российской Федерации, их свободно можно приобрести в аптеках. Роль им-

муномодуляторов до конца не изучена и их использование может быть небезопасным [25, 30].

Целью работы является анализ литературных данных, посвященных исследованию лекарственной активности иммуномодуляторов при лечении ОРВИ.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить литературные данные об особенностях и эффективности применения иммуномодуляторов при острых респираторных инфекциях.
2. Оценить результаты исследований с позиции доказательной медицины.

В обзор включены публикации из следующих баз данных: eLibrary, CyberLeninka, PubMed. Поисковые запросы формировались со следующими критериями: дата публикации: последние 10 лет; ключевые слова, используемые для поиска: иммуномодулятор, ОРВИ, грипп, дети, взрослые.

Современная медицина располагает изобилием фармакологических препаратов, применяемых для лечения вирусных инфекций. Существенным различием в лечении ОРВИ во многих странах, в том числе и в Российской Федерации, является бесконтрольное использование и продажа иммуномодулирующих средств без учета принципов доказательной медицины. В международных (европейских и американских) клинических рекомендациях описывается нецелесообразность лечения неспецифическими противовирусными препаратами в силу отсутствия доказанных данных, говорящих о лучшем эффекте и безопасности применения таких средств, по сравнению с применением плацебо. Например, препараты с действующим веществом имидазолилэтанамидпентандиовая кислота не подвергались рандомизированным плацебо-контро-

лируемым клиническим исследованиям, их применение не выходит за пределы России. Существует мнение, что раннее назначение антибиотиков при ОРВИ снижает риск активации условно-патогенной бактериальной флоры верхних дыхательных путей. Но, в данном случае, предписание антибиотиков не только неоправданно, но и влечет за собой снижение неспецифического иммунитета, способности организма вырабатывать эндогенный ИФН, что напрямую связано с течением и исходом заболевания [31]. Более того, продолжительный прием индукторов интерферона может приводить к IFN-опосредованному синдрому высвобождения цитокинов. Решение о целесообразности назначения системной антибиотикотерапии врач должен принимать, опираясь на степень тяжести заболевания и риск развития осложнений.

В практике врача вопрос назначения иммуномодуляторов остается наиболее дискуссионным. Зарегистрировано большое количество иммуномодулирующих препаратов, фармакодинамический эффект которых, по данным фармакологических компаний, направлен не только для лечения ОРВИ, но и для ее профилактики. В многочисленных работах о комплексном лечении заболеваний содержатся противоречивые выводы – от призывов полностью отказаться от данной группы препаратов до неоправданно частого их назначения [2]. Чаще всего назначение врачами и рекомендации фармацевтическими специалистами лекарственных средств (ЛС) для лечения ОРВИ и гриппа продиктовано преимущественно положительной оценкой их рекламной эффективности и безопасности [5]. Для утверждения об эффективности и безопасности иммуномодуляторов необходимо проведение мультицентровых клинических исследований [15]. Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности иммуномодуляторов, проводимые в России, чаще всего проводятся без соблюдения общепринятых мировых стандартов, принципов рандомизации и клинических протоколов лечения [16].

Согласно некоторым исследованиям, назначение иммуностимулирующих препаратов оправдано при развитии вторичной иммунной недостаточности (ВИН) ВДП. Одними из проявлений ВИН являются частые заболевания [2, 7].

Одним из препаратов, широко распространенных на территории РФ, является Полиоксидоний (азоксимера

бромид) относящийся к синтетическим иммуномодуляторам. Данному препарату посвящено большое количество статей с описанием проводимых исследований, при этом выборка пациентов является небольшой, некоторые статьи сопровождаются описанием одного клинического случая [2, 7]. Стоит упомянуть, что согласно основным нормам доказательной медицины, работы, в которых исследуется один препарат, не могут считаться и иметь высокий уровень доказательности, тем более когда в них содержится прямая реклама того или иного препарата [2, 3, 6, 7, 17, 22, 27, 28].

Механизм действия таких препаратов описан неполностью, точнее его практически нет, в фармакодинамическом описании только кратко названы оказываемые эффекты, что уже заставляет усомниться в целесообразности данных терапевтических средств [34].

Более серьезное исследование представлено в статье С.М. Харит и А.Н. Галустьян, где отражены результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования II и III фазы препарата Полиоксидоний [29]. В нем приняло участие в общей сложности 228 детей в возрасте от 3 до 14 лет. Полученные данные показали, что комплексная терапия ОРВИ значительно сокращает срок нормализации температуры тела по сравнению с приемом плацебо и способствует нормализации показателей иммунитета.

В статье Т.И. Гаращенко и соавт. описывается многоцентровое двойное плацебо-контролируемое исследование [4]. В него включены 155 детей в возрасте от 1 до 12 лет. По результатам исследования авторы констатировали превосходство применения Азоксимера бромида (АБ) по сравнению с плацебо в комплексной терапии, а включение Полиоксидония в состав комплексной терапии ОРВИ у детей дает возможность лучше контролировать симптомы интоксикации, уменьшить их выраженность к 5-му дню терапии, увеличить в 2 раза число пациентов с отсутствием симптома «выделение из носа» к 3-му и 5-му дню терапии, снизить тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса. Однако применение Полиоксидония сопровождалось использованием жаропонижающих препаратов. Отсутствовал контроль начала заболевания ОРВИ.

В мета-анализе, проводимом А.В. Карауловым и А.В. Гореловым, отобраны 5 исследований, сравниваю-

щих эффективность комплексного лечения вирусных заболеваний с использованием АБ и стандартной симптоматической терапии [13]. В общей сложности в исследовании приняло участие 542 ребенка в возрасте от 3 до 18 лет. По результатам работы авторы заключили, что добавление АБ к терапии ОРВИ с первого дня лечения позволяет уменьшить срок нормализации температуры, сокращает продолжительность симптомов лихорадки и интоксикации, снимает головную, мышечную и суставную боли. При этом продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей уменьшается в общем на 1,23 дня.

Исследование использования Полиоксидония в зарубежной литературе описывается в единственной статье Р. Pruzinес и соавт. [33]. Выборка состояла из 502 пациентов, результаты подтверждают безопасность применения и отсутствие воздействия на почки, однако исследования эффективности фармакологического действия не описано.

Еще один, достаточно популярный препарат – Циклоферон. Исследования его эффективности значительно меньше. Одно из них – исследование В.А. Исакова и Д.В. Исакова [12], в котором изучается эффективность таблетированной формы Циклоферона в комплексной терапии вирусных инфекций дыхательных путей у взрослых. Результаты показали, что продолжительность лихорадки в 1,8, а интоксикации в 1,4 раза была короче, чем в группе сравнения. Менее продолжительными оказались катаральный синдром и общий срок заболевания, реже развивались осложнения.

Результаты систематического обзора и мета-анализа Н.К. Мазина и соавт. утверждают о более легком течении ОРВИ при применении таблетированного Циклоферона в качестве профилактического и лечебного средства, как у взрослых, так и у детей [19].

В исследовании А.В. Карауловой менее популярного иммуномодулирующего препарата Гроприносин заключается, что он является эффективным иммуномодулятором даже в случае аллергических заболеваний [14]. Целью иммунотерапии является ликвидация патологического очага, снижение выраженности воспалительной реакции, улучшение клинической картины основного заболевания, уменьшение потребности в антибактериальной и противовоспалительной терапии.

В работе М.С. Савенкова и соавт.

также исследуется лекарственное действие препарата Гроприносин (инозин пранобекс), реклама которого занимает значительную часть всей статьи, на заболевания дыхательных путей [26]. Однако акцент делается на сопутствующую герпес-вирусную инфекцию, и как отмечают авторы, терапия лечения таких заболеваний многогранна и требует дальнейшего изучения.

При оценке эффективности Гроприносина в исследовании Т.А.Крючковой описывается длительность приема не менее 7 дней, при этом принимали данный препарат еще 2 дня, даже после исчезновения симптомов [18]. Учитывая среднестатистический срок течения ОРВИ, составляющий меньше недели, подвергать ребенка излишней лекарственной нагрузке не имеет смысла.

Работа О.Ю. Филатова и соавт. описывает терапию 220 больных со среднетяжелой формой острых респираторных инфекций иммуномодулирующим препаратом Деринат [27]. Отмечают, что вводимый препарат успешно используется как у пациентов с активным воспалительным процессом, так и при осложнениях после перенесенного простудного заболевания.

В статьях Ю.В. Марушко и соавт., Бабкина А.П. и соавт. применение препарата Деринат оценивается как эффективное в комплексном лечении ОРВИ, при этом подтвержденную эффективность препарат оказывает лишь на 5-е сут, когда, по заверениям авторов, увеличивает секрецию иммуноглобулинов А в слизистых носовых путях в 3 раза [1, 20].

Мета-анализ эффективности Дерината, проведенный В.И. Моерчуком и соавт., включает несколько исследований, выполненных в период с 2010 по 2015 г. Выборка пациентов, их количество не позволяют назвать статью в полной мере мета-анализом [21]. Новых исследований, доказывающих эффективность препарата в отношении заболеваний верхних дыхательных путей, нет.

Приоритет в лечении ОРВИ отдается симптоматической терапии, эффект которой направлен на купирование симптомов и снижение дискомфорта пациента [32]. Превалирующими симптомами заболевания являются повышение температуры тела, заложенность носа и кашель. С целью уменьшения отека слизистой носа и, следовательно, улучшения функции дыхания рекомендовано применение деконгестантов, коротким курсом до 5-7 дней [16]. Патогенез кашля при

ОРВИ обусловлен механическим раздражением слизистой оболочки задней стенки глотки и гортани назальным секретом. Следует помнить, что противокашлевая терапия у детей должна влиять на улучшение дренажа бронхов, следовательно целесообразно назначение муколитиков (ацетилцистеин, карбоцистеин) [24].

Заключение. Для Республики Саха (Якутия), имеющей суровые климатические условия, а также высокую сезонную заболеваемость населения ОРВИ, подбор адекватной иммуномодулирующей терапии имеет ключевое значение. Поиск адекватных способов лечения ОРВИ, на сегодняшний день остается актуальным, несмотря на большое количество доступных препаратов, продающихся в аптечных сетях. Проведенный обзор литературы еще раз подтвердил востребованность научных исследований по поиску эффективных иммуномодуляторов при ОРВИ, необходимость проведения рандомизированных научных исследований, а также востребованность на рынке лекарственных препаратов иммуномодуляторов и адаптогенов из местного северного сырья.

Литература

1. Бабкин А.П. Оценка клинической эффективности препарата Деринат в форме спрея в практике участкового терапевта / А.П. Бабкин, А.А. Зуйкова, О.Н. Красноручка // Медицинский алфавит. – 2019. – Т.9, №384. – С. 38-46. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-9(384)-38-46
2. Бабкин А.П. Evaluation of clinical efficacy of Derinat in form of spray in practice of district therapist / А.П. Babkin, А.А. Zuykova, О.Н. Krasnorutskaya // Medical alphabet. – 2019. – V.9, No 384. – P. 38-46
3. Булгакова В.А. К вопросу применения иммуномодуляторов в лечении и профилактике респираторных вирусных инфекций у детей / В.А. Булгакова // Медицинский совет – 2016. – № 17. – С. 56-61. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-56-61
4. Булгакова В.А., On issue of immune modulators application in therapy and prevention of respiratory viral infections in children / V.A. Bulgakova // Medical advice– 2016. – No 17. – P. 56-61.
5. Варфоломеева М.И. Обоснование назначения и применение Полиоксидония в лечении и профилактике ОРВИ/ М.И. Варфоломеева, Б.В. Пинегин //Трудный пациент. – 2011.– Т.6, №9. – С. 38-42.
6. Varfolomeeva M.I. Rationale for use of Polyoxidonium for treatment and prevention of acute respiratory viral infection / M.I. Varfolomeeva, B.V. Pinegin //Difficult patient. – 2011.-V.6, No9. – P. 38-42.
7. Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования / Т.И. Гаращенко, О.В. Карнеева, Г.Д. Тарасова [и др.] // Consilium Medicum, - 2020. – Т22, №3. – С. 80-86. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200091

Influence of local application of Polyoxidonium on symptoms and course of acute respiratory viral infection in children: result of multicenter double-blind placebo-controlled study / T.I. Garashchenko, O.V. Karneeva, G.D. Tarasova [et al.] // Consilium Medicum.- 2020. – V22, №3. – P. 80-86.

5. Ганичева Л.М. Анализ предпочтений врачей и фармацевтических специалистов в выборе лекарственных средств для лечения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа у детей раннего возраста / Л.М. Ганичева, М.Л. Клишкова // Вестник ВолгГМУ – 2013. – №2. – С.49-52.

Ganicheva L.M. Analysis of preferences of physicians and pharmacists choosing anti-ARVI drugs for young children / L.M. Ganicheva, M.L. Klishkova //Bulletin of VolgMSU– 2013. – No2. – P. 49-52.

6. Глушкова Е.Ф. Вопросы лечения инфекций верхних дыхательных путей: новые подходы / Е.Ф. Глушкова, Т.Н. Суровенко // Педиатрия. Consilium Medicum, - 2019. - №1. - С. 52-56. DOI: 10.26442/26586630.2019.1.190193

Glushkova E.F. Treatment issues of upper respiratory tract infections: new approaches / E.F. Glushkova, T.N. Surovenko //Pediatrics. Consilium Medicum, - 2019. - No1. - P. 52-56.

7. Глушкова Е.Ф. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей и ЛОР-органов / Е.Ф. Глушкова, Т.Н. Суровенко // Медицинский совет – 2016.- №16. – С. 52-56. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-16-80-86

Glushkova E.F. Immunomodulatory therapy in patients with upper respiratory tract infections and upper respiratory tract/ E.F. Glushkova, T.N. Surovenko // Medical advice– 2016. - No16. – P. 52-56.

8. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ. 9 неделя. - 2019.

Weekly National Newsletter Flu and ARVI 9 week, - 2019.

9. Там же. - 2021.

Ibid. - 2021.

10. Запруднов А.М. Детские болезни /А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т3. – 752 с.

Zaprudnov A.M. Childhood diseases /A.M. Zaprudnov, K.I. Grigorev, L.A. Charitonova. — M.: GEOTAR-Media, 2013. -V3. – 752p.

11. Иммунотерапия: руководство для врачей. / Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с.

Immunotherapy: Guidelines for doctors / Haitova R.M., Ataulhanova R.I. –M.: GEOTAR-Media, 2011. - 640 p.

12. Исаков В.А. Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Антибиотики и химиотерапия. -2014. - №59. – С. 11-12.

Isakov V.A. Immunomodulators in Therapy of Respiratory Infections / V.A. Isakov, D.V. Isakov // Antibiotics and Chemotherapy. - 2014. - No59. – P. 11-12.

13. Караулов А.В. Применение азоксимебрамида в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований / А.В. Караулов, А.В. Горелов // Журнал инфектологии, - 2019.– Т4, №11. – С. 31-41. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41

Karaulov A.V. Use of azoximer bromide for treatment of children's inflammatory infections of respiratory system: a meta-analysis of controlled clinical studies/ A.V. Karaulov, A.V. Gorelov//

Infectology magazine.- 2019. – V4, No11. – P. 31-41.

14. Караулов А.В. Иммуномодулирующая терапия и респираторные вирусные инфекции: взгляд иммунолога / А.В. Караулов // Пульмонология. - 2015. – Т25, №1. – С.106-111. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-106-111

Karaulov A.V. Immunomodulating therapy and respiratory viral infections: an immunologist's point of view / A.V. Karaulov // Pulmonology, - 2015. – V25, No1. – P. 106-111.

15. Колбин А. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт – взгляд с позиции доказательной медицины / А.Колбин, А. Харчев // Педиатрическая фармакология. - 2007. – Т4, №3. – С.26-34.

Kolbin A. Use of immunostimulatory drugs in therapy of Children Respiratory Infections. An Evidence-Based Medicine Perspective/ A. Kolbin, A. Kharchev // Pediatric Pharmacology. - 2007. – V4, No3. – P.26-34.

16. Консенсус экспертного совета РНМОТ «Улучшение результатов лечения инфекций дыхательных путей»/ А.И. Мартынов, А.Г. Мальявин, М.В. Журавлева [и др.] // Профилактическая медицина. - 2019. – Т.22, №4. – С. 144-151. DOI 10.17116/profmed201922041144

Result improving in Therapy of Respiratory Infections / A.I. Martynov, A.G. Malyavin, M.V. Juravleva [et al.] // Preventive medicine - 2019. - V22, No4. – P. 144-151.

17. Кривопапов А.А. Роль современных иммуномодуляторов в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха / А.А. Кривопапов, К.Ю. Щербань // Медицинский совет. - 2017. - №16. - С. 68-72. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-16-68-72

Krivopalov A.A. The role of modern immunomodulators in treatment and prevention of upper respiratory tract and diseases / A.A. Krivopalov, K.Ju. Sherban // Medical advice. - 2017. - No16. - P. 68-72.

18. Крючкова Т.А. Гроприносин – современные возможности клинического применения в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний в группе часто и длительно болеющих детей / Т.А. Крючкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. - Т24, №195. – С. 27-29 УДК 616-053.2-039.41:615.37

Krjuchkova T.A. Groprinosin for modern possibilities of clinical use in the therapy and prevention of acute respiratory diseases in a group of often and long-term ill children/ T.A. Krjuchkova // Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. – 2014. - V24, No195. – P. 27-29

19. Клиническая эффективность иммуномодулятора циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания: результаты систематического обзора и мета-анализа/ Н.К. Мазина, И.В. Шешунов, П.В. Мазин [и др.] //Терапевтический архив. – 2017. - №11. – С. 84-92. DOI: 10.17116/terarkh2017891184-92

Clinical efficacy of the immunomodulatory agent cycloferon (tablets) in viral respiratory infections: Results of a systematic review and meta-analysis / N.K.Mazina, I.V. Sheshunov, P.V. Mazin[et al.] //Therapeutic archive.– 2017. - No11. – P. 84-92.

20. Марушко Ю.В. Использование препарата Деринат в комплексе лечебно-профилактических мероприятий у часто болеющих детей с аллергопатологией / Ю.В. Марушко, О.С. Мовчан, Н.Г. Бычкова // Современная педиатрия. – 2012. – Т.1, №41. – С. 28-32.

Marushko J.V. The use of the drug Derinat in a complex of therapeutic and prophylactic measures in frequently ill children with allergic pathology/ J.V. Marushko, O.S. Movchan, N.G. Bychkova //Modern Pediatrics. – 2012. – V.1, No41. – P. 28-32.

21. Моерчук В.И. Мета-анализ эффективности применения отечественного иммуномодулирующего препарата Деринат в комплексной терапии острой респираторной вирусной инфекции у детей / В.И. Моерчук, В.С. Борницкий, А.А. Генкель //Актуальные аспекты импортозамещения зарубежных препаратов отечественными с позиции доказательной медицины. – 2016; - С. 59-66

Moerchuk V.I. Meta-analysis of the effectiveness of the use of the domestic immunomodulatory drug Derinat in the complex therapy of acute respiratory viral infection in children/ V.I. Moerchuk, V.S. Bortnickiy, A.A. Genkel //Actual aspects of import substitution of foreign drugs by domestic ones from the standpoint of evidence-based medicine. – 2016. - P. 59-66

22. Мустафаев Д.М. Иммуномодулирующая терапия в ЛОР-практике /Д.М.Мустафаев, В.И.Егоров //Медицинский совет. - 2016.- №18. – С. 94-100. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-18-94-100

Mustafaev D.M. Immunomodulatory therapy in ENT practice/ D.M. Mustafaev, V.I.Egorov // Medical advice. - 2016. - No18. – P. 94-100.

23. Оториноларингология: национальное руководство /под ред. В.Т. Пальчуна. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1024 с.

ENT: national guideline/ Palchun V.T.- GEOTAR-Media, 2020. – 1024p.

24. Подходы к терапии острых респираторных инфекций и гриппа при сезонном увеличении заболеваемости/ Нисевич Л.Л., Волков К.С., Алексеева А.А. [и др.] //ВСП– 2015; №1. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-18-94-100

Approaches to the treatment of acute respiratory infections and influenza with a seasonal increase/ Nisevich L.L., Volkov K.S., Alekseeva A.A. [et al.] //VSP – 2015. - No1.

25. Резолюция совета экспертов «Актуализация клинических рекомендаций по острому риносинуситу и адаптация их к EPOS 2020».

Expert council resolution Actualization of clinical guidelines for acute rhinosinusitis and their adaptation for EPOS 2020.

26. Савенкова М.С. Клинический опыт лечения заболеваний дыхательных путей пре-

паратом Гроприносин (инозин пранобекс) в педиатрической практике /М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева, Г.М. Балакирева // Педиатрия. ConsiliumMedicum, - 2018; - №4.– С. 32-36. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180112

Savenkova M.S. Clinical experience in the treatment of respiratory diseases with Groprinosin (inosinpranobex) in pediatric practice/ M.S. Savenkova, A.A. Afanasyeva, G.M. Balakireva // Pediatrics. ConsiliumMedicum, - 2018. - No4.– P. 32-36.

27. Терапия ОРВИ и гриппа иммуномодулирующим препаратом Деринат/ О.Ю. Филатов, О.В. Кашаева, М.А. Гордеева [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2012. - Т2, №4. – С. 30-34.

Immunomodular therapy o fARVI and Fluby the Derinatdrug/ Filatov O.J., Kashaeva O.V., Gordeeva M.A. [et al.] // Archive of Internal Medicine. – 2012. - V2, No4. – P. 30-34.

28. Учайкин В.Ф. К вопросу о расширении показаний применения иммуномодулирующего препарата в лечении и профилактике гриппа и острых респираторных инфекций у детей раннего возраста/ В.Ф.Учайкин //Детские инфекции. – 2017. - Т3, №16. – С. 54-58. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-3-54-58

Uchaikin V.F. On the issue of Expanding the indications of the use of an immunomodulating Drug in the Treatment and Prevention of influenza and acute respiratory infections in Young Children / V.F.Uchaikin //Children's infections. – 2017. - V3, No16. – P. 54-58.

29. Харит С.М. Азоксимерабромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы / С.М. Харит, А.Н. Галустян // Педиатрия. ConsiliumMedicum, - 2017.- №2:- С. 55-61.

Kharif S.M. Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III /S.M. Kharif, A.N. Galustyan //ConsiliumMedicum. Pediatrics – 2017. - No2:- P. 55-61.

30. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020) DOI: 10.4193/rhin19.080

31. Family Medicine Residency/ Fashner J., Ericson K., Werner S. [et al.] //Mishawaka, Indiana// Am Fam Physician. – 2012. - V86. – No2. – P.153-159

32. Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis / Kenealy T., Arroll B. // Cochrane Database Syst Rev. - 2013

33. Pruzinec P.The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia / Pruzinec P., Chirun N., Sveikata A. – 2018.

34. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_6942.htm

35. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru>