

А.А. ГИРИНА¹, А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ², д.м.н., профессор, Е.И. БУРЦЕВА³, И.Д. МАЙКОВА⁴, Н.В. КОРОИД⁴, Е.С. КИРИЛЛОВА², Е.Л. ФЕОДОРИТОВА²

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

² Российская медицинская академия последилового образования, Москва

³ НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского, Москва

⁴ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ГРИППА У ДЕТЕЙ – ПРИНЦИП МИНИМАЛЬНОЙ ДОСТАТОЧНОСТИ

В практике врача-педиатра острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают особое место. Это объясняется целым рядом факторов, среди которых широкое и повсеместное распространение, высокий уровень заболеваемости, нередко тяжелое течение и риск развития осложнений, особенно у детей с отягощенным преморбитом, а также существенный экономический и социальный ущерб [1]. Особо следует отметить, что ОРВИ у детей являются основной причиной обращения за медицинской помощью в амбулаторных условиях, составляя при этом более 90% всех вызовов в период эпидемического подъема заболеваемости [2].

Ключевые слова: дети, ОРВИ, кашель, фенспирид.

A.A. GIRINA¹, A.L. ZAPLATNIKOV², MD, Prof., E.I. BURTSEVA³, I.D. MAIKOVA⁴, N.V. KOROID⁴, E.S. KIRILLOVA², E.L. FEODORITOVA²

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug -Yugra, Khanty-Mansiysk

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the MH RF, Moscow

³ D.I. Ivanovsky Institute of Virology, MH RF, Moscow

⁴ Children's Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva, Moscow Healthcare Department

TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AND INFLUENZA IN CHILDREN: THE MINIMAL SUFFICIENCY PRINCIPLE

Acute respiratory viral infections (ARVI) occupy a special place in pediatric practice. This is due to several factors including high incidence, increased morbidity, frequently severe course and risk of complications especially in children with premorbidities, as well as a significant economic and social burden [1]. It should be specifically noted that ARVI in children is the main reason for seeking medical care on an outpatient basis, accounting for more than 90% of all doctor visits during the epidemic outbreak of the disease [2].

Keywords: children, ARVI, cough, fenspiride.

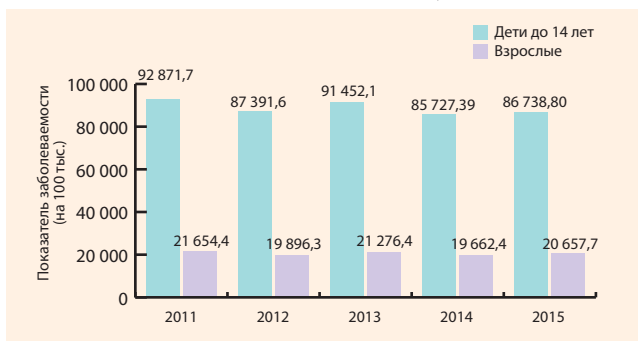
В целом уровень заболеваемости ОРВИ в педиатрической популяции в несколько раз превышает аналогичные показатели взрослых [3]. Так, если у детей в 2011–2015 гг. ежегодно регистрировалось от 85 727 до 92 871 случая ОРВИ на 100 тыс., то у взрослых в этот же период – в 4 и более раза реже, составляя при этом в среднем 20 тыс. эпизодов на 100 тыс. населения в год (рис. 1).

Наиболее высокий уровень заболеваемости ОРВИ отмечается у организованных детей раннего и дошкольного возраста. Это обусловлено повышенной их восприимчивостью к инфекционным агентам, что объясняется целым рядом причин. Среди них особое место занимают особенности иммунитета в этот возрастной период: транзиторная возрастная незрелость, индивидуальный «поздний старт», отсутствие предшествующего «иммунологического опыта», т. к. с большинством возбудителей организм ранее не встречался, и др. Кроме этого, играют значение и такие факторы, как изменение социальных и эпидемиологических условий в связи с началом посещения детского коллектива. Следует также отметить, что высокому уровню инфицированности, широкому и быстрому распространению ОРВИ в детских коллективах способствуют

и особенности самих возбудителей – большое их количество, легкость передачи (воздушно-капельный и контактный пути), а также высокая тропность респираторных вирусов к слизистой дыхательных путей [4–6].

Независимо от этиологии все ОРВИ характеризуются однотипными патогенетическими механизмами и сходными клиническими проявлениями. Однако следует отметить,

Рисунок 1. Заболеваемость ОРВИ у детей и взрослых (Российская Федерация, 2011–2015 гг.)* (количество случаев ОРВИ/100 тыс. населения/год)



что, несмотря на это, имеются и определенные клинические особенности у ОРВИ, вызванных разными возбудителями. Так, преимущественное поражение гортани с развитием стенозирующего ларингита («ложный круп») является типичным признаком для ОРВИ парагриппозной этиологии. Риновирусы и коронавирусы чаще вызывают обычную простуду в виде ринита и назофарингита. Вирусы Коксаки нередко вызывают острые заболевания носоглотки в виде фарингита, герпангины, в то время как подавляющее большинство случаев лихорадки с фарингоконъюнктивитом обусловлено аденовирусной инфекцией. ОРВИ с синдромом бронхиальной обструкции (особенно у детей раннего возраста) наиболее часто вызываются респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом парагриппа [1, 5, 6].

Установлено, что наиболее частыми возбудителями ОРВИ являются риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа, коронавирусы [4–6]. При этом отмечено, что если возбудители ОРВИ негриппозной этиологии активны на протяжении всего календарного года при небольших колебаниях в осенние и весенние месяцы, то для вирусов гриппа четко определена сезонность – появление и активное распространение зимой и ранней весной. Не был исключением и прошедший сезон 2015–2016 гг., характеризовавшийся в России высокой интенсивностью эпидемии гриппа. При этом, по оценке Европейского бюро ВОЗ и Европейского центра по профилактике и контролю заболеваемости, высокая интенсивность эпидемии гриппа в 2015–2016 гг. была отмечена не только в России, но и в Украине, Беларуси, Финляндии, Греции, Ирландии, Норвегии, Польше, Испании и Великобритании [7, 8]. В то же время в США прошедший эпидемический сезон характеризовался низкой активностью [9], однако даже при этом отмечались грипп-ассоциированные летальные исходы, в т. ч. и среди детей (рис. 2) [10]. При этом практически во всех регионах Северного полушария доминировал вирус гриппа A(H1N1)pdm09.

В Российской Федерации эпидемия гриппа в 2015–2016 гг., по данным Центра экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», характеризовалась более ранним началом, большей вовлеченностью детей 3–6 лет, а также резким подъемом заболеваемости в первые недели 2016 г. с регистрацией летальных случаев. При этом пиковые показатели заболеваемости и госпитализации в конце января – начале февраля 2016 г. были на уровнях показателей первой волны пандемии (ноябрь 2009 г.). К особенностям эпидемического сезона 2015–2016 гг. относится также высокая активность вируса гриппа A(H1N1)pdm09 и его доминирующая роль в структуре циркулирующих вирусов гриппа.

Анализ результатов изучения этиологии ОРВИ в текущем эпидсезоне в России, проведенном в ЦЭЭГ на основании исследования 14 071 образцов, отобранных у пациентов с тяжелым течением заболевания в период с 40 нед. 2015 г. по 19 нед. 2016 г., показал, что частота положительных проб на грипп составила 22%. При этом в 93,0% выявляли вирусы гриппа А, среди которых в подавляющем большинстве случаев (92%) имели место вирусы гриппа

Рисунок 2. Грипп-ассоциированные летальные исходы у детей (посезонное распределение, США, 2009–2016)



A(H1N1)pdm09. В структуре ОРВИ негриппозной этиологии преобладали вирусы парагриппа, удельный вес которых составил 19,1%. Остальные респираторные вирусы в период эпидемии гриппа встречались значительно реже.

Особое внимание было уделено анализу данных этиологической расшифровки летальных случаев гриппа. Так, результаты ПЦР-исследования аутопсийного материала от 87 умерших от гриппа и 5 прижизненных носоглоточных смывов от пациентов, у которых в дальнейшем также имел место летальный исход, свидетельствовали о том, что в 75% случаев выявляли РНК вируса гриппа A(H1N1)pdm09.

При изучении антигенных особенностей 366 штаммов вируса гриппа, выделенных в период с декабря 2015 г. по апрель 2016 г. от больных с тяжелыми формами заболевания, в 79,0% выявляли вируса гриппа A(H1N1), которые соответствовали вакцинному штамму А/Калифорния/07/09(H1N1)pdm09. Генетический анализ эпидемических штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, проведенный совместно с сотрудниками ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России и зарубежными коллегами, показал, что в популяции этого вируса появились два новых субклайда в клайде 6В (6В1 и 6В2). Для этого субклайда были отмечены характерные замены в антигенном сайте гемагглютинина Sa, расположенного на глобуле белка, рядом с рецептор-связывающим сайтом, – S84N, S162N, K163Q и I216N. С заменой S162N связывают возникновение нового потенциального сайта гликозилирования, который позволяет вирусу «ускользнуть» от специфических антител после вакцинации или ранее перенесенной инфекции. У двух штаммов, выделенных из аутопсийного материала, были выявлены мутации в рецептор-связывающем сайте гемагглютинина (в позиции 222: D222Y и D222N), с которыми связывают большую тропность вируса к эпителиальным клеткам нижних отделов респираторного тракта и развитие тяжелой гриппозной пневмонии. Кроме этого, у 3 штаммов вирусов гриппа A(H1N1) были выявлены мутации D2E и E125D в белке NS1. При этом установлено, что мутация E125D способна контролировать экспрессию генов, выключая транспорт мРНК клеток хозяина, а также противодействует антивирусному эффекту интерферона и других интерлейкинов, индуцирует апоптоз [11].

23 штамма вируса гриппа A(H3N2) были типированы как А/Гонконг/5738/2014 и имели пониженное взаимодействие с сывороткой к вакцинному штамму А/Швейцария/

9715293/2013. 53 штамма вируса гриппа В были родственны В/Брисбен/60/2008 (входил в состав четырехвалентных вакцин) и реагировали с эталонной сывороткой до 1/2 и 1/8 гомологичного титра соответственно; только 1 штамм вируса гриппа В был родственен В/Массачусетс/02/2012 (вакцинный), который реагировал с эталонной сывороткой до 1/2 гомологичного титра.

Выявленные штаммы вируса гриппа были высокочувствительными к препаратам с антинейраминидазной активностью (озельтамивир, занамивир) и резистентны к препаратам адамантанового ряда (римантадин и аналоги), что согласуется с данными европейских и американских исследователей [7–10].

В основе рациональной терапии гриппа и других ОРВИ лежит принцип минимальной достаточности. При этом лечение должно быть индивидуальным, учитывающим возраст, преморбидное состояние и клинические особенности заболевания. В комплекс лечебных мероприятий у ребенка с ОРВИ обязательно должны входить адекватный уход и рациональное питание. Необходимость медикаментозной терапии определяется тяжестью состояния ребенка, наличием факторов риска и выраженностью клинических проявлений. Так, в случаях легкого течения ОРВИ у ребенка, не имеющего отягчающих преморбидных факторов, медикаментозная терапия, как правило, вообще не проводится или ограничена ситуационным применением симптоматических лекарственных средств. Назначение этиотропной, патогенетической и комплексной симптоматической терапии при лечении гриппа и ОРВИ может быть оправданно при тяжелом течении заболевания и детям из групп риска [1, 5, 6, 12–16].

Возможности специфической этиотропной терапии ОРВИ ограничены и представлены только препаратами противогриппозного действия. Интерфероны и их индукторы, широко используемые в педиатрии, относятся к неспецифическим противовирусным лекарственным средствам [1, 6, 11, 16]. Препараты адамантана (римантадин и их аналоги), учитывая высокую резистентность к ним вирусов гриппа, не должны использоваться при гриппозной инфекции. Основными этиотропными лекарственными средствами при гриппе на современном этапе являются ингибиторы вирусной нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), обладающие высокой эффективностью против всех актуальных штаммов вируса гриппа А и В [8–10]. Особо следует подчеркнуть, что осельтамивир и занамивир являются специфическими противогриппозными препаратами и не действуют на возбудителей ОРВИ другой этиологии [16]. В связи с этим показаниями для их назначения являются только случаи установленной гриппозной этиологии заболевания. В некоторых случаях, в условиях эпидемического подъема заболеваемости, ингибиторы вирусной нейраминидазы могут быть назначены эмпирически при наличии типичной клиники гриппа у ребенка из группы риска.

Интерфероны и их индукторы являются неспецифическими противовирусными лекарственными средствами широкого спектра действия [16]. Выбор противовирусных препаратов данной группы при лечении ОРВИ у детей определяется не только эффективностью и безопасностью,

но и возрастом ребенка. Так, у детей раннего возраста официально разрешены лишь препараты интерферона (природные и рекомбинантные) и те индукторы эндогенного интерферона, в основе фармакодинамики которых лежит феномен релизинг-активности. Синтетические же индукторы интерферона имеют определенные возрастные ограничения. Так, умифеновир разрешен к применению у детей только после достижения 3 лет, меглумина акридонат – с 4 лет, а тилорон – с 7 лет. Особо следует отметить, что терапевтический эффект противовирусных препаратов, независимо от механизма действия, может быть достигнут только при их своевременном назначении с первых часов заболевания [1, 12–16].

Для купирования наиболее частых симптомов ОРВИ (лихорадка, кашель, насморк) используются симптоматические лекарственные средства – антипиретики, деконгестанты, а также антитуссивные, отхаркивающие и муколитические препараты.

Лихорадка является одним из общих симптомов ОРВИ. Повышение температуры тела при инфекционном воспалении является защитно-приспособительной реакцией организма. При этом перестройка процессов терморегуляции способствует активизации врожденных и приобретенных иммунных реакций и направлена в конечном счете на санацию организма от инфекционных возбудителей. Поэтому повышение температуры тела в пределах 38–39 °С при хорошем самочувствии ребенка, не имеющего преморбидных факторов риска, не требует проведения жаропонижающей терапии. При этом можно ограничиться физическими методами охлаждения. В то же время у детей из группы риска по развитию осложнений (возраст до 2 мес., тяжелые заболевания органов дыхания, кровообращения, ЦНС, метаболические нарушения, фебрильные судороги в анамнезе) оправданно назначение антипиретиков даже при невысоком – в пределах 38 °С – подъеме температуры тела. В тех случаях, когда у ребенка на фоне лихорадки, независимо от степени повышения температуры тела, отмечается ухудшение состояния, имеются озноб, миалгии, плохое самочувствие, бледные и сухие кожные покровы, холодные дистальные отделы конечностей и другие клинические проявления нарушения микроциркуляции, антипиретики, наряду с другими способами терапии токсикоза, должны быть назначены незамедлительно [1, 12–15].

Вопрос о выборе конкретного антипиретика и способе его введения должен решаться с учетом клинических проявлений и индивидуальных особенности ребенка. Препаратами выбора у детей при этом являются ацетаминофен (парацетамол) и ибупрофен. Ацетилсалициловая кислота и ее производные в настоящее время при ОРВИ и гриппе у детей не разрешены из-за высокого риска развития синдрома Рейе, а производные метамизола (анальгин и др.) должны быть использованы только в тех случаях, когда необходимо парентеральное введение антипиретика [1, 12–15].

Для купирования насморка и заложенности в носу при ОРВИ у детей до 12 лет разрешены только местные деконгестанты. В основе механизма их действия – активация

альфа-адренорецепторов сосудов слизистой носа, что сопровождается сосудосуживающим эффектом. В результате уменьшаются отек, ринорея и улучшается носовое дыхание. Топические деконгестанты, которые наиболее часто используются в педиатрической практике, представлены производными имидазолина (оксиметазолин, ксилометазолин и др.) и бензолметанола (фенилэфрин) [1, 11, 16]. Оптимальная продолжительность курсового применения деконгестантов не должна превышать 3–5 дней. Современные назальные деконгестанты при строгом соблюдении официальных рекомендаций, как правило, хорошо переносятся и характеризуются высоким профилем безопасности. В то же время следует помнить, что при нарушении режима дозирования могут развиваться не только местные (медикаментозный ринит, атрофия слизистой носа), но и системные (тахикардия, сердечная аритмия, повышение АД, беспокойство, нарушение сна, а в крайне тяжелых случаях – гипотермия и угнетение ЦНС вплоть до комы) нежелательные эффекты [16].

Кашель – один из частых, а в ряде случаев и ведущих симптомов ОРВИ. Все лекарственные средства «от кашля», в зависимости от механизма действия, представлены противокашлевыми, муколитическими и отхаркивающими препаратами [16]. Выбор терапии, направленной на купирование кашля, должен быть строго дифференцированным. В тех клинических ситуациях, когда заболевание сопровождается непродуктивным, частым, болезненным кашлем, показаны противокашлевые препараты (либо центрального действия – бутамират, окселадин, глауцин, декстрометорфан; или периферического – преноксдиазин, леводропропизин). Если же кашель сопровождающегося вязкой, трудноотделяемой мокротой, препаратами выбора являются муколитические (ацетилцистеин, бромгексин, амброксол, карбоцистеин) или отхаркивающие (гвайфенезин, различные фитопрепараты) лекарственные средства [1, 12–16].

Следует отметить, что с появлением в арсенале врачей-педиатров препарата фенспирид появилась возможность патогенетической терапии ОРВИ, при которой кашель и другие проявления заболевания (отек, гиперемия и боль в горле, заложенность носа) купируются достоверно быстрее [17–28]. В настоящее время на российском рынке зарегистрированы несколько препаратов фенспирида, среди них – Сиресп (Medana Pharma, Польша). Проведенные исследования свидетельствуют о том, что Сиресп по биоэквивалентности полностью соответствует оригинальному препарату и в отличие от него не содержит в своем составе мед, растительные экстракты, что способствует снижению аллергической нагрузки на детский организм, а также не содержит спирта, что улучшает профиль безопасности препарата. Сиресп зарегистрирован и успешно реализуется в 12 странах мира. В Польше с 2011 г. Оказалось, что фенспирид обладает противовоспалительной активностью, за счет которой и достигается положительный клинический эффект. При этом по механизму действия фенспирид существенно отличается от таких классических противовоспалительных препаратов, как глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные средства, что определяет отсутствие у фенспири-



Reg. № ЛП-002683 от 29.10.2014

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Уменьшает воспаление на всех уровнях респираторного тракта¹

Предупреждает развитие бронхообструкции²

Сокращает сроки заболевания на 2-3 дня³

Сиресп В ЛЕГКИХ ЧИСТО

1 Визель А.А., Визель И.Ю., Пронина И.Ю. Противовоспалительный препарат фенспирид // Пульмонология. – 2007. – №2. – С. 80-88. 2 Зайцева О.В., Степанова И.Г., Рубцова Т.П. Эффективность фенспирида гидрохлорида в терапии обструктивного бронхита у детей с острыми респираторными заболеваниями // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Вып. 5. – Т. 3. – С. 30-35. По результатам исследования клинической эффективности отсутствие физических признаков бронхиальной обструкции у 87,7% детей, принимающих фенспирид. 3 Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – №5.

АО «АКРИХИН», 142 450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29, ТЕЛ./ФАКС (495) 702-95-03

да осложнений, побочных и нежелательных эффектов, присущих классическим противовоспалительным лекарственным средствам [17–21].

Фенспирид ингибирует поступление в клетку кальция, что приводит к уменьшению активности фосфолипазы А₂. Как следствие, блокируется избыточное разрушение мембранных фосфолипидов. В связи с этим уменьшается образование арахидиновой кислоты – основного источника биологически активных провоспалительных веществ (простагландины, лейкотриены). Благодаря нормализации метаболизма арахидиновой кислоты уменьшается синтез простагландинов и лейкотриенов в очаге поражения. Учитывая, что фенспирид обладает тропизмом к респираторной системе, его противовоспалительный эффект (уменьшение полнокровия, отека и экссудации, нормализация состава секрета и др.) максимально выражен при воспалении органов дыхания. Клинически это проявляется более быстрым купированием кашля, насморка, заложенности носа, гиперемии и боли в горле, экссудации в параназальных синусах и полости среднего уха [23–30].

Кроме этого, было установлено, что фенспирид блокирует Н₁-гистаминовые рецепторы и α₁-адренорецепторы, благодаря чему достигается бронхолитический эффект. Указывается также, что бронхолитический эффект препарата потенцируется благодаря специфической

ингибции фосфодиэстеразы. Отмечено также ингибирующее влияние фенспирида на синтез свободных радикалов – образование перекиси водорода уменьшается на 30%, а малоновый диальдегид – на 43% [18–20, 24].

Особенности фармакодинамики фенспирида определяют его клиническую эффективность при острых респираторных инфекциях, которая была продемонстрирована как у взрослых, так и у детей [22, 23, 25–28]. При этом было отмечено позитивное влияние на течение таких нозологических форм ОРВИ, как острый ринит, острый назофарингит, острый простой бронхит и острый обструктивный бронхит. Кроме этого, установлен клинический эффект фенспирида при использовании препарата для лечения рецидивирующих синусита, среднего отита, бронхита (в т. ч. обструктивного), обострения, которое развилось на фоне ОРВИ. Особо следует подчеркнуть высокий профиль безопасности и хорошую переносимость препарата при использовании его в строгом соответствии с официальными рекомендациями [22–30].

В заключение считаем целесообразным еще раз подчеркнуть, что, несмотря на имеющиеся эффективные и безопасные лекарственные средства для лечения гриппа и других ОРВИ у детей, терапия должна строиться на принципах минимальной достаточности с обязательным учетом индивидуальных особенностей ребенка и течения заболевания в каждом конкретном случае.



ЛИТЕРАТУРА

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002, 69 с.
2. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М., 2008, 58 с.
3. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1). Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ (2011–2015 гг.) [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.rospotrebнадzor.ru/activities/statistical-materials/> (Дата обращения: 20.06.2016).
4. Медицинская вирусология. Под ред. Д.К.Львова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008, 656 с.
5. Red Book: 2012 / Ed. L.K.Pickering/ Report of the Committee on Infection Diseases. 29th: American Academy of Pediatrics, 2012.
6. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: Гэотар Медиа, 2013, 688 с.
7. A(H1N1)pdm09 dominant influenza strain in Europe: mid-season risk assessment./ European Centre for Disease Prevention and Control. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=1354#sthash.JSOphjFw.dpuf (Дата обращения: 20.06.2016).
8. Extent and type of influenza activity worldwide, September 2015 - to early February 2016 / WHO, 25 February 2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201602_influenzaactivitytable.pdf (Дата обращения: 20.06.2016).
9. Davlin SL, Blanton L, Kniss K et al. Influenza Activity - United States, 2015–16 Season and Composition of the 2016–17 Influenza Vaccine MMWR 2016, June 10, 65(22): 5670575. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6522a3.htm> (Дата обращения: 20.06.2016).
10. Influenza-associated pediatric mortality. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report, 11.06.2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/> (Дата обращения: 20.06.2016).
11. Komissarov A, Fadeev A, Petrov S, Sergeeva M, Sintsova K, Egorova A et al. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint-Petersburg (Russian Federation). Influenza Other Respir. Viruses. 2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12389>. (Дата обращения: 20.06.2016).
12. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Принципы лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей в амбулаторных условиях. *Consilium. Педиатрия*, 2010, 3: 40-46.
13. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях средней степени тяжести [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6136-standart-ot-30-yanvara-2013-g, свободный> (Дата обращения: 20.06.2016).
14. Нисевич Л.Л., Волков К.С., Алексеева А.А. и др. Подходы к терапии острых респираторных инфекций и гриппа при сезонном увеличении заболеваемости. *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 14(1): 40–45.
15. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит) [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoj-pomoschi-detyam-s-orv>, свободный (Дата обращения: 20.06.2016).
16. Государственный реестр лекарственных средств РФ [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Дата обращения: 20.06.2016).
17. De Labarthe B, Gosset X, Dourmap C et al. Activity and safety of fenpiridone in bronchial hyperexudation. *Sem. Hop.*, 1979, 55(33–34): 1549–1552.
18. Evard Y, Kato G et al. Fenpiridone and inflammation in experimental pharmacology. *Eur. Resp. Rev.*, 1991, 1(Rev.2): 93–100.
19. Girard B, Naline E, Crambes O et al. Pre-and post-junctional inhibitory effects of fenpiridone on guinea-pig bronchi. *Eur Resp J.*, 1997, 10(5): 1015–1020.
20. Lima MCR, Hatmi M, Martins MA et al. Mediators of inflammation and antagonism of experimental pleurisy in the rat by fenpiridone. *Rhinology*, 1988, 4(suppl): 87–95.
21. Olivieri D, Del Donno M. Efficacy of fenpiridone on mucociliary transport. Double-blind with placebo trial. *Bull Eur Physiopatol Respir.*, 1987, 23(suppl.12).
22. Volkova LI, Budkova AA, Filonova NN et al. Efficacy of supplemental antiinflammatory therapy with fenpiridone in chronic obstructive and nonobstructive bronchitis. *Clin Drug Investig.*, 2005, 25(4): 257–264.
23. Дворецкий Л.И., Полевщиков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «ЭСКУЛАГ». *Consilium medicu*, 2006, 10: 3–7.
24. Визель А.А., Визель И.Ю., Пронина И.Ю. Противовоспалительный препарат фенспирид. *Ппульмонология*, 2007, 2: 80–88.
25. Ильенкова Н.А., Алексеева О.В., Чукунов В.В. Анализ маркеров воспаления у детей с острым бронхитом на фоне лечения фенспиридом. *Вопросы современной педиатрии*, 2007, 6(6): 49–53.
26. Самсыгина Г.А. Противовоспалительная терапия острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия*, 2011, 90(1): 13–19.
27. Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. *Педиатрия*, 2012, 5: 67–73.
28. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В. Противовоспалительная терапия респираторных заболеваний фенспиридом. *РМЖ*, 2015, 4: 200.
29. Cuneant G. Efficacy of Pneumorel 80 mg (fenpiridone) in the treatment of chronic sinusitis. Double-blind, placebo-controlled study. *Rhinology*, 1988, suppl. 4: 21–29.
30. Свиштушкин В.М. и др. Воспалительные заболевания дыхательных путей: механизм возникновения и возможности регулирования. XVI съезд отоларингологов РФ. Тез. докладов. М., 2001. С. 22.