

Е.И. Саливончик

**ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ
ДЛЯ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ**

**Глава 1. ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ
ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И COVID-19:
ВЗГЛЯД ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА**

Гомель, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1. Этиология острых респираторных инфекций.....	5
2. Патогенез острых респираторных инфекций и COVID-19.....	5
3. Основные клинические проявления острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей.....	6
3.1 Острый риносинусит.....	6
3.2 Острый фарингит.....	8
4. Аносмия.....	9
4.1 Аносмия при COVID-19.....	9
4.2 Патофизиология аносмии при COVID-19.....	10
4.3 Аносмия при острой респираторной вирусной инфекции.....	12
5. Дифференциальный диагноз острых респираторных инфекций и COVID-19.....	12
6. Лечение острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей.....	13
6.1 Этиологическое лечение.....	13
6.1.1 Противовирусные препараты, используемые в лечении острых респираторных инфекций.....	13
6.1.2 Рациональная антибактериальная терапия при острых респираторных инфекция верхних дыхательных путей.....	15
6.2 Патогенетическое и симптоматическое лечение острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей.....	18
6.2.1 Дезинтоксикационная терапия.....	18
6.2.2 Купирование лихорадки.....	18
6.2.3 Комплексное лечение острого риносинусита.....	18
6.2.4 Комплексное лечение острого фарингита.....	24
6.2.5 Лечение аносмии при COVID-19.....	29
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	32
ЛИТЕРАТУРА.....	33

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	– антибактериальная терапия
АГП	– антигистаминные препараты
АПФ ₂	– ангиотензинпревращающий фермент II типа
БА	– бронхиальная астма
БАК	– биохимический анализ крови
БГСА	– β – гемолитический стрептококк группы А
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ВДП	– верхние дыхательные пути
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ГКС	– глюкокортикостероиды
ИИ	– индукторы интерферона
ИнГК	– интраназальные глюкокортикоиды
ИФН	– интерферон
ИФН α 2b	– рекомбинантный интерферон альфа 2b
КЖ	– качество жизни
ЛП	– лекарственный препарат
МНО	– международное нормализованное отношение
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НМ	– небная миндалина
ОАК	– общий анализ крови
ОБРС	– острый бактериальный риносинусит
ОНП	– околоносовая пазуха
ОРИ	– острая респираторная инфекция
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОРС	– острый риносинусит
ОТФ	– острый тонзиллофарингит

ОФ	– острый фарингит
ПТА	– паратонзиллярный абсцесс
ПТ	– паратонзиллит
СД	– сахарный диабет
СЗ	– сопряженные заболевания
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ТАФ	– токсико-аллергическая форма
ТСП ₂	– клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2
ТЭ	– тонзиллэктомия
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь почек
ХДТ	– хронический декомпенсированный тонзиллит
ХТ	– хронический тонзиллит
ЦНС	– центральная нервная система
ЧА	– частые ангины
IL-1	– интерлейкин 1
IL-6	– интерлейкин 6
TNF α	– фактор некроза опухоли α

ВВЕДЕНИЕ

Острыми респираторными заболеваниями ежегодно в мире болеет около 100 миллионов человек, что составляет от 5 до 30% населения земного шара. По данным ВОЗ, на долю острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) приходится около 90-95% случаев всех инфекционных заболеваний. В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 простуд в течение года, а ребенок болеет от 6 до 9 раз [1-3].

Сегодня пациенты с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) – основная когорта пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений, поэтому одной из главных задач врача первичного звена является снижение заболеваемости ОРИ и уменьшение сроков временной нетрудоспособности, а это может быть достигнуто лишь при своевременном выявлении и, главное, при оптимальном лечении этой категории пациентов.

1. Этиология ОРИ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) – полиэтиологичная группа инфекционных заболеваний, сопровождающихся поражением дыхательных путей и характеризующихся симптомами интоксикации на фоне катаральных явлений в виде кашля, насморка и гиперемии слизистых оболочек [4].

Известно, что около 90% ОРИ являются по своей этиологии вирусными, 10% – бактериальными, из которых около 23% вызвано сочетанием вирусов и бактерий (например, обусловлено бактериальным инфицированием на фоне ОРВИ, у пациента с ОРВИ носительством золотистого стафилококка или хроническими инфекциями, обусловленными β – гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) и т. д.). К ОРВИ относят грипп, парагрипп, инфекции, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, рино-, адено- и коронавирусные инфекции, которые имеют единый механизм передачи возбудителей и сходные клинические проявления инфекционного процесса [4-5].

2. Патогенез ОРИ

Патогенез ОРИ давно известен и представляет собой последовательную стадию различных реакций: адгезию и внедрение возбудителя в клетки эпителия дыхательных путей с его последующей репродукцией, формирование интоксикационного синдрома и токсико-аллергических реакций, развитие воспалительного процесса в дыхательной системе, обратное развитие инфекционного процесса и формирование иммунитета [6-8].

Вирусная инфекция COVID-19, которой ВОЗ присвоил категорию пандемии, вызывается представителем группы коронавирусов, которые, в

свою очередь, относятся к семейству сезонных ОРВИ. Однако, вирус SARS-CoV-2 внес свои коррективы в патогенез развития инфекции COVID-19.

Предполагается два пути попадания вируса в клетку: через рецептор к ангиотензин превращающему ферменту II типа (АПФ₂/ACE₂) или трансмембранный гликопротеин CD147 [9].

Основные механизмы патогенеза COVID-19 включают прямое повреждение клеток вирусом; нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как следствие подавления АПФ₂ после взаимодействия с вирусом, что приводит к снижению расщепления ангиотензина I и ангиотензина II; повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление; нарушение регуляции иммунного ответа и гипервоспаление, вызванное ингибированием передачи сигналов интерферона, лимфодеплецией Т-лимфоцитов и выработкой провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α). Степень вклада каждого из перечисленных механизмов в патогенез COVID-19 до конца не установлена. Некоторые из этих процессов могут быть уникальными для COVID-19 [9-19].

Понимание отдельных аспектов патогенеза COVID-19 позволяет лучше понять особенности клинических проявлений заболевания. Таким образом, COVID-19 начинается как ОРВИ, поражающая верхние и нижние дыхательные пути, а в последующем, после оседания вируса на рецепторы АПФ₂ сосудов, вызывает поражение органов мишеней: легких, почек, головного мозга, желудочно-кишечного тракта и др., что проявляется развитием полиорганной недостаточности, ведущей к фатальным исходам, особенно у пациентов с коморбидной патологией.

3. Основные клинические проявления острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей

Клиническая симптоматика ОРИ проявляется наличием инфекционного (или инфекционно-аллергического) воспаления слизистых оболочек преимущественно верхних дыхательных путей (нос и околоносовые пазухи, глотка, гортань). Клиника любой ОРИ идентична: заложенность носа, насморк, боль и першение в горле, сухой, а затем влажный кашель, повышение температуры тела, общая интоксикация [3, 4, 20].

Безусловно, для всех ОРИ верхних дыхательных путей (ВДП) наиболее часто характерны такие клинические проявления в сочетании с общим интоксикационным синдромом как риносинусит и фарингит [8].

3.1 Острый риносинусит (J00 и J01)

Одним из основных и значимых проявлений ОРВИ является ринит, который определяют как воспаление слизистой оболочки полости носа, характеризующееся такими симптомами, как заложенность носа, ринорея, чихание, зуд в носу [21, 22].

Однако воспалительные изменения слизистой оболочки полости носа могут сопровождаться в той или иной степени выраженными воспалительными изменениями со стороны слизистой оболочки околоносовых пазух. В связи с этим международные согласительные документы предлагают использовать на современном этапе термин «риносинусит» [23, 24, 25].

Под острым риносинуситом (ОРС) понимают воспалительное заболевание слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП) и полости носа, характеризующееся внезапным развитием симптомов продолжительностью не более 12 недель. Обычно патологический процесс разрешается в течение не более чем 4 недель спонтанно или на фоне консервативного лечения в зависимости от тяжести болезни [23, 24].

ОРС обычно характеризуется следующими типичными симптомами в различных комбинациях: затруднение носового дыхания (заложенность носа); прозрачные (непрозрачные) окрашенные выделения из носа; головная и (или) лицевая боль (боль в проекции ОНП, ощущение давления, распирающая); реже – снижение или потеря обоняния [23, 24, 25].

По этиологическому фактору и особенностям течения выделяются следующие формы ОРС: вирусный, поствирусный (затянувшийся), бактериальный.

Вирусный ОРС – воспалительный процесс в полости носа и ОНП инициирован одним из респираторных вирусов, протекает без характерного для бактериального воспаления повышения референтных значений скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). В большинстве случаев вирусный ОРС протекает в рамках ОРВИ и является одним из ее проявлений.

Поствирусный (затянувшийся) ОРС является этапом формирования вируснобактериальных ассоциаций с длительным сохранением типичных симптомов заболевания от 4 до 12 недель.

Бактериальный ОРС характеризуется непрозрачными окрашенными выделениями из носа, головной или лицевой болью либо первоначально тяжелым течением с фебрильной лихорадкой [25].

Основными критериями диагностики бактериального ОРС (при наличии трех и более симптомов) являются: продолжительность заболевания более 7–10 дней или усиление симптомов после видимого улучшения (двухволновое течение); интенсивность симптомов (в частности, болей в проекции ОНП и в

зубах верхней челюсти) >7 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); гнойные выделения в полости носа при передней риноскопии, определение гнойного отделяемого в области выводных отверстий пораженных ОНП; повышение уровней СОЭ и СРБ; температура тела >38°C.

При бактериальном ОРС воспалительный процесс может локализоваться в верхнечелюстной (верхнечелюстной синусит), клиновидной (сфеноидит), лобной (фронтит) пазухах и в ячейках решетчатой кости (этмоидит). Возможно как изолированное поражение одной ОНП, так и одновременное поражение нескольких ОНП (полисинусит): вовлечение в воспалительный процесс всех ОНП с одной стороны (гемисинусит) или одновременное двустороннее поражение всех ОНП (пансинусит) [25].

К обязательным диагностическим исследованиям относят сбор анамнеза и жалоб; оценку тяжести течения заболевания по ВАШ; переднюю и заднюю риноскопию [25].

Обзорная рентгенография ОНП не выполняется при вирусном (затянувшемся), а также при нетяжелом неосложненном бактериальном ОРС [25].

Лабораторные исследования при диагностике вирусного и затянувшегося (поствирусного) ОРС также не назначаются [25].

3.2 Острый фарингит (J02)

Острый фарингит представляет собой воспаление слизистой оболочки задней стенки глотки. Острый катаральный фарингит при ОРВИ – самая распространенная форма острого воспаления слизистой оболочки глотки [8, 26].

Около 7 млн. пациентов ежегодно обращаются за медицинской помощью по поводу данного заболевания.

Першение в горле, незначительная боль в глотке, усиливающаяся при проглатывании слюны, но не пищи, – так называемый «пустой глоток», при удовлетворительном общем состоянии и субфебрильной температуре тела – это основные клинические симптомы, на которые следует обратить внимание, чтобы заподозрить у пациента острый фарингит [4, 8].

При фарингоскопии определяется гиперемия, отек и инфильтрация задней стенки глотки, которая может распространяться на боковые валики глотки, задние дужки небных миндалин и язычок мягкого неба. Также необходимо обратить внимание на наличие увеличенных и болезненных передне-верхних шейных лимфатических узлов [4, 8].

Учитывая, что при остром фарингите воспаление слизистой оболочки редко ограничивается, например, задней стенкой глотки, и практически всегда распространяется на небные дужки и поверхность небных миндалин, для обозначения этого состояния часто используется термин «тонзиллофарингит»,

хотя в современной литературе такие состояния нередко расцениваются как «фарингит» (streptococcal pharyngitis). Однако, термин «острый тонзиллофарингит» (ОТФ), по всей вероятности, более точно отражает распространенность воспалительных изменений в глотке [27].

4. Аносмия

4.1 Аносмия при COVID-19

Аносмия, чаще как временная потеря обоняния, является основным неврологическим симптомом и одним из самых ранних и наиболее часто встречающихся симптомов COVID-19. Если в начале пандемии данный клинический симптом наблюдался лишь у 5% заболевших новой коронавирусной инфекцией, то позже был зафиксирован у 11,7% пациентов, а к концу 2020 года появились цифры, указывающие на 68% и более [28-43].

На сегодняшний день аносмия является одним из диагностических критериев, позволяющих заподозрить у пациента COVID-19. Если у заболевшего развилось нарушение обоняния, то вероятность того, что это новая коронавирусная инфекция, а не другая ОРВИ в 10 раз выше, чем наоборот [42].

Вероятность COVID-19 выше, если параллельно еще появляется и нарушение восприятия вкуса – дисгевзия. Аносмия и дисгевзия – два распространенных клинических симптома COVID-19, которые могут быть отнесены к списку критериев, используемых для скрининга на возможную новую коронавирусную инфекцию [30, 31, 36, 39-43].

Нарушение обоняния, как правило, появляется в среднем к 3 – 4 дню заболевания и может быть важным предиктором клинического исхода. Если у пациента развивается данный симптом, то можно предположить, сколько дней уже длится заболевание, и сколько еще есть дней впереди, чтобы ожидать более серьезных последствий. Аносмия может быть как единственным клиническим симптомом COVID-19, так и предшествовать другим его клиническим проявлениям, даже в случае легкого течения заболевания [30, 31, 36, 43].

Известно, что аносмия в два раза чаще наблюдается у пациентов с более легкой формой заболевания [36, 39-43].

Однако тяжесть потери обоняния коррелирует и с тем, насколько серьезными будут другие симптомы COVID-19. Если аносмия довольно тяжелая и длительная, сопровождается другими неврологическими симптомами (головная боль, головокружение, бессонница, сонливость), то следует обратить внимание на длительность и течение одышки, лихорадки и кашля, как других более серьезных клинических проявлений COVID-19.

В отличие от других острых вирусных дизосмий, потеря обоняния, связанная с COVID-19, редко сопровождается выраженной заложенностью носа [35, 38].

Таким образом, внезапная, изолированная потеря обоняния при отсутствии других воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (аллергический ринит, хронический риносинусит, полипоз носа) должна быть сигналом для пациентов и специалистов амбулаторно-поликлинического звена о потенциальном поражении COVID-19 [30, 34, 44, 45].

4.2 Патопфизиология anosмии при COVID-19

SARS-CoV-2 передается, главным образом, через прямое или косвенное воздействие на дыхательные пути. Повышенная тропность вируса к тканям дыхательных путей объясняется высокой экспрессией АПФ₂ в большинстве клеток респираторной системы. Однако эпителиальные клетки полости носа обладают самой высокой экспрессией АПФ₂ среди клеток всей дыхательной системы [39, 46-54].

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие АПФ₂ – бокаловидные клетки эпителия слизистой носа и клетки обонятельного анализатора. В результате международных исследований выяснилось, что белки АПФ₂, необходимые вирусу для проникновения в клетки обнаружены не на обонятельных нейронах, а на sustentakuлярных клетках, которые поддерживают эти нейроны. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП₂) способствует связыванию вируса с АПФ₂, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку.

SARS-CoV-2 проникает через слизистый эпителий носа, аксоны, ситовидную пластинку решетчатой кости, обонятельные луковицы и может поражать центральную нервную систему. Развивается воспалительный процесс, управляемый множеством клеток и медиаторов, таких как IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 и TNF α и т. д. [55].

Если вирус вызывает серьезные воспалительные процессы, то могут быть повреждены не только поддерживающие клетки, но и обонятельные нейроны. При этом восстановление обоняния может проходить очень медленно, так как требуется длительное время для регенерации пораженных нейронов.

Потеря обоняния у пациентов с COVID-19 чаще развивается без ринологических симптомов [30].

Так, результаты исследований у пациентов с COVID-19, страдающих дизосмией, указали на повышенные уровни провоспалительного цитокина TNF- α в обонятельном эпителии. Это предполагает, что прямое воспаление

обонятельного эпителия может играть роль в острой потере обоняния, описанной у многих пациентов с COVID-19 [56].

Другие же авторы, не обнаружив никаких признаков воспалительной инфильтрации, предположили, что гибель нейронов происходит из-за урагана цитокинов, в частности IL-6, вырабатываемых нейронами при стимуляции вирусного N-спайка [57].

Возможно, эти патогенетические особенности являются основными в механизме возникновения anosмии пациентов с COVID-19.

Однако, обонятельные расстройства могут быть обусловлены и влиянием системного гипервоспаления на гематоэнцефалический барьер и сосуды мозга [58-59].

Таким образом, можно предположить следующие механизмы COVID-поражения обоняния:

Первый – вирус проникает через слизистый эпителий полости носа и вызывает в нем воспалительную реакцию. При этом развивается заложенность носа, появляются выделения из носа – развивается клиника острого ринита/ринофарингита. И, как следствие, происходит поражение обонятельного нейроэпителия [18, 54, 60].

Развиваются кондуктивная (редко) или кондуктивно-перцептивная форма anosмии.

Второй – первичное поражение вирусом, проникающим через обонятельный нерв, центральной нервной системы (включая глубокое поражение головного мозга), то есть, прямой токсический эффект вируса на клетки нервной системы – нейроны и глиальные клетки. Развивается перцептивная форма (чаще нейросенсорное нарушение). Это может объяснять изменения восприятия запаха у большинства пациентов с COVID-19 [18, 30, 54, 60].

Третий – развивается перцептивная форма (центральное нарушение), обусловленная как влиянием системного гипервоспаления на гематоэнцефалический барьер и сосуды мозга, так и возможным поражением центральной нервной системы (ЦНС) вирусом, проникшим через обонятельный нерв [39, 58, 59, 61].

Скорее всего, возможен и комбинированный вариант возникновения anosмии [61-64].

Восприятие запахов у болеющих COVID-19 может быстро восстановиться самопроизвольно. Так, примерно в 90% случаев способность к ощущению запахов восстанавливается в течение 2-4 недель вместе с исчезновением других симптомов COVID-19 [65].

В то же время некоторые пациенты жалуются на длительное нарушение обоняния, которое не возвращается даже спустя три месяца, а у некоторых пациентов и не восстанавливается вовсе [36, 39-43].

4.3 Аносмия при острой респираторной вирусной инфекции

Отсутствие связи с симптомами ринита и высокая распространенность как присутствующего симптома делают обонятельные нарушения важным симптомом при дифференциальной диагностике COVID-19 и обычного гриппа [62].

Вирус гриппа хорошо изучен, и известно, что он тропен к нервной ткани. А ближайшая нервная ткань – это слуховой нерв и обонятельные клетки. Однако чаще при гриппе поражается слух. Потеря обоняния бывает значительно реже. Однако, если это происходит, то аносмия, как правило, носит необратимый характер [42].

Дисфункция обоняния характерна и для других вирусных инфекций (парагрипп, риновирус, атипичная пневмония и др.), но частота ее намного ниже, чем при инфекции SARS-CoV-2 [30, 34].

При ОРВИ в острой фазе инфекции обычно наблюдается нарушение обоняния в результате воспаления носа, отека слизистой оболочки и препятствия потоку воздуха в полость носа. В большинстве случаев эти эпизоды проходят самостоятельно и совпадают с исчезновением симптомов ОРВИ [32].

5. Дифференциальный диагноз острых респираторных инфекций и COVID-19

Вышеперечисленные клинические проявления не вызывают сомнения для постановки диагноза ОРИ [3].

Однако, следует дифференцировать бактериальную инфекцию от вирусной, а среди ОРВИ – коронавирус, грипп и другие вирусные инфекции, которые могут иметь одинаковое клиническое течение, однако этиологическое лечение при них будет совершенно разным.

Так, до нынешнего времени, наиболее тяжелой и агрессивной вирусной инфекцией считался грипп. Но в настоящий момент новую коронавирусную инфекцию COVID-19 следует дифференцировать от данной патологии. Идентичная клиника (одинаковых, как минимум, 3 симптома): в 98% случаев – повышенная температура тела при обоих заболеваниях, в 76% – кашель, у 55% – затрудненное дыхание (либо одышка).

Для дифференциального диагноза имеет значение подробный сбор анамнеза заболевания и жизни у пациента. Лабораторная диагностика позволяет быстро провести дифференциальный диагноз. Идентификация РНК

вируса SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) теста, определение анти-SARS-CoV-2 антител или антигена-SARS-CoV-2 являются широко доступными методами [63, 64].

Течение других ОРВИ, вызванных, например, риновирусом, аденовирусом, вирусом парагриппа, риносинтициальным вирусом, также требует дифференцированного подхода в сравнении с легкой и среднетяжелой формой COVID-19 без пневмонии в виду наличия идентичной клинической картины. Таким образом, каждого пациента с ОРВИ следует рассматривать как подозрительный или вероятный случай COVID-19 [63, 64]. Особое внимание следует обращать на пациентов возрастных и с коморбидной патологией, являющихся группой высокого риска осложнений ОРВИ.

6. Лечение острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей

Веяние времени требует современных подходов к лечению ОРВИ верхних дыхательных путей с учетом этиологии, патогенеза и симптомов заболевания. Сегодня врачу общей практики, врачу терапевту необходим некий простой инструмент (схема) к действию с целью выбора обоснованного адекватного лечения, соответствующего современным требованиям.

6.1 Этиологическое лечение

В зависимости от инфекционного агента, вызывающего ОРВИ, зависит лечение пациента, в первую очередь этиологическое.

6.1.1 Противовирусные препараты, используемые в лечении острых респираторных инфекций

Учитывая, что в 90% острые респираторные инфекции представляют собой вирусные инфекции, следует рассмотреть вопрос этиологического противовирусного лечения.

Противовирусные препараты, используемые в лечении ОРВИ, можно условно разделить на 5 групп:

1 группа – блокаторы M_2 -каналов (ремантадин, амантадин). Препараты действуют на вирусный белок M_2 , который образует ионные каналы в инфицированных клетках, в результате чего нарушается высвобождение рибонуклеопротеида в процессе репликации вируса. До недавнего времени препараты данной группы широко использовались при лечении гриппа А и В. По данным CDC (Centers for Disease Control and prevention, USA) регистрируется высокая распространенность устойчивости к ингибиторам M_2 у всех вирусов гриппа А. Консультативный комитет по иммунизации (ACIP,

USA) не рекомендует рутинное использование амантадина и римантадина для терапии или профилактики гриппа А [65-69].

Следует отметить, что ремантадин также исключен из рекомендованных препаратов при гриппе у взрослого населения в РБ [70].

В настоящий момент возникает вопрос о точке приложения комбинированных препаратов, содержащих ремантадин, которые широко до сих пор используются специалистами амбулаторного звена в лечении ОРВИ.

2 группа – ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир). Подавляя активность нейраминидазы, препараты ингибируют высвобождение образующихся вирусов из инфицированных клеток дыхательных путей и, таким образом, сдерживают распространение инфекции. Озельтамивир широко используется как средство 1-й линии в качестве противовирусного препарата для лечения вирусов гриппа А и В. Причем лечение должно начинаться в течение 2 суток от момента появления первых симптомов [65, 66, 70].

3 группа – ингибиторы гемагглютинина (умифеновир). Умифеновир взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран, оказывает умеренное иммуномодулирующее действие, обладает интерферониндуцирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям, снижает частоту развития осложнений, связанных с вирусной инфекцией, а также обострений хронических бактериальных заболеваний. Умифеновир специфически подавляет вирусы гриппа А и В, коронавирус, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом [71].

4 группа – лейкоцитарные интерфероны (интерферон α). Рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН- α 2b) для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути [20, 71].

5 группа – индукторы интерферона. Индукторы интерферонов (ИИ) – особый класс препаратов противовирусного действия. При использовании ИИ синтезируется собственный интерферон (ИФН), который, в отличие широко используемых в настоящее время рекомбинантных ИФН, не обладает антигенностью. Однократное введение ИИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию ИФН на терапевтическом уровне, тогда как для достижения подобных концентраций при применении экзогенных ИФН требуется многократное введение значительных доз. При использовании ИИ

нет опасности усугубления аутоиммунного ответа организма, поскольку синтез ИФН сбалансирован и контролируется механизмами, надежно обеспечивающими защиту организма от их избытка [72].

В настоящее время существует ряд противовирусных препаратов, которые могут быть использованы в лечении COVID-19. Однако, имеющиеся сведения о результатах терапии не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения [63, 71].

Таким образом, только при гриппе А и В существует этиологическое противовирусное лечение препаратом озельтамивир. При ОРВИ, вызванных аденовирусом, риновирусом, вирусом парагриппа и др., а также при новой коронавирусной инфекции COVID-19 эффективной этиотропной терапии нет [63, 65, 71].

6.1.2 Рациональная антибактериальная терапия при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей

Знание этиологии респираторных инфекций позволяет обосновать назначение антибактериальных препаратов, которые могут быть рекомендованы только в случае подтвержденной бактериальной инфекции. Антибактериальная терапия рекомендована при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9$ /л, наличие гнойного отделяемого (мокроты или насморка). При респираторных заболеваниях вирусной этиологии польза от назначения антибактериальных препаратов сомнительна. При некоторых инфекциях возможны как бактериальная, так и вирусная этиология – назначение антибиотика в этих ситуациях должно быть тщательно обосновано и может быть оправдано при высоком риске осложнений или плохом прогнозе заболевания. В остальных случаях оправдана выжидательная тактика – отсроченное назначение антибиотика через 5-7 дней при сохранении или усугублении симптоматики на фоне адекватной симптоматической и патогенетической терапии [65, 73].

Рациональный выбор эмпирического режима антибактериальной терапии невозможен без современных знаний об этиологической структуре инфекций и антибиотикорезистентности возбудителей, которые могут различаться в конкретных клинических ситуациях. В большинстве случаев острых внебольничных инфекций этиология этих заболеваний вполне предсказуема и включает ограниченный перечень потенциальных возбудителей [65]. Так, например, основными возбудителями острого риносинусита и острого среднего

отита, возникших на фоне ОРИ, являются: *S. pneumonia*, *H. influenza*, *M. catarrhalis* [65].

Основными возбудителями, вызывающими острый фарингит/тонзиллофарингит, в 90% случаев являются вирусы, лишь в 10% – бактерии, из которых самым значимым является БГСА. БГСА вызывает острый фарингит /острый тонзиллофарингит у 5–15% взрослых и 15–30% детей. Для исключения или подтверждения бактериальной природы заболевания, а именно идентификации БГСА, выполняется «Стрептотест» или бактериальный посев из глотки, которые являются «золотыми» стандартами диагностики [65].

Также может использоваться модифицированная шкала Центор, которая позволяет оценить вероятность стрептококковой этиологии острого фарингита/тонзиллофарингита (ОФ/ОТФ) на основании имеющихся клинических симптомов (температура тела выше 38, отечность и гиперемия миндалин, налеты на задней стенке глотки и миндалинах, отсутствие катаральных явлений и кашля, наличие передне-шейного и/или подчелюстного лимфаденита) и возраста пациента [74, 75].

Считается, что при наличии у пациента 3 или 4 таких признаков вероятность того, что заболевание действительно вызвано β -гемолитическим стрептококком группы А составляет 40–60%, а при отрицательных результатах тестирования вероятность нестрептококковой этиологии ОТФ достигает 80% [27].

Однако, ни модифицированная шкала Центор (2012), ни шкала IDSA (американское общество инфекционистов, 2012), ни FeverPAIN (национальный институт здоровья, Великобритания, 2018) не позволяют 100% идентифицировать БГСА. При дифференциальной диагностике вирусного и бактериального фарингита рекомендуется обратить внимание на наличие катаральных явлений, характерных ОРВИ. Так, если присутствует насморк, кашель, конъюнктивит и боль в горле, то заболевание следует расценивать как вирусной природы, а в случае отсутствия вышеперечисленных симптомов как бактериальной [65, 76].

Идентификация БГСА важна в виду того, что *S. pyogenes* (БГСА) является абсолютным показанием к проведению системной антибиотикотерапии с целью эрадикации самого возбудителя и профилактики возможных осложнений: ранних (паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс, лимфаденит) и поздних (острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит и др.) [65, 77].

Системная антибактериальная терапия рекомендована только при ОФ/ОТФ, который достоверно вызван β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) [65, 77, 78].

Исходя из вышеперечисленных данных, стартовая терапия бактериальных инфекций ВДП врачом общей практики (при легком и неосложненном течении) начинается с назначения β -лактаминового антибактериального препарата амоксициллина. При наличии сведений о приеме β -лактаминных препаратов в предыдущие 3 месяца следует увеличить дозу амоксициллина до 3 г/сут (по 1 г – 3 раза в день). При среднетяжелом или осложненном течении заболевания назначения выполняются врачом-оториноларингологом, начиная с защищенного β -лактаминового препарата – амоксициллина/клавуланата [65, 73].

При неэффективности терапии амоксициллином или амоксициллином/клавуланатом, при затяжном, вялом течении инфекции рекомендуется назначение цефалоспоринов II – III поколения. Данная группа препаратов имеет свои преимущества также при лечении пациентов старше 65 лет, пациентов, находящихся в организованных коллективах, имеющих тяжелые соматические и иммуносупрессивные состояния [65].

При наличии перекрестной аллергии к антибиотикам пенициллинового ряда, сочетании воспалительной патологии ВДП с аллергическими заболеваниями, при заболеваниях, характеризующихся формированием биопленок, инфекциях, вызванных атипичными микроорганизмами (хламидии, микоплазма и др.), при хроническом полипозном риносинусите рекомендуются макролиды – кларитромицин, азитромицин, джозамицин и др. Макролидные антибиотики, кроме антибактериального (бактериостатического) эффекта, обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим, мукорегулирующим действием. Однако, следует помнить о возможной резистентности к 14- и 15- членным макролидам [65].

Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин) являются препаратами резерва для лечения ОРВИ ВДП на амбулаторном этапе [65, 73].

Следует отметить, что в настоящее время антибактериальных лекарственных препаратов, которые зарегистрированы для лечения легкого течения COVID-19 нет. Не рекомендуется назначать этим пациентам антибиотики в лечебных и профилактических целях. Не следует допускать широкого применения антибиотиков, поскольку их употребление может привести к повышению уровня бактериальной резистентности [63].

При подозрении на бактериальную инфекцию при COVID-19 рекомендуются следующие антибактериальные препараты:

Амоксициллин/клавулановая кислота 875 мг/125 мг, по 1 таб. 2 р/сут. или 500мг/125мг по 1 табл. 3 р/сут;

Азитромицин 500 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней;

Кларитромицин 500 мг, по 1 таб. 2 раза в сутки;

Цефуроксимаксетил 500 мг, по 1 таб. 2 раза в сутки;

Левифлоксацин 750 мг, по 1 таб. 1 раз в сутки;

Следует обратить внимание, что стартовая антибиотикотерапия бактериальных инфекций при COVID-19 начинается с защищенного β-лактаманного препарата – амоксициллина/клавуланата [63].

6.2 Патогенетическое и симптоматическое лечение острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей

6.2.1 Дезинтоксикационная терапия

Проводится при любой острой респираторной инфекции: на амбулаторном этапе лечения при легких и средних степенях процесса пациентам назначается обильное питье из расчета 20-40 мл/кг массы тела в сутки в виде чая, фруктовых и овощных соков, морсов, питьевой воды [20].

6.2.2 Купирование лихорадки

Жаропонижающие назначают при t тела $> 38,0-38,5^{\circ}\text{C}$. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие препараты используют и при более низких цифрах [20, 63].

6.2.3 Комплексное лечение острого риносинусита

Лечение ОРС осуществляется врачами общей практики. К врачу-оториноларингологу пациент направляется в случае неэффективности лечения в течение 5 дней. Лечение пациентов с ОРС, как правило, осуществляется в амбулаторных условиях и определяется характером заболевания [25].

Фармакотерапия назначается в соответствии с клиническим протоколом, алгоритм диагностики и лечения ОРИ приведен на рисунке 1 [25].

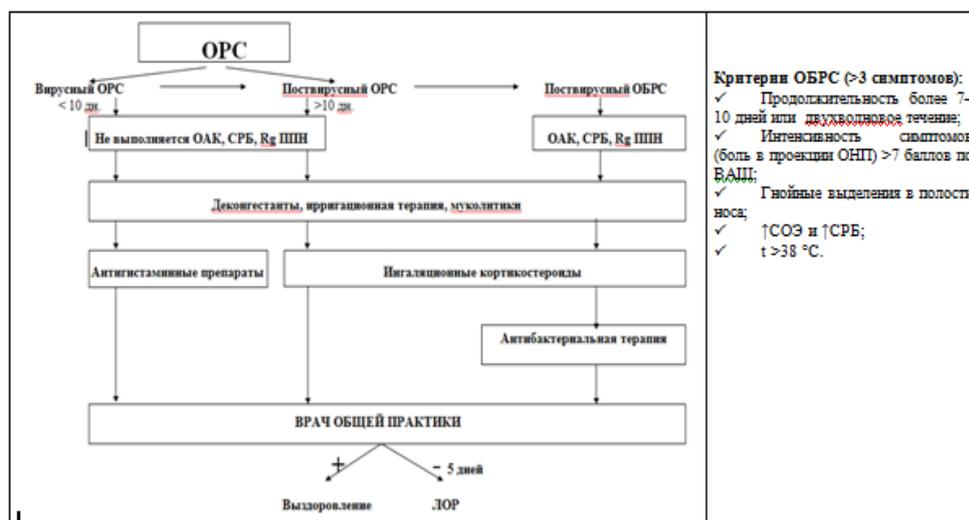


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики и лечения острого риносинусита врачом общей практики

Ирригационная терапия. Лечение при заложенности и/или выделениях из носа начинают с солевых растворов для местного применения (изотонических или гипертонических). Эффективно промывание полости носа теплым изотоническим раствором хлорида натрия [8, 71].

Процедура способствует смыванию бактерий и вирусов, снижению концентрации инфекции, увлажнению слизистой, а также уменьшению отека слизистой и удалению слизи, что способствует восстановлению носового дыхания без деконгестантов, а также усиливает действие назальных препаратов. Процедура может выполняться в домашних условиях при помощи адаптированных изделий медицинского назначения [79].

Однако предпочтение отдается промываниям (4–5 раз в день) полости носа официальными солевыми растворами [25].

Современным аспектом ирригационной терапии является использование назального душа, который в применении имеет ряд преимуществ. Большой объем солевого раствора и доставка его под давлением позволяют достичь более выраженный терапевтический эффект [23, 80].

Назальные деконгестанты. В случае неэффективности элиминационных процедур показаны назальные деконгестанты, которые не влияют на длительность течения инфекции, а лишь улучшают носовое дыхание [73].

Сосудосуживающие средства являются основными для купирования заложенности носа [73].

Предпочтение отдают местным назальным сосудосуживающим препаратам (таблица 1).

Таблица 1 – Классификация топических назальных деконгестантов (по L.Malm, A. Änggard, с изменениями) [80, 81]

Механизм действия	Международное непатентованное наименование
α 1 -Адреномиметики	Фенилэфрина гидрохлорид
α 2 -Адреномиметики	Ксилометазолин Оксиметазолин Нафазолин Инданазолин Тетризолин
α + β -Адреномиметики	Эпинефрин
Стимуляция продукции норадреналина	Эфедрин

Известно, что фенилэфрина гидрохлорид, как α 1-адреномиметик, обладает более мягким сосудосуживающим эффектом, не вызывает значительного уменьшения кровотока в слизистой оболочке носа, поэтому его лечебный эффект менее выражен и менее продолжителен. Более выраженным терапевтическим эффектом по сравнению с другими сосудосуживающими препаратами обладают производные оксиметазолина, относящиеся к группе α 2-адреномиметиков. Более длительный эффект этой группы препаратов объясняют их замедленным выведением из полости носа вследствие уменьшения кровотока в слизистой оболочке [73, 83].

При этом для практического применения более удобны препараты, выпускаемые в виде назальных спреев, которые позволяют уменьшить общую дозу вводимого препарата за счет более равномерного его распределения на поверхности слизистой оболочки. Однако длительное (свыше 10 дней) использование местных сосудосуживающих средств может стать причиной развития медикаментозного ринита [4, 8, 83].

Растворы ксилометазолина и оксиметазолина являются лекарственными препаратами выбора в связи с длительным и щадящим действием на мерцательный эпителий слизистой оболочки полости носа. Продолжительность их терапевтического эффекта достигает 8–12 часов, вследствие чего потребность в слишком частом использовании и риск развития медикаментозной зависимости снижается [25].

Муколитики. При ОРС происходит нарушение равновесия между продукцией секрета в бокаловидных клетках, серозно-слизистых железах и эвакуацией секрета клетками мерцательного эпителия, что приводит к нарушению мукоцилиарного очищения.

Применение лекарственных средств с дифференцированным действием на продукцию секрета, уменьшение вязкости слизи и улучшение функции ресничек позволяет восстановить нарушенную дренажную функцию.

Лекарственные средства, оказывающие подобный терапевтический эффект, объединяют в группы муколитических препаратов, обладающих секретомоторным и секретолитическим действием.

На современном этапе к применению предложены как синтетические муколитики, так и препараты природного происхождения (фитопрепараты) [25].

Антигистаминные препараты. На современном этапе широко обсуждается вопрос о необходимости включения антигистаминных препаратов в комплексную терапию ОРВИ [23, 80].

Значимым для определения тактики ведения пациентов с ОРВИ ВДП, особенно с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, является то, что вирусы являются антигенами и гистаминопродукторами [23].

Гистамин участвует в развитии воспалительного процесса любой природы. Гистамин вызывает зуд, чихание и стимулирует секрецию слизи носа (ринорея), сокращение гладких мышц бронхов и кишечника, гиперемия тканей, дилатацию мелких кровеносных сосудов, повышение сосудистой проницаемости для воды, белков, нейтрофилов, образование воспалительного отека, который проявляется заложенностью носа. Не только при аллергических заболеваниях, но и при любых патологических процессах с выраженным воспалительным компонентом всегда повышен уровень гистамина в организме. Это доказано при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхательного тракта, острых респираторных вирусных инфекциях, гриппе [23, 80, 84].

Известно, что выше всего уровень гистамина на второй день заболевания ОРВИ. Так, например, при гриппе суточное количество гистамина в моче примерно такое же, как и при обострении аллергических заболеваний [84].

При ОРВИ в назальном секрете уровень гистамина остается нормальным, однако чувствительность слизистой оболочки носа к гистамину при острых респираторных заболеваниях увеличивается.

Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости устранения патологических эффектов гистамина с помощью антигистаминных препаратов (АГП). Их использование способствует устранению таких симптомов ОРВИ как заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чихание, слезотечение [23, 80, 84, 85].

Существует несколько классификаций АГП, хотя ни одна из них не является общепринятой. Согласно одной из наиболее популярных

классификаций, АГП по времени создания подразделяют на препараты первого и второго поколения. Препараты первого поколения принято также называть седативными (по доминирующему побочному эффекту) в отличие от неседативных препаратов второй генерации [84].

Согласно классификации, принятой Европейской академией алергологов и клинических иммунологов (ЕААСІ, 2003) все АГП подразделяются на 2 поколения в зависимости от их влияния на центральную нервную систему (ЦНС): на седативные и неседативные препараты [84, 86].

АГП I поколения – проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и могут подавлять работу ЦНС. Для АГП I поколения, кроме седативного эффекта, характерным является кратковременность эффекта, быстрое развитие тахифилаксии, низкая избирательность действия (кроме гистаминовых H₁-рецепторов, блокируют рецепторы ацетилхолина, адреналина, серотонина, дофамина и ионные каналы, вызывая такие побочные эффекты как тахикардия, сухость слизистых оболочек, повышение вязкости мокроты) [84].

АГП II поколения – не проникают через ГЭБ, не оказывают седативного действия. АГП II поколения способны селективно блокировать H₁-рецепторы, быстро оказывать клинический эффект с длительным действием (на протяжении 24 ч), как правило, не вызывая привыкания [84].

Однако, следует учитывать, что четкие критерии дифференциации препаратов на первое и второе поколения в настоящее время отсутствуют. Так, в качестве значимых параметров в различных классификациях используются способность проникать через ГЭБ, подвергаться дополнительному метаболизму ферментами печени, наличие дополнительных противоаллергических свойств. Таким образом, один и тот же препарат может одновременно обладать свойствами нескольких поколений, что затрудняет определение их места в существующих классификациях [87-92].

Среди АГП особое место занимают производные хинуклидинов, которые были созданы в лаборатории академика М.Д. Машковского в начале 80-х годов XX столетия. Исторически сложилось, что эту группу препаратов отнесли к АГП I поколения, так как в период их создания еще не существовало классификации АГП и деления их на первое и второе поколение [84].

Однако, производные хинуклидинов имеют как сходные свойства, так и существенные различия с седативными АГП I поколения. Представители данной группы АГП за счет низкой липофильности плохо проникают через ГЭБ, поэтому не оказывают угнетающее действие на ЦНС. По этому свойству они близки к АГП II поколения (неседативным). От всех других АГП их отличает то, что они не только блокируют H₁-гистаминовые и 5HT-

серотониновые рецепторы, но и активируют утилизацию высвободившегося гистамина, что позволяет их использовать длительно без снижения терапевтического эффекта и развития тахифилаксии. Наряду с высокими антигистаминными свойствами, производные хинуклидинов обладают антихолинергической, антисеротониновой, ганглиоблокирующей активностью [84].

Таким образом, производные хинуклидинов удачно сочетают полезные свойства АГП I, и II поколения.

Одним из самых известных, эффективных и безопасных антигистаминных препаратов, относящихся к производным хинуклидинов, является Хифенадин («Фенкарол»), который не только блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, но и уменьшает концентрацию гистамина в тканях, что связано с его способностью активировать диаминооксидазу – фермент, инактивирующий гистамин [93].

Также «Фенкарол» обладает умеренным антисеротониновым действием, проявляет слабую м-холиноблокирующую активность, не оказывает выраженного угнетающего влияния на ЦНС [93].

На основании фармакологических особенностей на современном этапе все чаще фармакологи относят «Фенкарол» к генерации АГП II поколения [94-102].

«Фенкарол» может широко использоваться в лечении острого ринита/острого вирусного риносинусита с первых дней заболевания с целью купирования выраженности клинических симптомов, особенно у сенсibilизированных пациентов [23, 25, 80].

Включение «Фенкарола» в комплексную терапию ОРВИ с первых дней заболевания ускоряет процесс выздоровления, существенно уменьшает фармакологическую нагрузку на пациента, позволяет свести к минимуму количество сосудосуживающих интраназальных средств [20, 23, 25, 80, 103-106].

Высокая эффективность и безопасность препарата, а также наличие уникального дополнительного противоаллергического действия за счет активации диаминооксидазы позволяют рекомендовать «Фенкарол» для широкого клинического применения при аллергических заболеваниях, гистаминзависимых псевдоаллергических реакциях и других патологических состояниях не только у взрослых, но и у детей с раннего возраста, а также у пожилых пациентов [93, 103, 107].

Интраназальные глюкокортикоиды. При остром поствирусном риносинусит (ОРС, более 10 дней, но без признаков тяжелой бактериальной инфекции) назначаются интраназальные глюкокортикоиды (ИнГК) [25].

Эти препараты уменьшают секрецию желез слизистой оболочки и тканевой отек, улучшают за счет этого носовое дыхание и восстанавливают отток экссудата из ОНП. ИнГК могут с успехом применяться как в качестве монотерапии при легких формах ОРС (поствирусный ОРС и нетяжелое течение острого бактериального риносинусита (ОБРС)), так и в качестве адьювантного средства при лечении антибиотиками. Раннее добавление ИнГК к стандартному курсу системной антибактериальной терапии (АБТ) облегчает симптомы ОРС и ускоряет выздоровление [23, 25].

При вирусном ОРС до 10 дней течения ИнГК не назначается [25].

Антибактериальная терапия. Медицинскими показаниями к системной антибиотикотерапии при ОРС являются: отсутствие положительной динамики в течение 7 дней или ухудшение в любые сроки заболевания, изначально тяжелое течение, осложненное течение или угроза развития орбитальных либо внутричерепных осложнений, среднетяжелый и тяжелый бактериальный ОРС у пациентов старше 60 лет, а также наличие сопутствующих заболеваний, способствующих прогрессированию воспалительных процессов [25]. Критерием эффективности антибактериальной терапии является положительная динамика основных симптомов ОРС (головной боли, выделений, заложенности носа), показателей термометрии и общего состояния пациента в течение первых 72 часов приема антибактериального ЛП [25].

Пункция верхнечелюстной пазухи выполняется по медицинским показаниям врачом-оториноларингологом [25].

Таким образом, применение унифицированных стандартов лечения позволяет отдать предпочтение лекарственным средствам этиопатогенетически обоснованным, клинически эффективным и безопасным.

6.2.4 Комплексное лечение острого фарингита

Сложность лечения ОФ/ОТФ заключается в том, что до сих пор отсутствуют стандарты лечения данной патологии, четко регламентирующие назначения того или иного препарата, той или иной схемы лечения.

Как правило, противовирусные препараты при ОФ/ОТФ не используются [8, 77, 78].

Системная антибактериальная терапия рекомендована только при бактериальном ОФ/ОТФ, обусловленном БГСА, который, как правило, протекает без катаральных проявлений со стороны полости носа и кашля [8, 77, 78].

Основной метод лечения ОФ/ОТФ – местная терапия [8, 77, 78, 108].

Главными требованиями к наносимым на слизистую оболочку препаратам являются: широкий спектр антимикробного действия, отсутствие

токсического эффекта и низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек, отсутствие раздражающего действия на слизистую [26].

Современный фармацевтический рынок предлагает большое количество лекарственных средств, используемых для лечения заболеваний глотки. Однако, какая лекарственная форма предпочтительнее?

Антисептики могут использоваться не только в виде полосканий, но и в виде спреев, ингаляций, а также таблеток и леденцов для рассасывания.

Полоскание глотки. Местное лечение ОФ/ОТФ начинают с полосканий. На сегодняшний день ряд публикаций доказывают клиническую эффективность и безопасность процедуры [27, 109 -111].

Положительные результаты проводимого лечения связывают не только с ополаскиванием глотки и уменьшением тем самым концентрации инфекционного агента в ней, но и с составом используемого раствора. Часто для выполнения процедуры используют свежие настои таких трав и растений как мята, ромашка, календула, эвкалипт, а также солевые растворы и антисептики широкого спектра действия [27, 112].

Полоскание глотки может снизить вирусную нагрузку и положительно повлиять на течение респираторного заболевания в целом. Как показывают исследования, даже коронавирус на начальных стадиях заболевания наиболее активен в глотке – взятые оттуда мазки имеют самую высокую концентрацию вируса. Можно предположить, что уменьшение количества вируса в глотке путем ее полоскания на начальной стадии может положительно повлиять на течение заболевания в целом [110].

Полоскание растворами с использованием антисептиков имеет свои преимущества в связи с возможностью профилактики и лечения бактериальной суперинфекции при ОРВИ, что приводит к купированию явлений воспаления и облегчению симптомов ОФ/ ОТФ [26].

Одним из препаратов с доказанной клинической эффективностью является «Фурасол» – оригинальное противомикробное средство широкого спектра для полоскания полости рта и горла. «Фурасол» представляет собой производное нитрофурана (действующее вещество фуразидин калия, вспомогательное вещество натрия хлорид). Действие фуразидин калия связано с инактивацией белков бактериальных рибосом, нарушением аэробного дыхания, подавлением активности дыхательной цепи и цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), а также ингибированием других биохимических процессов, что приводит к разрушению оболочки бактерий или цитоплазматической мембраны [26, 113-115].

«Фурасол» эффективен как в отношении Gr (+) кокков (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.), являющихся, в частности, возбудителями ОФ/ ОТФ, так и в отношении Gr (-) палочек (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.,

Proteus spp., *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*), а также действует на *Candida albicans* [26, 114, 115].

Микроорганизмы, контаминирующие слизистые оболочки, сохраняют высокую чувствительность к воздействию «Фурасола» практически в 100% случаев [116].

Резистентность к препарату практически не развивается в виду его сложного механизма действия. При совместном применении с антибиотиками лекарственное средство проявляет синергизм [114].

«Фурасол» как все нитрофураны повышает титр комплемента и способность лейкоцитов фагоцитировать микроорганизмы, таким образом активирует местный иммунитет [26, 27, 116, 117].

«Фурасол» способствует восстановлению биоценоза слизистой глотки путем воздействия на патогенную флору без отрицательного влияния на сапрофитные бактерии. В результате лечения микробный пейзаж глотки представлен нормальной флорой, условно-патогенная флора присутствует в сочетании с сапрофитами в допустимых концентрациях [118].

Все выше перечисленные свойства препарата способствуют быстрому купированию местных симптомов ОФ/ ОТФ – уменьшению боли, гиперемии, отечности слизистой оболочки задней стенки глотки у пациентов, применявших в комплексном лечении заболевания полоскание «Фурасолом» по сравнению с пациентами, не прибегавшими к данной процедуре [116].

Отмечается, что в случаях ОФ/ ОТФ применение «Фурасола» способствует сокращению длительности заболевания на 1–2 дня [26, 115].

Для повышения эффективности лечения пациентов следует применять препарат регулярно на протяжении не менее 3–5 дней, что способствует хорошему клиническому эффекту и предотвращает развитие резистентности микроорганизмов [116].

Препарат отличают хорошая растворимость, высокая биодоступность, безопасность по сравнению с аналогами и быстрое достижение лечебного эффекта. Учитывая клиническую эффективность и безопасность «Фурасол» может быть рекомендован детям с 4-х лет [113].

Применение производных нитрофурана предыдущего поколения, к которым относится фурацилин, может осложниться развитием побочного эффекта в виде высокой фотосенсибилизации с кожным зудом и сыпью, а также имеет возрастные ограничения детям до 18 лет [119-122].

Препараты нитрофуранового ряда противопоказаны при повышенной чувствительности к ним, беременным женщинам и в период лактации [26, 122-125].

Необходимо соблюдать основные правила полоскания горла: на одну процедуру нужно не меньше 4-5 минут, температура раствора должна

составлять 37-38 градусов, прием пищи должен быть не раньше, чем через полчаса после полоскания глотки.

Аэрозоли и спреи для горла. Аэрозоли мелкодисперстны, имеют размер частиц < 5 мкм, проникают в бронхи, содержат пропеллент. Аэрозоли могут вызывать ларингоспазм, противопоказаны пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, не рекомендуются детям до 3-х лет. В отличие от аэрозолей спреи – крупнодисперстны, размер частиц более 5 мкм, не проникают в нижние дыхательные пути. Быстрый эффект наступает за счет распыления лекарственного вещества непосредственно на заднюю стенку глотки. Спреи удобны и безопасны в использовании. Подходят для специалистов голосоречевых профессий. Таким образом, спреи для горла имеют ряд преимуществ перед аэрозолями при лечении ОФ/ ОТФ.

Таблетки для рассасывания и спреи для горла. Таблетки для рассасывания часто в своем составе, кроме антисептиков, имеют обезболивающие и противовоспалительные компоненты. Однако, кроме соответствия основным требованиям, предъявляемым к местным антисептикам, имеют целый ряд недостатков. Таблетки для рассасывания не подходят тем, кому приходится много говорить, не подходят для применения ночью и перед сном, пожилым пациентам с частичной или полной адентией из-за риска аспирации. Часто в своем составе таблетки имеют глюкозу и красители, что ограничивает их применение у пациентов с сахарным диабетом и аллергиков. Таблетки для рассасывания не рекомендуются детям до 3-х лет. Если сравнить таблетки для рассасывания со спреями для горла, то мы увидим ряд преимуществ в использовании спреев при ОФ/ОТФ. Спреи рекомендованы лицам голосоречевых профессий, их применение возможно как ночью, так и перед сном, а также пожилым пациентам с адентией из-за отсутствия риска аспирации. Спреи могут быть рекомендованы детям с 2-х лет.

Таким образом, спрей для горла является лекарственной формой выбора при ОФ/ОТФ.

Существуют различные виды спреев в зависимости от их состава. В своем составе они могут содержать антисептики, обезболивающие компоненты, а также их комбинации, иммуномодуляторы и др.

Однако, следует обратить внимание на группу спреев, содержащих натуральные средства природного происхождения. Препараты, содержащие растительные антисептики и эфирные масла, эффективны и безвредны [8, 126].

Ярким примером является эффективный спрей для горла – «Фаринол», в состав которого входят натуральные масла [127].

Масло облепихи, бергамота и цветков календулы вкупе позволяют в лечении ОФ/ОТФ достичь таких клинических эффектов, как противовирусный, антибактериальный, противовоспалительный, обезболивающий и регенерирующий [126, 128-133].

В момент нанесения «Фаринол» за счет масляной основы заполняет дефекты поврежденной воспалительным процессом слизистой, при этом увеличивается площадь соприкосновения и длительность воздействия препарата [134].

Таким образом «Фаринол» быстро устраняет боль при глотании слюны («пустой глоток»), першение, жжение и раздражение в горле уже с первой минуты [127, 134].

Затем проявляются эффекты препарата, обусловленные его компонентами: противовирусный (действует на вирус гриппа А, вирус простого герпеса, вирус Эпштейн Барра) [135-139], противомикробный (действует на Гр (+) флору – *S. aureus* и Гр (-) флору – псевдомонады, энтерококки и эшерихии) [145-149], противогрибковый (действует на *Candida albicans*) [146-147], противовоспалительный (ингибирование цитокинов и ЦОГ-2) [148-153], обезболивающий и регенерирующий [133, 134, 154-156].

Препарат можно совмещать с другими лекарственными средствами местного действия и системными антибиотиками.

«Фаринол» надежен, качественен и соответствует всем требованиям международных стандартов.

Учитывая клиническую эффективность и безопасность, «Фаринол» является препаратом выбора для беременных женщин и кормящих матерей, детей с 2-х лет и пожилых людей [126, 127].

Таким образом, «Фаринол» можно рекомендовать как препарат выбора в лечении ОФ/ОТФ при острой респираторной инфекции любой этиологии.

Ингаляционная терапия. При ОРИ широко используется ингаляционная терапия [73, 158].

Путем ингаляции осуществляется доставка лекарственного средства непосредственно в дыхательные пути, что позволяет повысить его концентрацию в целевой области, а, значит, получить быстрый лечебный эффект и уменьшить побочные эффекты [159, 160].

Для ингаляционной (небулайзерной) терапии по сравнению с другими путями введения используется меньшее количество лекарственного препарата. Пациенты могут вдыхать лекарства при обычном дыхании, что важно для лечения детей и пожилых людей, а также тяжелых пациентов, которые не могут контролировать вдох и выдох. Также можно смешивать несколько лекарственных средств в соответствии с рекомендациями врача [160-164].

Инновации в лечении ОРВИ – это ингаляции для верхних и нижних дыхательных путей, которые осуществляются с использованием 3 режимов с учетом дисперсности ингалируемых частиц: 10 мкм – для лечения ринита, синусита, фарингита, тонзиллита, ларингита, 5 мкм – для лечения трахеита и трахеобронхита, 3 мкм – для лечения бронхиальной астмы, бронхита, бронхоолита, бронхопневмонии [165].

Однако, современные стандарты лечения ОРВИ не предполагают применение ингаляционной терапии при заболеваниях ВДП, сохраняя при этом данный вид доставки лекарственных средств при лечении заболеваний нижних дыхательных путей и гортани [25, 160-165].

6.2.5 Лечение anosмии при COVID-19

Понимание этиологии и патогенеза COVID-19 позволяет определить причину развития нарушения обоняния как клинического симптома и обосновать лечение в каждом конкретном случае.

Лечение нарушения обоняния может проводиться бригадой специалистов разного профиля – врачом общей практики, оториноларингологом, неврологом.

До сих пор нет научных доказательств конкретных методов лечения anosмии при COVID-19 [166, 167].

Поэтому предпринимаются различные попытки для ускорения выздоровления или усиления обоняния, повышения качества жизни страдающих пациентов [168].

Применяемое сегодня лечение направлено на основные звенья патогенеза заболевания и облегчение симптоматики. Если нарушение обоняния имеет в своей основе кондуктивную или кондуктивно-перцептивную природу, зачастую эффективным оказывается медикаментозная терапия имеющихся воспалительных изменений в полости носа. Следует помнить о том, что воспалительный процесс в слизистой полости носа может приводить к прямому повреждению обонятельных нейронов. В таких случаях симптоматическое лечение включает комплексную терапию ринита и/или ринофарингита, ОРС (увлажняющие/ элиминационные препараты, назальные деконгестанты) [73, 169].

Лечение пациентов, перенесших COVID-19, у которых после выздоровления сохраняется нарушение обоняния и/или вкуса, рекомендуют начинать через 2 недели от начала заболевания, чтобы избежать отдаленных осложнений и развития стойкой anosмии/агевзии.

Современные подходы к проведению восстановительного лечения предусматривают комбинацию как медикаментозного (нейропротекторная терапия), так и немедикаментозных методов лечения (физиотерапевтические).

В качестве нейропротекторной терапии рекомендуются антиоксиданты с цинком, тиоктовая (α -липоевая) кислота, омега-3, витамин D, витамин A, витамины группы B [170].

В комплексное лечение аносмии целесообразно включение ингибиторов ацетилхолинэстеразы [170, 171].

Антихолинэстеразные средства применяются для активации процессов регенерации и реиннервации при заболеваниях периферической и центральной нервной системы [172].

Фармакологические эффекты антихолинэстеразных препаратов приводят к усилению действия ацетилхолина. Выбор препарата из группы антихолинэстеразных средств определяется его фармакологическими свойствами, длительностью действия, активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, а также побочными эффектами [172].

Одним из широко используемых антихолинэстеразных препаратов является «Нейромидин» (действующее вещество – ипидакрина гидрохлорид) [173].

В основе сочетанного действия ипидакрина гидрохлорида лежит комбинация двух молекулярных механизмов – это обратимое ингибирование ацетилхолинэстеразы (фермента, расщепляющего ацетилхолин в синаптической щели) и блокада калиевых каналов. Благодаря данным свойствам ипидакрина удлиняется возбуждение в пресинаптическом волокне и, соответственно, увеличивается время выброса ацетилхолина в синаптическую щель во время проведения нервного импульса. Ипидакрина гидрохлорид потенцирует проведение возбуждения в центральной и периферической нервной системе, что способствует адаптивной нейропластичности и интенсификации компенсаторно-восстановительных процессов в поврежденных коронавирусом клетках обонятельного нейроэпителлия и обонятельного тракта [170, 173].

Режим дозирования препарата «Нейромидин»: по 1 таблетке (20 мг) 3 раза в день в течение 1 месяца [170, 173].

При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1-2 мес. [173].

Несомненным достоинством данного препарата является хорошая переносимость и отсутствие выраженных побочных эффектов, что позволяет длительно применять его на фоне проводимой базисной терапии у пожилого контингента пациентов, страдающих многочисленными сопутствующими заболеваниями [172, 174, 175].

Следует соблюдать осторожность при использовании ипидакрина гидрохлорида у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы,

тиреотоксикозом, язвенной болезнью желудка, однако эти состояния не являются противопоказаниями к его применению [172, 175].

При доклиническом изучении «Нейромидин» не оказывал тератогенного, эмбриотоксического, мутагенного, канцерогенного и иммунотоксического действия, не влиял на эндокринную систему [173].

Интраназальные и системные кортикостероиды рекомендуются при сочетании постковидной anosмии с назальными симптомами ОРС (затруднение носового дыхания, ринорея). Например, мометазона фуруат (спрей) по 2 дозы (1 доза: 50 мкг) 1 раз в день в каждую половину носа утром в течение 1 месяца. Системные глюкокортикостероиды (ГКС) могут быть назначены пациентам с anosмией длительностью более двух недель, но при полном отсутствии других симптомов COVID-19. Однако, учитывая тяжелые респираторные осложнения и состояние с ослабленным иммунитетом при COVID-19, использование стероидов должно быть ограниченным и осторожным, поскольку нет достаточных данных, подтверждающих использование стероидов для лечения обонятельной дисфункции в клиническом течении COVID-19. С другой стороны, ряд авторов указывает на то, что использование, например, назального спрея мометазона фуруата в качестве местного ГКС при лечении anosмии после COVID-19 не дает преимуществ перед обонятельной тренировкой в отношении оценки обоняния, продолжительности anosмии и скорости ее восстановления [35, 167, 168, 176].

К используемым физиотерапевтическим методам лечения отнесен ароматренинг (обонятельный тренинг), который зарекомендовал себя как метод выбора с высоким уровнем эффективности. Патофизиологический механизм улучшения обоняния на фоне тренировок связан с повышением регенеративной способности ольфакторных нейронов в ответ на стимуляцию пахучими веществами [170, 176, 177].

Также при постковидной anosмии рекомендована рефлексотерапия [170].

Пациенты с anosмией длительностью менее трех месяцев при отсутствии других симптомов COVID-19 могут наблюдаться у врача общей практики. Если anosмия, независимо от ее длительности, является единственным проявлением COVID-19, МРТ головного мозга не рекомендуется. В зависимости от длительности anosмии и наличия назальных симптомов решается вопрос о целесообразности консультации врача - оториноларинголога [167].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное можно представить в виде схемы рационального выбора этиопатогенетической и симптоматической терапии при ОРИ ВДП (рисунок 2).

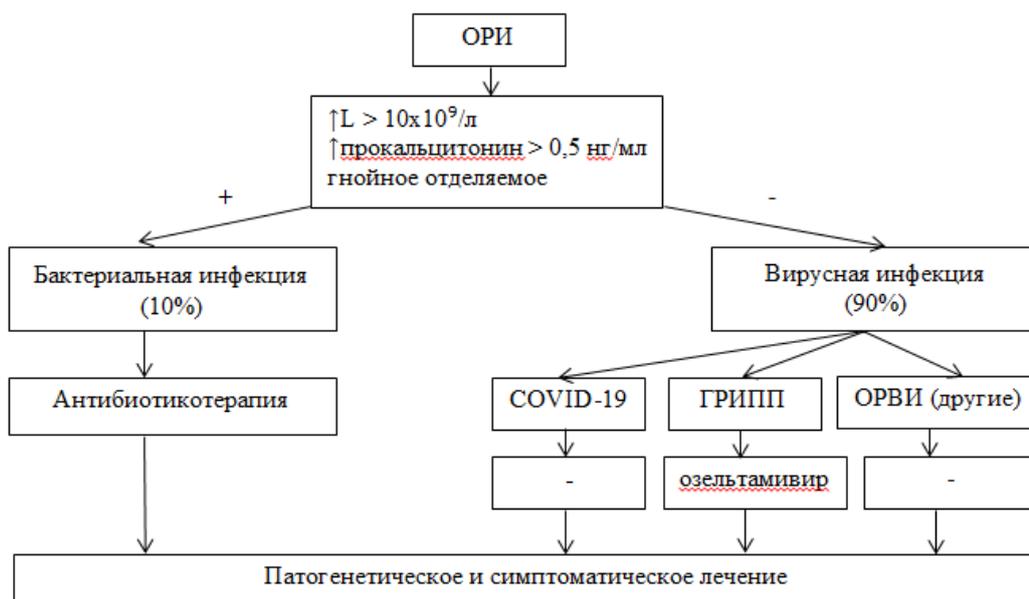


Рисунок 2 – Схема рационального выбора этиопатогенетической и симптоматической терапии при ОРИ ВДП

Таким образом, в амбулаторной практике при ОРИ ВДП наиболее предпочтительным является назначение средств с учетом этиологии заболевания, обладающих достаточной широтой терапевтического действия, купирующих основные симптомы заболевания, перекрывающих патогенетически значимые пути его развития и позволяющих свести к минимуму количество приема лекарственных препаратов, что приводит к сокращению сроков временной нетрудоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова, Е.Г. Грипп – болезнь всех возрастов / Е.Г. Белова // Лечащий врач. – 2003. – №10. – С. 73–75.
2. Деева, Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей / Э.Г. Деева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
3. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей / Л.В. Осидак, В.П. Дриневский, Л.М. Цыбалова; под ред. Л.В. Осидак. – 3-е изд., доп. – СПб.: ИнформМед, 2010. – 216 с.
4. Оториноларингология: учеб.пособие / П. А. Тимошенко [и др.]; под ред. П. А. Тимошенко. – Минск: Вышэйшая школа, 2014. – 432 с.
5. Berry, M. Identification of new respiratory viruses in the new millennium / M. Berry, J. Gamielien, B.C. Fielding // Viruses. – 2015. – Vol.7, T.3.– P. 996–1019.
6. Майданник, В.Г. Современные аспекты терапии и профилактики респираторных инфекций у детей / В.Г. Майданник // <http://pediatrics.kiev.ua/download/lectures/7.pdf>.
7. Сергеева, И.В. Патогенез острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. Практическая медицина / И.В. Сергеева // ПМ Пульмонология, 2012. – 6(61). – С. 47–50.
8. Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с. С. 257–267, 400–407, 673–682.
9. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS / Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. // J Virology. 2020; (published online Jan 29.)/DOI:10.1128/JVI.00127-20.
10. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen [et al] // Lancet. – 2020. – Vol.395(10223): P.507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
11. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / United States, February 12–March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 18. 69.
12. Bernstein, L. Northern California coronavirus patient wasn't tested for days. The Washington Post / L Bernstein, L McGinley, L.H. // Sun. Available at https://www.washingtonpost.com/health/northern-californian-tests-positive-for-coronavirus-in-first-us-case-with-no-link-to-foreign-travel/2020/02/26/b2088840-58fb-11ea-9000-f3cffee23036_story.html. February 27, 2020; Accessed: February 27, 2020.

13. U.S. reports its first case of person-to-person transmission. The New York Times / Available at <https://www.nytimes.com/2020/01/30/world/asia/coronavirus-china.html#link-69c13d84>. January 30, 2020; Accessed: January 30, 2020.
14. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. February 16-24, 2020; Accessed: March 04, 2020.
15. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F Zhou, T Yu, R Du, G Fan, Y Liu, Z Liu [et al.] // Lancet. 2020 Mar 11.
16. Nicoletti, B. Coding for Coronavirus: NEW Guidance Replaces the Rule of 1 Month / B Nicoletti // Ago-Medscape-Mar30,2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/927633>
17. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / Guan W.J., Ni ZY, Hu Y. [et al.] // N Engl J Med. 2020 Feb 28.
18. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang., B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang [et al.] // JAMA. 2020 Feb 7.
19. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu., X. Chen, Y. Cai, J. Xia, X. Zhou, S. Xu [et al.] // JAMA Intern Med. 2020 Mar 13.
20. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых. Клинические рекомендации / Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», 2014. – С. 27–37.
21. Руководство по оториноларингологии / под ред. И.Б. Солдатова. – М.: Медицина. – 1994. – 608 с.
22. Пискунов, Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология: Руководство для врачей. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 560 с.
23. Острый риносинусит. Практические рекомендации. Под редакцией Лопатина А.С., Шиленковой В.В. Пересмотр 2024 / Фармакология & Фармакотерапия. Спецвыпуск. – 2024.–С. 34-53. DOI 10.46393/27132129_2024_1_36
24. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS). Rhinology, 2020. Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600
25. Клинический протокол «Диагностика и лечение острых риносинуситов (взрослое население)». Постановление МЗ РБ от 19.12.2024 №175.

26. Романова, Ж.Г. Применение препарата Фурасол в лечении острого и при обострении хронического фарингитов / Ж.Г. Романова // Оториноларингология. Восточная Европа. 2012;1(06). –С. 107–114.
27. Острый тонзиллофарингит: эффективность топической терапии / Е.В. Носуля, И.А. Ким, Н.М. Черных, О.А. Карноухова // Вестник Оториноларингологии. – 2015. – Т. 5. – С. 71–76. doi: 10.17116/otorino201580571-76
28. Lovato, A. Clinical Presentation of COVID-19: A systematic review focusing on upper airway symptoms / A. Lovato, C. de Filippis // Ear Nose Throat J. –2020; 1–8, <https://doi.org/10.1177/014556132092076>
29. Case report on early diagnosis of COVID-19 / Y. Zhou [et al.] // Disaster Medicine and Public Health Preparedness, 1-8. <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.6616>
30. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options / J. Kanjanaumporn [et al.] // Asian Pac J Allergy Immunol. 2020 Jun;38(2):69-77. doi: 10.12932/AP-030520-0826.
31. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge / X. Meng [et al.] // Am J Otolaryngol Sep-Oct 2020;41(5):102581. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102581. Epub 2020 Jun 2.
32. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19 / Zachary M Soler [et al.] // Int Forum Allergy Rhinol. 2020 Jul; 10 (7):814-820. doi: 10.1002/alr.22578. Epub 2020 Jun 1.
33. Крюков, А.И. Нарушение обоняния у больных COVID-19: механизмы и клиническое значение / А.И. Крюков, А.А. Казакова, А.Б. Гехт // Вестник Оториноларингологии, 2020, Т. 85 (5). С.93-97.
34. The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries / J. Mullol [et al.] // Curr Allergy Asthma Rep. 2020 Aug 3; 20(10):61. doi: 10.1007/s11882-020-00961-1.
35. The diagnostic value of detecting sudden smell loss among asymptomatic COVID-19 patients in early stage: The possible early sign of COVID-19 / Y.J. Kang [et al.] // AurisNasus Larynx 2020 Aug;47(4):565-573. doi: 10.1016/j.anl.2020.05.020. Epub 2020 Jun 9.
36. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19? / S.A. Zahra [et al.] // Brain Behav Amer Harky // 2020 Nov;10 (11):e01839. doi: 10.1002/brb3.1839. Epub 2020 Sep 16.
37. Anosmia and Ageusia as Predictive Signs of COVID-19 in Healthcare Workers in Italy: A Prospective Case-Control Study / G. L. Torre [et al.] // J Clin Med. 2020 Sep 4; 9(9):2870. doi: 10.3390/jcm9092870.

38. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19 / A. Haehner [et al.] // *ORL J OtorhinolaryngolRelat Spec.* 2020;82(4):175-180.doi: 10.1159/000509143. Epub 2020 Jun 11.
39. Anosmia and COVID-19: perspectives on its association and the pathophysiological mechanisms involved / P.R. da Silva Júnior [et al.] // *Egypt J NeurolPsychiatrNeurosurg.* 2021; 57(1):8.doi: 10.1186/s41983-020-00266-0. Epub 2021 Jan 7.
40. Gamba Paolo. Does COVID-19 cause permanent damage to olfactory and gustatory function? / Gamba Paolo // *Med Hypotheses.* 2020 Oct; 143:110086.doi: 10.1016/j.mehy.2020.110086. Epub 2020 Jul 9.
41. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19 / S.T. Moein [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Aug;10 (8):944-950.doi: 10.1002/alr.22587. Epub 2020 Jun 18.
42. The role of self-reported smell and taste disorders in suspected COVID-19 / A. Printza, J. Constantinidis // *Eur Arch Otorhinolaryngol*2020 Sep; 277(9):2625-2630.doi: 10.1007/s00405-020-06069-6. Epub 2020 May 23.
43. Olfactory and Gustatory Dysfunction as an Early Identifier of COVID-19 in Adults and Children: An International Multicenter Study / C. Qiu [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Oct;163 (4):714-721.doi: 10.1177/0194599820934376. Epub 2020 Jun 16.
44. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Finding / R. Kaye [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Sur.* 2020 Jul; 163(1):132-134.doi: 10.1177/0194599820922992. Epub 2020 Apr 28.
45. Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study / A. Carignan [et al.] // *CMAJ* 2020 Jun 29;192(26): E702-E707.doi: 10.1503/cmaj.200869. Epub 2020 May 27.
46. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults / S. Bunyavanich, A. Do, A. Vicencio // *JAMA.* 2020 Jun 16; 323(23): 2427–2429. Published online 2020 May 20. doi:10.1001/jama.2020.8707
47. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China / Wei M [et al.] // *JAMA.* 2020 Feb 14. [Medline].
48. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19 / Y. Bai [et al.] // *JAMA.* 2020 Feb 21. [Medline].
49. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period / P. Yu [et al.] // *J Infect Dis.* 2020 Feb 18. [Medline].
50. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients / L. Zou [et al.] // *N Engl J Med.* 2020 Feb 19. [Medline].
51. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li [et al.] // *N Engl J Med.* 2020 Jan 29. [Medline].

52. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: How it Spreads / CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html>. January 26, 2020; Accessed: January 27, 2020.
53. Abutaleb Y. How the new coronavirus differs from SARS, measles and Ebola / Y. Abutaleb. // The Washington Post. Available at https://www.washingtonpost.com/health/how-the-new-coronavirus-differs-from-sars-measles-and-ebola/2020/01/23/aac6bb06-3e1b-11ea-b90d-5652806c3b3a_story.html. January 23, 2020; Accessed: January 27, 2020.
54. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health -The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China / D.S. Hui [et al.] // *IntJInfectDis*. 2020 Jan14. 91:264-266. [Medline].
55. IL-6 Inhibitors in the Treatment of Serious COVID-19: A Promising Therapy? / A. Shubham, F. Zeenat // *PharmaceutMed*.2020 Aug;34(4):223-231.doi: 10.1007/s40290-020-00342-z.
56. ProinflammatoryCytokinesin the Olfactory Mucosa Resultin COVID-19 Induced Anosmia / A. Torabi [et al.] // *ACS ChemNeurosci*. 2020 Jul 1;11(13):1909-1913.doi: 10.1021/acchemneuro.0c00249. Epub 2020 Jun 11.
57. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients / L.A. Vaira, G. Salzano, A. Giuseppe, P. Piombino, G. De Riu // First published: 27 April 2020 <https://doi.org/10.1002/alr.22593>.
58. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta [et al.] // *Lancet*, 2020. – Vol. 395. – P.1033–1034.
59. COVID-19: the vasculature unleashed / L.A. Teuwen [et al.] // *Nat. Rev. Immunol*. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0> (2020).
60. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): People at Higher Risk. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html>. March 8, 2020; Accessed: March 9, 2020.
61. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection / C. Liguori [et al.] // *Brain Behav Immun*. 2020 Aug; 88:11-16.doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.037. Epub 2020 May 19.
62. Psychophysical Evaluation of the Olfactory Function: European Multicenter Study on 774 COVID-19 Patients / L.A. Vaira [et al.] // *Pathogens*. 2021 Jan 12; 10 (1): 62.doi: 10.3390/pathogens10010062.
63. Рекомендации (временные) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 (Приказ МЗ РБ 11.01.2022 № 20)
64. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11" (утв. Министерством здравоохранения РФ 27.12.2021)

65. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак // М.: Издательство «Пре 100 Принт», 2016 – 144 с.

66. Antiviral therapy for respiratory viral infections in immunocompromised patients /S. Lokesh, E.J. Ariza-Heredia, R.F. Chemaly / *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, January 2017, Taylor & Francis DOI: 10.1080/14787210.2017.1279970

67. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2b/3 trial / J. Haffizulla [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2014. *Lancet Infect Dis* 2014 Jul;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70717-0.

68. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity - United States, 2009-10 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010.

69. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / A.E. Fiore [et al.] // *MMWR. – Recomm Rep.* 2011. Jan 21; 60(1):1-24.

70. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с инфекционными и паразитарными заболеваниями от 13.12.2018 № 94.

71. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14" (утв. Министерством здравоохранения РФ 27 декабря 2021 г.).

72. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев // 2005 г. Интерфероны и их индукторы : (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев ; Рос.акад. мед. наук. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с., [3] л. цв. ил.: ил., портр., табл.; 21 см.; ISBN 5-9704-0060-2 (в обл.)

73. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)» в амбулаторных условиях [01.06.2017 №49].

74. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room / R.M. Centor [et al.] // *Med Decis Making.* 1981;1:239-246.

75. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat / W.J. Mclsaac [et al.] // *Can Med Assoc J.* 1998;158:75-83.

76. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение. / В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, А.С. Дарманян // *Фарматека.* – 2009. – № 14. – С. 65–69.

77. Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации. 2016. Н.А. Дайхес, Ю.К. Янов

78. Острый тонзиллит у детей. Клинические рекомендации. 2016. МЗ РФ.
79. Гаращенко, М.В. Элиминационная терапия в профилактических программах сезонной профилактики гриппа и ОРВИ / М.В. Гаращенко, Т.И. Гаращенко, Л.И. Ильенко // Рус.мед.журн. – 2005.– Т. 13.(1).– С.52–56.
80. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS). *Rhinology*, 2020. Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600
81. Allergic and non-allergic rhinitis. Vasoconstrictors. In: N. Mygind, R.M. Naclerio, L. Malm, A. Ånggard eds. // *Clinical aspects*. Copenhagen: Munksgaard; 1993:95-100.
82. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов / А.В. Варвянская, А.С. Лопатин // *Российская ринология*. 4, 2015, с. 50-56 doi: 10.17116/rosrino201523450-56
83. Варвянская А.В. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов. *Российская ринология* / А.В. Варвянская, А.С. Лопатин. 2015;23(4):50-56. <https://doi.org/10.17116/rosrino201523450-56>
84. Карева, Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога // *РМЖ*. – 2016. – №12. – С.811–816.
85. Татаурщикова, Н.С. Рациональное применение антигистаминных препаратов в клинической практике / Н.С. Татаурщикова, Р.И. Сепиашвили // Москва, «МЕДпресс-информ», 2013, 36 с.
86. Роль современных антигистаминных препаратов в лечении аллергических заболеваний / О.В. Полякова [и др.] // *Лекарственный вестник* – 2020. – № 1 (77). –Том 14.
87. Гуцин, И.С. Фенкарол. Значение в современной клинической практике и рекомендации по применению / И.С. Гуцин, М.Э. Каминка // М., – 2004. – 28 с.
88. Чебуркин, А.А. Актуальные вопросы применения антигистаминных препаратов в практике врача / А.А. Чебуркин // М., – 2005; 86 с.
89. Simons, F.E.R. Advances in H1-Antihistamines / F.E.R. Simons // *N Engl J Med* 2004; 351: 2203–2217.
90. Влияние антигистаминного препарата фенкарол и других хинуклидилкарбинолов на активность тканевых аминоксидаз / Э.А. Бауманис [и др.] // *Фармакол и токсикол* 1980; 1: 36–40.
91. Гуцин, И.С. Потенциал противоаллергической активности и клиническая эффективность H 1-антагонистов / И.С. Гуцин // *Аллергология* 2003;1: 37–44.

92. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper / M.K. Church, M. Maurer, F.E.R. Simons [et al.] // *Allergy* 2010; 65: 4: 435–444.
93. Фенкарол. Инструкция по применению.
94. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pathway/PathBank:SMP0060743>
95. Tiligada E. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century (англ.) / E. Tiligada, E. Madeleine // *British Journal of Pharmacology*. – 2020. – Vol. 177, iss. 3. – P. 469–489. – ISSN1476-5381. – doi:10.1111/bph.14524.
96. Synthesis of Best-Seller Drugs By R. Vardanyan, V. Hruby.
97. University of Arizona, 2016, 846c. Copyright © 2016 Elsevier BV <https://doi.org/10.1016/C2012-0-07004-4>.
98. SMPDB is supported by David Wishart, Departments of Computing Science & Biological Sciences, University of Alberta, Canada 2019.
99. <http://smpdb.ca/view/SMP0060743>
100. <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0240236>
101. Вдовиченко, В.П. Фармакология и фармакотерапия Минск: Донарит, 2014. – 880 с.
102. Золотые скрипты аптечных продаж: настольный справочник для провизоров и фармацевтов / [Ю. И. Чертков и др.] // *PharmContinuum*. Минск: [б. и.], 2017, 579 с.
103. Лусс, Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических заболеваний / Л.В. Лусс // *Российский аллергологический журнал*. – 2009. – № 1. – С. 78–84.
104. Николаев, А.Н. Механизмы эффективности антигистаминных препаратов первого поколения при ОРВИ / А.Н. Новиков // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 10. № 23. – С. 1089–1091.
105. Muether, P.S. Variant effect of first- and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold / P.S. Muether, J.M.Jr. Gwaltney // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33. – № 9. – P. 1483–1488.
106. Стремоухов, А.А. Лечение ринита при острых респираторных вирусных инфекциях антигистаминными препаратами I поколения / А.А. Стремоухов, Е.Б. Мищенко // *Лечащий врач*. – 2003. – № 2. – С. 77–78.
107. Белан, Э.Б. Антигистаминные производные хинуклидинов / Э.Б. Белан, М.В. Гутов // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2010; 8(5): 76–83.
108. Лопатин, А.С. Лечение острого и хронического фарингита / А.С. Лопатин // *Регулярные выпуски «РМЖ» №16 от 17.08.2001*. – 694 с.
109. <https://ru.wikipedia.org/wiki>.

110. Possible beneficial role of throat gargling in the coronavirus disease pandemic / C.-L. Tsai, P.-C. Wu // The Royal Society for Public Health. Published by Elsevier Ltd. June 2020 Public Health 185(1) DOI:10.1016/j.puhe.2020.05.055
111. Кюлев, А.И. Ирригационная терапия верхних дыхательных путей / А.И. Кюлев // М.: Медицина; 1987.
112. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9" (утв. Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2020 г.).
113. Фурасол. Инструкция по применению.
114. Пухлик, С.М. Оценка применения препарата Фурасол при заболеваниях глотки / С.М. Пухлик, И.К. Тагунова // «Оториноларингология. Восточная Европа». – 2016. – Т. 6, №1. – С. 129–139.
115. Биль, Б.Н. Оценка эффективности лечения препаратом Фурасол острых и хронических заболеваний горла разной этиологии / Б.Н. Биль // «Оториноларингология. Восточная Европа». 2015. – № 3 (20). – С. 7–13.
116. Яшан, А.И. Антисептики для местного лечения болезней уха, горла и носа / А.И. Яшан, Е.В. Покрышко // «Оториноларингология. Восточная Европа». – 2017. – Т.7, № 2. – С. 215–221.
117. Лечение неосложненных инфекций нижних мочевых путей, вызванных условно–патогенной микрофлорой, у женщин / Е.А. Султанова [и др.] // «РМЖ» №27 от 25.12.2005. – С. 1846.
118. Сравнительный анализ эффективности местной терапии хронического тонзиллита у детей / Т.Ю. Владимирова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018; 63:(6). – С. 92–97.
119. Фурацилин. Инструкция по применению.
120. Photosensitizing properties and antioxidant activity of furagin - an antimicrobial drug that is a derivative of nitrofurantoin / E.N. Makareeva [et al.] // Biofizika. 1997 Mar-Apr; 42(2):472–9.
121. Photosensitization and photoprotection by some drugs, metabolites and other compounds / E.L. Lozovskaia, E.N. Makareeva, I.U. Makedonov // Biofizika. 1997 May-Jun; 42(3):549–57.
122. Долина, И.В. Хронические тонзиллиты: возможности профилактики / И.В. Долина, А.И. Картель, А.А. Картель // «Оториноларингология. Восточная Европа». – 2012 – № 2 (07). – С.112–117.
123. A population-based case-control teratologic study of furazidone, a nitrofurantoin-derivative treatment during pregnancy / A.E. Czeizel [et al.] // Clin Nephrol. – 2000 Apr; 53(4):257–63.
124. Pulmonary reaction after furazidone (Furagin). Case report / T.M. Zielonka, U. Demkow, J. Kus // Pol Arch Med Wewn. – 1997 May; 97(5):465–72.

125. Effects of a new derivative of 5-alkyl-3N-furanones on the colonization resistance of the intestine in albino mice / A. Tomnikov, G.M. Shub // *AntibiotKhimioter.* – 1990 May; 35(5):31–2.
126. Квашнина, Л.В. Опыт клинического применения аэрозольных форм препаратов растительного происхождения при лечении острого воспаления ротоглотки в детском возрасте / Л.В. Квашнина, В.П. Родионов // *Семейная медицина.* – 2016. – №3 (16). – С.132–136.
127. Инструкция по применению изделия медицинского назначения "Фаринол" спрей 20 мл.
128. Календула лекарственная (*Calendula officinalis* L.) Аналитический обзор / Б.М. Зузук, Р.В. Куцик, С.М. Калугина, Я.С. Гудивок, Л.М. Куровець // *Провизор.* – 2001. – Вып.5. – http://www.pr0vis0r.c0m.ua/archive/2001/N5/art_29.php
129. Шарова, О.В. Флавоноиды цветков календулы лекарственной / О.В. Шарова, В.А. Куркин // *Химия растительного сырья.* – 2007. – №1. – С. 65–68.
130. Muley, B.P. Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae): A Review / B.P. Muley, S.S. Khadabadi, N.B. Banarase // *Tropical J. Pharm. Res.* – 2009. – V.8. – P. 455–465.
131. Antioxidant and immunomodulatory properties of sea buckthorn (*Hippophaerhamnoides*) an in-vitro study / S. Geetha, M. Sai Ram, V. Singh, G. Ilavazhagan, R.C. Sawhney // *J Ethnopharmacol.* – 2002 79: 373–378.
132. The chemical constituents and pharmacological effects of *Calendula officinalis* – a review / Ali Esmail Al-Snafi // *Indian Journal of Pharmaceutical Science & Research.* – 2015. – Vol 5.(Issue 3). P.172–185.
133. Зубарев, Ю.Л. Облепиха. История и перспективы международного научного сотрудничества / Ю.Л. Зубарев // *Достижения науки и техники АПК.* – 2009. – Выпуск №7. – С. 22–34.
134. Шюпшинскене, Н. Эффективность FaringoSpray при устранении боли в глотке / Н. Шюпшинскене, К. Каминскайте // *Журнал врача Литвы.* – 2010. – № 2 (8). – С. 16–19.
135. Anti-HIV activity of extracts from *Calendula officinalis* flowers / Z. Kalvatchev [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* – 1997, 51:176–180.
136. May, G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures / G. May, G. Willuhn // *Arzneimittel-Forschung.* – 1978, 28:1–7.
137. Structure and in vitro antiviral activity of triterpenoidsaponins from *Calendula arvensis* / N. De Tommasi [et al.] // *Planta Med.* – 1991. – Vol. 57, № 3. – P. 250–253.

138. Structure and in vitro antiviral activity of sesquiterpene glycosides from *Calendula arvensis* / N. De Tommasi [et al.] // *J. Natur. Products.* – 1990. – Vol. 53, № 4. – P. 830–835.
139. Study of antiviral properties of *Calendula officinalis* / N.S. Bogdanova [et al.] // *FarmakolToksikol (Moscow).* – 1970, 33:349.
140. Tarle, D. Antimicrobial substances in *FlosCalendulae* / D. Tarle, I. Dvorzak // *Farmaceutski Vestnik (Ljubljana).* 1989. – 40:117–120.
141. Acevedo, J.G. In vitro antimicrobial activity of various plant extracts used by purepecha against some Enterobacteriaceae / J.G. Acevedo, J.L. Lopez, G.M. Cortes // *International Journal of Pharmacognosy.* – 1993, 31:61–64.
142. Antioxidant and antibacterial activities of various seabuckthorn (*Hippophaerhamnoides L.*) seed extracts / P.S. Negi, A.S. Chauhan, G.A. Sadia [et al.] // *Food Chemistry.* – 2005;92:119–24.
143. Chauhan, A.S. Antioxidant and antibacterial activities of aqueous extract of Seabuckthorn (*Hippophaerhamnoides*) seeds / A.S. Chauhan, P.S. Negi, R.S. Ramteke // *Fitoterapia.* – 2007;78:590–2.
144. Antimicrobial, antioxidant and phytochemical investigations of seabuckthorn (*Hippophaerhamnoides L.*) leaf, stem, root and seed / T. Michel, E. Destandau, G.LeFloch, M.E. Lucchesi and 28 J.G. Bode, U. Albrecht, D. Haussinger, P.C. Heinrich and C. Elfakir // *Food Chem.*, 2012, 131, 754–760.
145. Antioxidant and antimicrobial properties of phenolic rich fraction of Seabuckthorn (*Hippophaerhamnoides L.*) leaves in vitro / M.S. Yogendra Kumar, R.J. Tirpude, D.T. Maheshwari, A. Bansal and K. Misra // *Food Chem.*, 2013, 141, 3443–3450.
146. In vitro activity of bergamot natural essence and furocoumarin-free and distilled extracts, and their associations with boric acid, against clinical yeast isolates / L. Romano, F. Battaglia, L. Masucci, M. Sanguinetti, B. Posteraro, G. Plotti, S. Zanetti, G. Fadda // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2005. – Vol. 55, Issue 1. – P. 110–114.
147. Солдатченко, С.С. Профилактика и лечение заболеваний эфирными маслами / С.С. Солдатченко // Симферополь: Таврида, 2008. – 204 с
148. Anti-Inflammatory, Anti-Tumor-Promoting, and Cytotoxic Activities of Constituents of Marigold (*Calendula officinalis*) Flowers / M. Ukiya [et al.] // *J. Nat. Prod.* – 2006, 69, 1692–1696.
149. Vitamin E and *Hippophaerhamnoides L.* extract reduce nicotine-induced oxidative stress in rat heart / K. Gumustekin [et al.] // *Cellular Biochemistry & Function.* – 2010. – 28, 329–333.
150. Immunomodulatory effects of seabuckthorn (*Hippophaerhamnoides L.*) against chromium (VI) induced immunosuppression / S. Geetha, V. Singh, M.S. Ram [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2005;278:101–9.

151. Anti-inflammatory activity of Seabuckthorn (*Hippophaerhamnoides*) leaves / L. Ganju [et al.] // *IntImmunopharmacol.* –2005;5:1675–84.
152. The role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of *Calendula officinalis* flowers / R. Della-Loggia [et al.] // *PlantaMedica.* – 1994, 60:516–520.
153. Войткевич, С.А. Целебные растения и эфирные масла. – М.: Пищевая промышленность, 2002. – 172 с.
154. A study of leaves and the oil cake of Seabuchthorn. Biology / D.T. Tsybikova [et al.] // *Chemistryand Pharmacology of Seabuckthorn*, NaukaSibirdiv, Novosibirsk. – 1983, pp. 107–9.
155. Safety and healing efficacy of sea buckthorn (*Hippophaerhamnoides* L.) seed oil on burn wounds in rats / N.K. Upadhyay [et al.] // *Food ChemToxicol.* – 2009;47:1146–53.
156. Influence of the physiological regeneration and epithelialization using fractions isolated from *Calendula officinalis* / E. Klouček-Popova [et al.] // *ActaPhysiolPharmacol Bulg.* – 1982; 8:63–7.
157. Of the doorstep of the season of acute respiratory viral infection / P. Kaspars [et al.] // *Latvijasarsts.* – 2015, October. – P. 21–24.
158. Sanders, M. Inhalation therapy: an historical review / M. Sanders // *Prim Care Respir J.*, 2007. – Vol. 16. – P. 71–81.
159. Combined antiviral-antimediator treatment for the common cold / J.M. Gwaltney [et al.] // *J. Infect. Dis.*, 2002.– Vol. 186 (2). –P. 147–154.
160. Симонова, О.И. Ингаляционная терапия: от чего зависит ее эффективность? / О.И. Симонова // *Вопросы современной педиатрии.* – 2008 – Т. 7, № 4, с. 1–5.
161. Татарский, А.Р. Роль небулайзеров в терапевтической практике / А.Р.Татарский, Е.В. Бобков, С.Л. Бабак // *ConsiliumMedicum.* – 2007. – Том 9 – № 3. – С. 70–77.
162. Садовский, В.И. Небулайзерная терапия заболеваний ЛОР-органов / В.И. Садовский, А.В. Черныш, В.А. Сорокин // Минск: «УниверсалПресс», 2008. – 50 с.
163. Рузанов, Д.Ю. Небулайзерная терапия в практике терапевта: методические рекомендации / Д.Ю. Рузанов // Минск: «Парадокс», 2008. – 31 с.
164. Козловский, В.И. Небулайзерная терапия: монография / В.И. Козловский, О.М. Селезнева // Витебск: ВГМУ, 2014. – 83 с.
165. Чучалин, А.Г. Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике / А.Г. Чучалин, М.А. Куценко // *РМЖ.* – 2013. – № 29. – С.1440.
166. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review / V.T. da Costa Klinger [et al.] // doi: 10.1016/j.bjorl.2020.05.008. Epub 2020 Jun 9.

167. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic – BRS Consensus Guidelines / С. Hopkins, М. Alanin, С. Philpott.
168. Объективная обонятельная оценка самооценки потери обоняния в серии случаев из 86 пациентов с COVID-19 / J.R. Lechien [et al.] // ГоловаШея. – 2020. 42. doi: 10.1101 / 2020.05.03.20088526.
169. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», МЗ РФ, Версия 10 (08.02.2021).
170. Малец, Е.Л. Лечение пациентов с нарушением обоняния после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 / Е.Л. Малец // Медицинские новости. – 2021. – №3. – С. 71–74.
171. Скворцов, В.В. Дизосмия при COVID-19: патогенез, клиника, лечение и профилактика / В.В. Скворцов, В.В. Петруничева, В.И. Родин // Лечащий врач. – 2025.– №. 2.–С.52-56.
172. Шаров М.Н. Современный опыт применения антихолинэстеразных препаратов в неврологии / М.Н. Шаров, О.А. Степанченко, З.А. Суслина // М.: Леч врач, – 2008; 5: 91–94.
173. Нейромидин таблетки: инструкция по применению.
174. Нейромидин в клинической практике. 2-с изд., перераб. и доп. / И.В. Дамулин [и др.] //– М.: ООО «Медицинское информационное агентство» 2016 – 60 стр. ISDB 978-5-8948-1942-6
175. Максименя, Г.Г. Современный взгляд на клинко-фармакологические подходы в лечении аносмии / Г.Г. Максименя // Recipe;2021; 24 (6): 800–810.
176. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial / А.А. Abdelalim [et al.] // Am J Otolaryngol 2021 Jan 4;42(2):102884. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102884
177. Иммунология COVID-19: современное состояние науки / Н. Вабрет [и др.] // *Иммунитет*. – 2020. – 52: 910–41.DOI: 10.1016 / j.immuni.2020.05.002