

Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей

Н.А. Геппе, И.В. Озерская, Н.Г. Колосова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

New methods of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. Local protection factors of the respiratory mucosa

N.A. Geppe, I.V. Oserskaya, N.G. Kolosova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают лидирующие позиции в структуре заболеваний у детей. Отделяемое из носа, заложенность носа и затруднение носового дыхания — типичные и самые беспокоящие симптомы ОРВИ. Местные защитные факторы слизистой оболочки респираторного тракта (эпителиальный барьер, мукоцилиарный клиренс, антимикробные пептиды, иммуноглобулин А, микробиота) препятствуют проникновению возбудителей респираторных инфекций. Поддержание физиологического состояния слизистой оболочки играет важную роль в предотвращении ОРВИ у детей. В основе лечения ОРВИ у детей лежат обеспечение ухода и поддерживающие мероприятия. Орошение полости носа солевыми растворами способствует удалению слизи, механическому очищению, стимулирует мукоцилиарный клиренс, уменьшает отек слизистой оболочки и снижает потребность в применении деконгестантов. Новое средство для орошения полости носа назальный спрей «АкваЛор протект» содержит 45% морской воды со слабогипертонической концентрацией солей (1,5%) и экстракт бурых водорослей *Ascophyllum nodosum*. Основные полисахариды бурых водорослей фукоидан и аскофиллан обладают широким спектром биологической активности, в том числе противовоспалительным и противовирусным свойствами. Добавление экстракта бурых водорослей к солевому раствору может способствовать повышению эффективности ирригационной терапии при лечении и профилактике ОРВИ у детей.

Ключевые слова: дети, ОРВИ, слизистая оболочка носа, местные защитные факторы, солевые растворы.

Для цитирования: Геппе Н.А., Озерская И.В., Колосова Н.Г. Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64;(5): 14–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-14-20

Acute respiratory viral infections (ARVI) are the most common diseases among children. The typical and most disturbing symptoms of ARVI are nasal discharge, nasal congestion and difficulty in nasal breathing. Local protective factors of the respiratory mucosa (epithelial barrier, mucociliary clearance, antimicrobial peptides, immunoglobulin A, microbiota) prevent the penetration of respiratory infections. To prevent ARVI in children it is important to maintain the physiological state of the mucous membrane. ARVI treatment in children is based on care and supportive activities. By irrigating nasal cavity with saline one removes mucus, mechanical impurities, stimulates mucociliary clearance, reduces swelling of the mucous membrane and need for decongestants. The new nasal spray Aqualor Protect contains 45% of sea water with a slightly hypertonic concentration of salts (1.5%) and *Ascophyllum nodosum* brown algae extract. The main polysaccharides of brown algae - fucoidan and ascofillan - have a wide range of biological actions, including anti-inflammatory and antiviral properties. The extract of brown algae added to saline helps to increase the effectiveness of irrigation therapy in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections in children.

Key words: children, ARVI, nasal mucosa, local protective factors, saline solutions.

For citation: Geppe N.A., Oserskaya I.V., Kolosova N.G. New methods of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. Local protection factors of the respiratory mucosa. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64;(5): 14–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-14-20

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) возникают у детей чрезвычайно часто, занимая первое место в структуре острых инфекционных заболеваний [1]. В Российской Федерации за 2018 г. было зарегистрировано 22 085 400 случаев ОРВИ у детей, что соответствует заболеваемости 75 391,66 на 100 тыс. [2]. Дети

болеют ОРВИ в 3,5 раза чаще, чем взрослые. Наиболее распространенными возбудителями ОРВИ являются представители семейства риновирусов, насчитывающего более 100 серотипов [3]. Отделяемое из носа, заложенность носа и затруднение носового дыхания — типичные и самые беспокоящие симптомы ОРВИ.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0003-0547-3686
e-mail: geppe@mail.ru

Озерская Ирина Владимировна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский университет),
ORCID: 0000-0001-6062-5334

Колосова Наталья Георгиевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),
ORCID: 0000-0001-5071-9302

119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1

Входными воротами для возбудителей ОРВИ служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей. В норме слизистая оболочка респираторного тракта представляет собой непроницаемый барьер на пути возбудителей респираторных инфекций, что обусловлено наличием местных защитных факторов, врожденного и адаптивного иммунитета [4]. Однако при массивном инфицировании, высокой патогенности возбудителя, снижении иммунитета барьерная функция слизистой оболочки нарушается, что может привести к развитию инфекции. Поддержание физиологического состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей играет важную роль в предотвращении ОРВИ у детей.

Местные факторы защиты слизистой оболочки респираторного тракта. Защитные факторы слизистой оболочки можно условно разделить на механические, химические и биологические. К первым следует отнести сам эпителиальный барьер, представленный реснитчатыми эпителиоцитами, соединенными плотными межклеточными контактами [5]. Большую роль в механическом очищении слизистой оболочки респираторного тракта играют также мукоцилиарный клиренс и турбулентный поток воздуха при кашле и чихании [4]. К химическим факторам относятся ферменты слезной жидкости (лизоцим) и антимикробные пептиды, содержащиеся в слизи — α - и β -дефензины, кателицидин, лактоферрин, а также иммуноглобулин А [6]. К биологическим факторам защиты относится нормальная микробиота [7]. Кроме того, в защите слизистой оболочки респираторного тракта активное участие принимает лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой — MALT (mucosa associated lymphoid tissue). В собственной пластинке слизистой оболочки (lamina propria) локализуются иммунные клетки: дендритные клетки, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы [7].

Эпителий активно участвует в иммунных реакциях путем активного транспорта иммуноглобулинов к просвету дыхательных путей, а также за счет взаимодействия с иммунными клетками [5, 8]. Респираторный эпителий синтезирует цитокины, взаимодействующие с дендритными (антигенпредставляющими) клетками, макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами и Т-лимфоцитами [9].

Дефензины — это пептиды с широким спектром антимикробной активности (противовирусной, антибактериальной, противогрибковой, антипротозойной) [10, 11]. Будучи самыми распространенными антимикробными пептидами человека, дефензины играют важную роль в обеспечении врожденного иммунитета [12]. β -Дефензины также обеспечивают поддержание динамического равновесия микробиоты слизистых оболочек [10]. Кателицидин синтезируется нейтрофилами, макрофагами, эпителиальными клетками в ответ на инфекцию и не только обладает

противомикробной активностью, но и индуцирует апоптоз клеток [13].

Нормальная микробиота слизистой оболочки респираторного тракта, в состав которой входят не только бактерии, но и вирусы, грибы, археи, играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза и защите от инфекций. Она способствует подавлению роста и размножения потенциально патогенных микроорганизмов. Микробиота также стимулирует синтез противомикробных пептидов и иммуноглобулинов класса А, что необходимо для реализации врожденного иммунитета [7].

В целом наблюдается корреляция между микробиомом верхних и нижних дыхательных путей и ротовой полости. Общими микроорганизмами для носоглотки, ротовой полости и нижних дыхательных путей являются представители *Lactococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Streptococcus*. Кроме того, были выявлены общие микроорганизмы, характерные для микробиоты носоглотки и кожи — *Corynebacteriaceae*, *Propionobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*. Основными микроорганизмами всего респираторного тракта за исключением передних отделов носа считаются *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*. Микробиота передних отделов носа имеет больше общего с микробиотой кожи [14]. Установлена тесная взаимосвязь микробиоты респираторного и желудочно-кишечного тракта [15].

Для носовой полости детей младше 2 лет характерны бактерии рода *Moraxella*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*. Выделяют различные варианты нормальной микробиоты с преобладанием того или иного микроорганизма. Микробиота меняется с возрастом и зависит от внешних факторов, например, от вида вскармливания. У детей на исключительно грудном вскармливании в носовой полости преобладают бактерии рода *Dolosigranulum* и *Corynebacterium*, в то время как у детей на искусственном вскармливании — *Staphylococcus*. Эти различия переходящи и исчезают к 6 мес жизни. Однако неясно, какое влияние оказывают такие транзитные различия на развитие иммунной системы и восприимчивость к респираторным заболеваниям, а также какие долгосрочные последствия имеют эти транзитные различия [16].

На состав микробиоты влияет также путь родоразрешения. Показано, что у детей, родившихся через естественные родовые пути, уже через 24 ч после рождения в носовой полости начинает формироваться нормальная микробиота, устанавливаясь к 1-й неделе жизни. У детей, рожденных путем кесарева сечения, сроки формирования микробиоты существенно удлинены. Однако эти небольшие различия в микробиоте в зависимости от пути родоразрешения также переходящи и исчезают к 6 нед жизни. К основным микроорганизмам, выделяемым из носовой полости в день родов независимо от спо-

собирает родоразрешения, относятся *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*. В течение первых 6 нед жизни постепенно уменьшается количество *Lactobacillus* и *Propionibacterium*, а количество *Moraxella*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium* увеличивается [16].

Паттерн бактериальной колонизации в течение первых месяцев жизни может играть роль в стабильности назальной микробиоты. Было показано, что ранняя колонизация преимущественно *Moraxella*, *Corynebacterium* и *Dolosigranulum* приводит к более стабильной микробиоте в течение первых 2 лет жизни. Напротив, преобладание *Haemophilus* и *Streptococcus* приводит к формированию менее стабильной микробиоты. Однако стабильность назальной микробиоты — условное понятие, так как постоянно изменяется ее состав, даже в зависимости от времени года [16].

В настоящее время существует гипотеза, что ОРВИ влияют на состав микробиоты верхних дыхательных путей, и микробиота, в свою очередь, тоже влияет на восприимчивость к ОРВИ и их тяжесть. Так, было показано, что варианты микробиоты у детей первого года жизни с преобладанием *Corynebacterium*, *Alloiococcus* (*Dolosigranulum*) и *Staphylococcus* связаны с меньшим риском развития ОРВИ, а варианты микробиоты с преобладанием *Moraxella*, *Streptococcus* и *Haemophilus* — с повышенным риском. Однако данные по исследованию микробиоты и ее связи с ОРВИ несколько противоречивы, что требует дополнительного изучения [16].

Как только будут решены вопросы о том, что и как влияет на микробиоту и какая микробиота лучше защищает от ОРВИ, появится возможность влиять на ее состав с целью профилактики или лечения ОРВИ. Так, в настоящее время уже используется трансплантация микробиоты желудочно-кишечного тракта для лечения различных заболеваний, например, язвенного колита, болезни Крона и рецидивирующего псевдомембранозного колита [17]. Для других локаций трансплантация микробиоты пока не используется, но работа в этом направлении достаточно перспективна [17, 18]. Для трансплантации микробиоты респираторного тракта могут быть созданы спреи, порошки или суспензии. Появилось такое понятие, как селективная трансплантация микробиоты, которая находится между трансплантацией всей микробиоты (содержащей сотни различных видов микроорганизмов) и использованием пробиотиков (которые содержат лишь один или несколько видов бактерий, характерных для нормальной микробиоты). Цель селективной трансплантации микробиоты состоит в стимуляции образования полноценной нормальной микробиоты [17].

Микробиота формируется в результате взаимодействия с макроорганизмом. Принципиально важны не только и даже не столько конкретные микроорганизмы, сколько взаимодействия между ними и между

макроорганизмом и ими. Поэтому точный состав микробиоты у разных людей различается. Взаимодействия между микроорганизмами формируют стабильную микробиоту, которая необходима для такого защитного механизма от проникновения патогенных микроорганизмов, как колонизационная резистентность. Микробиота оказывает принципиальное влияние на развитие и поддержание как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Во время инфекции происходит разрыв взаимодействий между микробиотой и макроорганизмом, который может быть временным (острая инфекция) или постоянным (хроническая инфекция) [19].

Современные подходы к лечению и профилактике ОРВИ. У детей, как правило, ОРВИ не требуют медикаментозной терапии, за исключением антипиретиков по показаниям [20, 21]. Существенное улучшение обычно наступает у большинства детей через 10–14 дней [22, 23]. Этиотропная противовирусная терапия показана при гриппе. При других респираторных вирусных инфекциях иногда используются противовирусные препараты, активирующие или модулирующие ответную реакцию иммунитета при повторных, частых заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. В рандомизированных исследованиях, систематических обзорах и мета-анализах не доказана эффективность по сравнению с плацебо таких лекарственных средств для лечения ОРВИ у детей, как антигистаминные препараты. Кроме того, эти средства могут давать серьезные побочные эффекты [20].

Местные деконгестанты (оксиметазолин, ксилометазолин, фенилэфрин) у детей младше 12 лет при ОРВИ в случае длительного и частого использования могут стать причиной носовых кровотечений и эффекта рикошета, при котором назальная обструкция усиливается после отмены сосудосуживающего препарата; существует также риск развития медикаментозного ринита при длительном использовании. У детей старше 12 лет допустимо использование назальных деконгестантов коротким курсом при выраженной заложенности носа [24–27].

В лечении ОРВИ у детей основное место занимает обеспечение ухода и поддерживающие мероприятия. Больному ОРВИ ребенку, безусловно, рекомендуется достаточное питье, что способствует поддержанию увлажненного состояния слизистых оболочек и разжижению секрета [28]. В некоторых исследованиях было показано, что теплое питье ускоряет и облегчает отхождение назального секрета, в том числе за счет сопутствующей ингаляции теплого увлажненного воздуха. Снижение вязкости секрета облегчает мукоцилиарный клиренс [28–30]. Наиболее выраженное влияние на назальный мукоцилиарный клиренс оказывает куриный бульон [29]. Однако в других исследованиях зарегистрировать существенное изменение

назального мукоцилиарного клиренса после употребления теплого питья не удалось. Несмотря на противоречивость данных, употребление теплого питья при ОРВИ улучшает субъективную оценку общего состояния больных и субъективную оценку отхождения назального секрета. Возможно, действие обусловлено эффектом плацебо, а также кратковременными физическими эффектами.

Облегчению симптомов ОРВИ способствует прохладный увлажненный воздух. Возможно использование увлажнителя в помещении, однако необходимо проводить регулярную и тщательную чистку прибора в соответствии с инструкцией производителя. Паровые ингаляции для лечения ОРВИ у детей не рекомендуются в связи с опасностью возникновения ожогов [31]. В рандомизированном исследовании с участием 899 детей старше 3 лет было отмечено, что использование паровых ингаляций не способствовало уменьшению выраженности симптомов ОРВИ [32]. Проведенный в 2017 г. систематический обзор (6 рандомизированных исследований, 387 пациентов), в котором изучали влияние теплого увлажненного воздуха на симптомы ОРВИ, показал противоречивые результаты [33]. ВОЗ не рекомендует использовать паровые ингаляции для лечения кашля и ОРВИ у детей [28].

Орошение полости носа солевыми растворами (иригационная терапия) способствует удалению назального секрета, механическому очищению полости носа, стимулирует мукоцилиарный клиренс и уменьшает отек слизистой оболочки [34, 35]. Систематический обзор, проведенный в 2015 г. по результатам 5 рандомизированных исследований с участием 544 детей и 205 взрослых, показал, что орошение носа солевыми растворами может способствовать облегчению симптомов ОРВИ [36]. В самом большом из включенных в обзор исследований — с участием 401 ребенка от 6 до 10 лет — было показано существенное уменьшение выраженности симптомов (отделяемое из носа, заложенность носа, боль в горле), а также сокращение применения сосудосуживающих средств и длительности симптомов ОРВИ при использовании орошения носа солевыми растворами [36].

Орошение полости носа солевыми растворами может уменьшить или устранить потребность в применении других назальных лекарственных средств, в первую очередь деконгестантов [37]. Орошение слизистой оболочки носа при ОРВИ применяется 3–4 раза в сутки, при необходимости чаще.

Иригационная терапия — безопасный немедикаментозный метод лечения ринита. Однако при неправильной технике или использовании неподходящих растворов может возникать раздражение слизистой оболочки или носовые кровотечения. У детей грудного возраста предпочтительно прибегнуть к солевым растворам в виде капель с последующим удалением

слизи с помощью аспиратора. У детей более старшего возраста можно использовать солевые растворы в форме спрея. Предпочтение следует отдавать средствам с мягким орошающим распылением [38].

Широкому применению иригационной терапии при ОРВИ у детей способствует и позитивное отношение к процедуре оториноларингологов, педиатров, а также родителей пациентов [39].

Иригационная терапия солевыми растворами также показана для профилактики ОРВИ, особенно в период эпидемического подъема заболеваемости: регулярное орошение полости носа снижает риск заболевания ОРВИ [40]. Для профилактики ОРВИ достаточно орошать полость носа 1–2 раза в сутки. Наряду с иригационной терапией снижению заболеваемости ОРВИ у детей способствуют уменьшение контактов, частое мытье рук и вакцинация от гриппа [21].

Эффективность и безопасность солевых растворов, используемых для орошения полости носа, зависит от их осмолярности. Наиболее благоприятное действие на эпителий оказывают изотонические (концентрация минеральных веществ 0,9%) и слабогипертонические (концентрация минеральных веществ 1,5–3%) растворы. Слабогипертонические растворы оказывают более благоприятное действие на мукоцилиарный клиренс, чем изотонические растворы [39]. Растворы с концентрацией солей более 3% не рекомендуются к применению при ОРВИ у детей, так как оказывают раздражающее действие и могут угнетать двигательную активность ресничек цилиарного эпителия.

Свойства солевого раствора определяются не только осмолярностью, но и его минеральным составом. Магний способствует восстановлению эпителия и подавляет воспаление. Калий оказывает противовоспалительное действие. Магний, калий и кальций способствуют нормальному функционированию клеток цилиарного эпителия [39]. В отличие от изотонического раствора натрия хлорида в физиологическом растворе Рингера, помимо ионов натрия и хлора, содержатся ионы калия и кальция. В морской воде, помимо ионов натрия и хлора, содержатся сульфаты, магний, калий, кальций, йод, железо, цинк, селен, медь, марганец, хром и другие элементы.

Вероятно, чем больше содержание морской воды в средстве для орошения полости носа, тем лучше. В рандомизированном слепом исследовании *in vitro* сравнили влияние изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия, 30% раствора морской воды и натуральной неразбавленной морской воды на частоту биения ресничек респираторного эпителия. Растворы морской воды, особенно неразбавленной, существенно увеличивали частоту биения ресничек по сравнению с изотоническим (0,9%) раствором хлорида натрия, а также ускоряли заживление поврежденного эпителия [41].

Предпочтительней готовые аптечные формы солевых растворов, так как они стерильны и обладают стандартизированным составом. Однако можно приготовить солевой раствор в домашних условиях с поваренной или морской солью и кипяченой водой. Для приготовления солевых растворов в домашних условиях не следует использовать водопроводную воду из-за риска развития амёбного менингоэнцефалита [35].

В настоящее время на фармацевтическом рынке доступно большое число различных средств, предназначенных для орошения полости носа. Они различаются как по составу (изотонический раствор NaCl, восстановленный солевой раствор, натуральная морская вода, 30% раствор морской воды), так и по осмолярности (гипотонические, изотонические, слабогипертонические). Имеются также различные устройства доставки (назальные капли, спрей, устройства для промывания). В 2018 г. на российском рынке появилось новое средство для орошения полости носа — назальный спрей «Аквалор протект» («ИС ЛАБ», Франция), разрешенный к применению у детей с 6 мес. Средство содержит 45% морской воды и относится к слабогипертоническим растворам (концентрация минеральных солей 15 г/л, что соответствует 1,5%). Специальная конструкция распылителя позволяет бережно орошать слизистую оболочку носа, не повреждая ее. Устройство флакона и дозатора «Аквалор протект» предотвращает контаминацию раствора, что позволяет не использовать в составе консерванты*.

Отличительной особенностью «Аквалор протект» от других средств для орошения полости носа состоит в наличии в составе экстракта бурых водорослей *Ascophyllum nodosum*. Экстракт бурых водорослей способствует регенерации эпителия и уменьшению воспаления.

В последнее время отмечается повышенный интерес к биологически активным свойствам бурых

водорослей. Основным полисахаридом в составе бурых водорослей является фукоидан [42]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* на мышах обнаружены иммуномодулирующие, антибактериальные, противовирусные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства фукоидана [42–44]. В исследованиях на мышах показано, что фукоидан способствует созреванию дендритных клеток [45]. Противовирусное действие фукоидана связано с предотвращением прикрепления вирусов к поверхности клетки и дальнейшего проникновения их в клетку путем взаимодействия с положительно заряженными доменами гликопротеинов вирусной оболочки [43].

В настоящее время активно изучаются иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства фукоидана. Показано, что фукоидан способен снижать воспалительный ответ респираторного эпителия при вирусных инфекциях. Это обосновывает целесообразность его применения для профилактики или лечения ОРВИ. Солевые растворы, содержащие фукоидан, не только способствуют механическому очищению полости носа, но и оказывают противовоспалительное действие [46].

Кроме фукоидана, в бурых водорослях содержится и другой полисахарид — аскофиллан, который в исследованиях на мышах также показал иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства [45, 47, 48].

Таким образом, добавление биологически активных компонентов к солевым растворам для орошения полости носа, в частности экстракта бурых водорослей, может повышать эффективность ирригационной терапии. Такие растворы способствуют поддержанию физиологического состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей, обеспечивая надежное функционирование местных защитных факторов, что обеспечивает предотвращение респираторных инфекций. При развившемся инфекционном процессе применение солевых растворов с экстрактом бурых водорослей может способствовать более быстрому восстановлению эпителия за счет противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств.

* Инструкция по применению медицинского изделия «Средство для орошения полости носа “Аквалор протект”».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Российский статистический ежегодник. 2018: Стат. сб./Росстат. М., 2018; 694. [Russian statistical yearbook. 2018: Stat.SB./Rosstat. M., 2018; 694 (in Russ.)]
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2018 г. https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 ссылка активна на 06.07.19. [Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). Infectious morbidity in the Russian Federation in January–December 2018 [https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/stat-](https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277)
3. Heikkinen T., Järvinen A. The common cold. Lancet 2003; 361(9351): 51.
4. Озерская И.В., Генне Н.А., Малявина У.С. Функциональное состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой. Доктор.Ру. Педиатрия 2017; 5(144): 16–20. [Ozerskaya I.V., Genne N.A., Malyavina U.S. Functional state of the ciliary epithelium of the upper respiratory tract in children with bronchial asthma. Doctor.Ru. Pediatrics 2017; 5(144): 16–20 (in Russ.)]
5. Озерская И.В., Генне Н.А., Малявина У.С. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной аст-

- мой и аллергическим ринитом. Доктор.Ру 2018; 11(155): 50–56. [Ozerskaya I.V., Geppe N.Ah. Malyavina U.S. Features of respiratory epithelium in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. Doctor.Ru 2018; 11 (155): 50–56 (in Russ.)]
6. *Ganesan S., Comstock A.T., Sajjan U.S.* Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers* 2013; 1: e24997
7. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие. Под ред. С.А. Ляликова, Н.М. Тихона. Минск: Вышэйшая школа, 2015; 366. [Clinical immunology and Allergology. Editors S.A. Lyalikov, N.M. Tikhon. Minsk: Vysheishaya shkola, 2015; 366 (in Russ.)]
8. *Swindle E.J., Collins J.E., Davies D.E.* Breakdown in epithelial barrier function in patients with asthma: Identification of novel therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 23–34. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.037
9. *Himi T., Takano K., Ogasawara N., Go M., Kurose M., Koizumi J. et al.* Mucosal immune barrier and antigenpresenting system in human nasal epithelial cells. *Adv Otorhinolaryngol* 2011; 72: 28–30. DOI: 10.1159/000324590
10. *Meade K.G., O'Farrelly C.* β -Defensins: Farming the Microbiome for Homeostasis and Health. *Front Immunol* 2019; 9: 3072. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03072
11. *Park M.S., Kim J.I., Lee I., Park S., Bae J.Y., Park M.S.* Towards the Application of Human Defensins as Antivirals. *Biomol Ther* 2018; 26(3): 242–254. DOI: 10.4062/biomolther.2017.172
12. *Wilson S.S., Wiens M.E., Smith J.G.* Antiviral Mechanisms of Human Defensins. *J Mol Biol* 2013; 425(24): 4965–4980. DOI: 10.1016/j.jmb.2013.09.038
13. Мишланов В.Ю. Дефензины и другие противомикробные пептиды: роль нарушений белоксинтезирующей способности нейтрофилов в патогенезе заболеваний органов дыхания. Пульмонология 2014; 3: 104–112. [Michlanov V.Yu. Defensins and other antimicrobial peptides: the role of violations of the protein-synthesizing ability of neutrophils in the pathogenesis of respiratory diseases. *Pul'monologiya (Pulmonology)* 2014; 3: 104–112 (in Russ.)]
14. *Hanshewa A.S., Jetté M.E., Rosen S.P., Thibeault S.L.* Integrating the microbiota of the respiratory tract with the unified airway model. *Respir Med* 2017; 126: 68–74. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.019
15. *Grier A., McDavid A., Wang B., Qiu X., Java J., Bandyopadhyay S. et al.* Neonatal gut and respiratory microbiota: coordinated development through time and space. *Microbiome* 2018; 6(1): 193. DOI: 10.1186/s40168-018-0566-5
16. *Bomar L., Brugger S.D., Lemon K.P.* Bacterial Microbiota of the Nasal Passages Across the Span of Human Life. *Curr Opin Microbiol* 2018; 41: 8–14. DOI: 10.1016/j.mib.2017.10.023.
17. *Zhang F., Cui B., He X., Nie Y., Wu K., Fan D.* Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein Cell* 2018; 9(5): 462–473. DOI: 10.1007/s13238-018-0541-8
18. *Hoffmann D.E., Palumbo F.B., Ravel J., Rowthorn V., von Rosenvinge E.* A proposed definition of microbiota transplantation for regulatory purposes. *Gut Microbes* 2017; 8(3): 208–213. DOI: 10.1080/19490976.2017.1293223
19. *Hand T.W.* The role of the microbiota in shaping infectious immunity. *Trends Immunol* 2016; 37(10): 647–658. DOI: 10.1016/j.it.2016.08.007
20. *Sharfstein J.M., North M., Serwint J.R.* Over the counter but no longer under the radar--pediatric cough and cold medications. *N Engl J Med* 2007; 357(23): 2321. DOI: 10.1056/NEJMp0707400
21. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ОРВИ, 2018; https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi2018.pdf [Acute respiratory viral infection (ARVI) in children. Federal clinical guidelines for the care of children with ARVI, 2018; 33. https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi2018.pdf (in Russ.)]
22. *Hay A.D., Wilson A.D.* The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2002; 52(478): 401.
23. *Pappas D.E., Hendley J.O., Hayden F.G., Winther B.* Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(1): 8.
24. *Smith S.M., Schroeder K., Fahey T.* Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD001831. DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub5
25. *Deckx L., De Sutter A.I., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L.* Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD009612. DOI: 10.1002/14651858.CD009612.pub2
26. *Nordt S.P., Vivero L.E., Cantrell F.L.* Not Just a Drop in the Bucket-Inversion of Oxymetazoline Nasal Decongestant Container Increases Potential for Severe Pediatric Poisoning. *J Pediatr* 2016; 168: 240. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.067
27. *Taverner D., Latte J.* Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001953. DOI: 10.1002/14651858.CD001953.pub3
28. World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children, 2001. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_FCH_CAH_01.02.pdf
29. *Saketkhou K., Januszkiewicz A., Sackner M.A.* Effects of drinking hot water, cold water, and chicken soup on nasal mucus velocity and nasal airflow resistance. *Chest* 1978; 74(4): 408.
30. *Sanu A., Eccles R.* The effects of a hot drink on nasal airflow and symptoms of common cold and flu. *Rhinology* 2008; 46(4): 271.
31. *Ebrahim M.K., Bang R.L., Lari A.R.* Scald accidents during water aerosol inhalation in infants. *Burns* 1990; 16(4): 291.
32. *Little P., Moore M., Kelly J., Williamson I., Leydon G., McDermott L. et al.* Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ* 2013; 347: f6041. DOI: 10.1136/bmj.f6041
33. *Singh M., Singh M., Jaiswal N., Chauhan A.* Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD001728. DOI: 10.1002/14651858.CD001728.pub6
34. *Achilles N., Mösges R.* Nasal saline irrigations for the symptoms of acute and chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13(2): 229–235. DOI: 10.1007/s11882-013-0339
35. *Succar E.F., Turner J.H., Chandra R.K.* Nasal saline irrigation: a clinical update. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2019; 9: S4–S8. DOI: 10.1002/alr.22330
36. *King D., Mitchell B., Williams C.P., Spurling G.K.P.* Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): CD006821. DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub3
37. *Slapak I., Skoupá J., Strnad P., Horník P.* Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134(1): 67. DOI: 10.1001/archoto.2007.19
38. Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Грабовская В.А. Ирригационно-элиминационная терапия в лечении ринологической патологии у детей. Медицинский совет 2019; 2: 12–17. [Tulupov D.A., Karpova E.P., Grabovskaya V.A. Irrigation-elimination therapy in the treatment of rhinological pathology in children. *Medicinskij sovet (Medical Council)* 2019; 2: 12–17 (in Russ.)]

39. *Principi N., Esposito S.* Nasal Irrigation: An Imprecisely Defined Medical Procedure. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 516. DOI: 10.3390/ijerph14050516
40. *Jiao J., Zhang L.* Influence of Intranasal Drugs on Human Nasal Mucociliary Clearance and Ciliary Beat Frequency. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11(3): 306–319. DOI: 10.4168/aair.2019.11.3.306
41. *Bonnomet A., Luczka E., Coraux C., de Gabory L.* Non-diluted seawater enhances nasal ciliary beat frequency and wound repair speed compared to diluted seawater and normal saline. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6(10): 1062–1068. DOI: 10.1002/alr.21782
42. *Hsu H.Y., Hwang P.A.* Clinical applications of fucoidan in translational medicine for adjuvant cancer therapy. *Clin Trans Med* 2019; 8: 15. DOI: 10.1186/s40169-019-0234-9
43. *Wang Y., Xing M., Cao Q., Ji A., Liang H., Song S.* Biological Activities of Fucoidan and the Factors Mediating Its Therapeutic Effects: A Review of Recent Studies. *Mar Drugs* 2019; 17: 183. DOI: 10.3390/md17030183
44. *Chen L., Wang Y., Yang H., Li H., Xu W., Chen G. et al.* Physicochemical Characterization, Antioxidant and Immunostimulatory Activities of Sulfated Polysaccharides Extracted from *Ascophyllum nodosum*. *Molecules* 2018; 23: 1912. DOI: 10.3390/molecules23081912
45. *Zhang W., Du J.Y., Jiang Z. I., Kimura T., Oda T., Yu Q., Jin J.O.* Ascophyllan Purified from *Ascophyllum nodosum* Induces Th1 and Tc1 Immune Responses by Promoting Dendritic Cell Maturation. *Mar Drugs* 2014; 12: 4148–4164. DOI: 10.3390/md12074148
46. *Dutot M., Grassin-Delyle S., Salvator H., Brollo M., Rat P., Fagon R. et al.* A marine-sourced fucoidan solution inhibits Toll-like-receptor-3-induced cytokine release by human bronchial epithelial cells. *Int J Biol Macromol* 2019; 130: 429–436. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.02.113
47. *Zhang W., Kwak M., Park H., B., Okimura T., Oda T., Lee P.C., Jin J.O.* Activation of Human Dendritic Cells by Ascophyllan Purified from *Ascophyllum nodosum*. *Mar Drugs* 2019; 17(1): pii: E66. DOI: 10.3390/md17010066
48. *Zhang W., Okimura T., Oda T., Jin J.-O.* Ascophyllan Induces Activation of Natural Killer Cells in Mice In Vivo and In Vitro. *Mar Drugs*. 2019; 17(4): 197. DOI: 10.3390/md17040197

Поступила: 02.07.19

Received on: 2019.07.02

Статья выполнена при поддержке STADA Arzneimittel AG.

The article is supported by STADA Arzneimittel AG.

Конфликт интересов:

Авторы статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors have confirmed that there is no other possible conflict of interest to be reported.