

Элиминационно-ирригационная терапия для поддержания гомеостаза носовой полости у детей раннего возраста

О.Е. Челпаченко¹, ORCID: 0000-0002-6719-5805, e-mail: oech57@gmail.com

Е.И. Данилова², ORCID: 0000-0003-0910-6525, e-mail: danilowa@list.ru

И.Н. Чайникова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-8923-8829, e-mail: inchainicova@yandex.ru

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11

² Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6

Резюме

В статье обобщены результаты работ отечественных и зарубежных исследователей по изучению гомеостаза полости носа, включая состояние микробиоты слизистой оболочки носа у здоровых детей и при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Нормальная микробиота полости носа представлена коринебактериями (дифтероидами), нейссериями, коагулазоотрицательными стафилококками, альфа-гемолитическими стрептококками. Из транзитных видов в указанном биотопе встречаются такие виды, как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, бета-гемолитические стрептококки. Основное внимание уделено особенностям назальной микробиоты у новорожденных и детей раннего возраста (зависимость назальной микробиоты от вида вскармливания, возраста и времени года). Отмечена роль гиперколонизации условно-патогенной микрофлорой и ее персистентного потенциала (способность к биопленкообразованию, деградации лизоцима, интерферона) в патогенезе воспалительных заболеваний верхних отделов респираторного тракта. Рассмотрены патогенетические механизмы, обеспечивающие многоуровневую защиту организма от патогенов. Определена целесообразность использования элиминационно-ирригационной терапии в качестве гигиенического средства санации носовой полости у детей раннего возраста. Обсуждаются вопросы о преимуществах применения изотонических растворов, их эффективность для обеспечения нормальной колонизационной резистентности слизистой оболочки носовой полости. В заключение пришли к выводу, что у новорожденных и детей раннего возраста для гигиенического ухода и санации слизистой оболочки полости носа рекомендуется только промывание с использованием капель солевого изотонического раствора и аспиратора во избежание аспирации и попадания жидкости в полость слуховой трубы и среднего уха, а также с профилактической целью, позволяя поддерживать гомеостаз слизистой носа и предупреждать развитие острых респираторных заболеваний.

Ключевые слова: гомеостаз, полость носа, назальная микробиота, элиминационно-ирригационная терапия, изотонические солевые растворы, дети раннего возраста

Для цитирования: Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н. Элиминационно-ирригационная терапия для поддержания гомеостаза носовой полости у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2021;(1):50–58. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-50-58.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Elimination and irrigation therapy to optimize the state of the nasal microbiome in children

Olga E. Chelpachenko¹, ORCID: 0000-0002-6719-5805, e-mail: oech57@gmail.com

Elena I. Danilova², ORCID: 0000-0003-0910-6525, e-mail: danilowa@list.ru

Irina N. Chainikova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-8923-8829, e-mail: inchainicova@yandex.ru

¹ Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia

² Orenburg State Medical University; 6, Sovietskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Abstract

The article summarizes the results of the work of domestic and foreign researchers on the study of homeostasis of the nasal cavity, including the state of the microbiota of the nasal mucosa in healthy children and in inflammatory diseases of the upper respiratory tract. The normal microbiota of the nasal cavity is represented by corynebacteria (diphtheroids), neisseria, coagulase-negative staphylococci, alpha-hemolytic streptococci. From among the transient species, such species as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, beta-hemolytic streptococci would be found in the specified biotope. The main attention is paid to the features of the nasal microbiota in newborns and young children (dependence of the nasal microbiota on the type of feeding, age and season). The role of hypercolonization by opportunistic microflora and its persistent potential (ability to biofilm formation, degradation of lysozyme, interferon) in the pathogenesis of inflammatory diseases of the upper respiratory tract is noted. The pathogenetic mechanisms providing multilevel protection of the organism from pathogens are considered. The expediency of using elimination-irrigation therapy as a hygienic means of sanitizing the nasal cavity in young children has been determined. The

questions about the advantages of the use of isotonic solutions, their effectiveness for ensuring normal colonization resistance of the nasal mucosa are discussed. In conclusion, we must say that for hygienic care and sanitation purposes it is recommended only to rinse the nasal mucosa in newborns and infants using drops of isotonic saline solution and an aspirator to avoid aspiration and inflow of liquid into the cavity of Eustachian tube and middle ear, and also for the preventive purposes, as it allows to maintain homeostasis of the nasal mucosa and prevent the development of acute respiratory diseases.

Keywords: homeostasis, nasal cavity, nasal microbiota, elimination-irrigation therapy, isotonic saline solutions, young children

For citation: Chelpachenko O.E., Danilova E.I., Chainikova I.N. Elimination and irrigation therapy to optimize the state of the nasal microbiome in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):50–58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-50-58.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, инфекции дыхательных путей по-прежнему являются одной из ведущих причин смерти детей и взрослых во всем мире [1]. Любая легочная патология у детей и взрослых сопровождается нарушением механизмов поддержания гомеостаза функциональной системы дыхания, включая и полость носа как один из отделов верхних дыхательных путей. Поддержание гомеостаза носовой полости определяется участием различных факторов, в т. ч. анатомических особенностей строения полости носа и носоглотки, состоянием эпителиального барьера, представленного слизистой оболочкой, постоянно подвергающейся воздействию ингаляционных антигенов, лимфоидными структурами, определенным профилем микробиоты и иммунными защитными механизмами [2]. Носоглотка выполняет роль экологической ниши для многих комменсальных бактерий и потенциальных возбудителей респираторных инфекций, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* и огромного числа вирусов, включая и COVID-19 [3]. Совокупность микроорганизмов-комменсалов (микробиота), населяющих различные экологические ниши макроорганизма, рассматривается как своеобразный важнейший орган – микробиом со специфическими физиологическими функциями [4, 5].

МИКРОБИОМ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В органах дыхательной системы состав и количество микробиоты значительно варьируют в зависимости от отдела дыхательной системы, и носовая полость относится к наименее заселенной. Напротив, наибольшее количество микроорганизмов находится в ротоглотке [6]. Таксономическое разнообразие бактерий снижается в направлении от верхних к нижним дыхательным путям и представлено родами: *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corinebacterium*, *Moraxella*, *Streptococcus* [4, 6]. На слизистых оболочках респираторного тракта преобладающее количество микроорганизмов определяется в области носоглотки до надгортанника. Нормальная микробиота полости носа представлена коринебактериями (дифтероидами), нейссериями, коагулазоотрицательными стафилококками, альфа-гемолитическими стрептококками. Из транзиторных видов в указанном биотопе встречаются такие виды, как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, бета-гемолитические стрептококки [7–9].

Считается, что комменсальные бактерии в полости носа защищают от условно-патогенных микроорганизмов, конкурируя за пространство и питательные вещества, а также продуцируя токсичные для патогенов молекулы [10]. Кроме того, недавно было показано, что *Staphylococcus epidermidis*, количество которого увеличивается во время созревания носового микробиома, стимулирует выработку носовым эпителием антимикробных пептидов, которые эффективно снижают колонизацию патогенов [11]. Более того, *S. epidermidis* также может способствовать выработке эпителиальными клетками полости носа интерферона λ – фактора врожденного иммунитета, защищающего слизистую носа от вируса гриппа [12]. Важно отметить, что назальная микробиота не только влияет на восприимчивость к инфекции, но и может усиливать эффективность ряда вакцин, например живой аттенуированной вакцины против гриппа [13].

Становится все более очевидным, что дисбиоз в полости носа, т. е. качественные и количественные изменения состава и свойств микробных сообществ, модулирует восприимчивость хозяина к патологическим состояниям, включая среди прочего острые инфекции дыхательных путей [14]. Накопленные данные указывают на роль дисбиоза в нарушении эпителиального барьера слизистой носа с развитием повышенной восприимчивости к инфекции и дисрегуляцией иммунного ответа на возбудителей. В связи с этим потенциальные подходы, направленные на восстановление гомеостаза слизистой оболочки и реализуемые через прямое воздействие на состав микробиома и/или модуляцию иммунного ответа, могут представлять ценность для профилактики респираторных инфекций [13].

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ НОСА

Нос выполняет важные физиологические функции: фильтрует, нагревает и увлажняет воздух, так что различные загрязнения, вирусы и бактерии задерживаются в верхних дыхательных путях, снижая риск воспаления и инфекции легких [15]. Анатомия носа обеспечивает носовому просвету правильное направление воздушного потока из наружных ноздрей через хоану в носовое заднее пространство дыхательных путей. В каждой хоане есть три структуры, называемые турбинными, которые поддерживают воздушный проход, и благодаря слизистой оболочке на их поверхности они еще больше улучшают носовую клиренс. Носовая хоана полностью покрыта сли-

зистой оболочкой, состоящей из реснитчатого, сильно васкуляризованного, псевдостратифицированного эпителия, содержащего значительное количество продуцирующих слизь бокаловидных клеток. Эти клетки и указанные структуры вносят свой вклад в борьбу с патогенами, функционируя в содружестве друг с другом. В частности, эпителиальные клетки обеспечивают физический барьер и, работая совместно с железами слизистой и ресничками, отфильтровывают частицы, попадающие в нос. Кроме того, эпителиальные клетки активируют местный иммунный ответ, что является основой для блокирования вирусной инфильтрации в верхних дыхательных путях [16] и предотвращения распространения инфекции в нижележащие отделы легочного тракта.

Кроме того, посредством антиген-связывающего белка эпителиальные клетки поглощают и представляют антигены Т-клеткам, способствующим формированию иммунного ответа. Этот механизм также поддерживается продукцией провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками, что повышает эффективность назального местного иммунитета с привлечением в очаг воспаления лейкоцитов [15].

ИММУНИТЕТ

Слизистые оболочки, выстилающие носоглотку, легкие и кишечник, постоянно подвергаются воздействию антигенов окружающей среды, условно-патогенных микроорганизмов и патогенов. Следовательно, иммунная система хозяина должна обладать огромными ресурсами для защиты этих тканей. Хотя иммунные реакции слизистой оболочки должны быть достаточно сильными, чтобы устранить патогены, они также должны иметь механизмы предотвращения чрезмерного воспаления и инициировать восстановление эпителия. Важно отметить, что иммунные реакции слизистой оболочки инициируются и регулируются лимфоидными структурами, образующими единую систему иммунитета, известную как лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT) [17]. Важную роль в созревании иммунной системы слизистых, усилении барьерной функции слизистой оболочки и колонизационной резистентности к патогенам играют комменсалы, т. е. нормальная микробиота [9], обеспечивая антагонистическую активность симбионтных микроорганизмов в отношении различных инфекционных возбудителей [4, 18]. Иммунная система барьерных тканей, к которым относится слизистая оболочка носовой полости, включает более половины всех клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета и имеет следующее строение: верхний инертный барьер, слой эпителиальных клеток, подэпителиальную рыхлую соединительную ткань. Указанные слои содержат клетки врожденного иммунитета: дендритные клетки, макрофаги, гранулоциты и др. В подэпителиальном слое определяется значительное количество субпопуляций Т- и В-лимфоцитов. Взаимодействие этих клеток обеспечивает многоуровневую защиту организма от патогенов [4, 10]. Микроорганизмы, составляющие нормальную

микробиоту, а также патогены, располагающиеся на слизистой оболочке носа, распознаются сигнальными паттерн-распознающими рецепторами, что ведет к активации системы врожденного иммунитета в виде усиления синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, секреции противомикробных пептидов, активации фагоцитарных реакций и белков системы комплемента [18, 19]. Активация системы врожденного иммунитета запускает работу адаптивного иммунитета: выработку специфических секреторных иммуноглобулинов А, усиление киллерных функций Т-эффекторов, формирование системного иммунного ответа [20]. Постоянная активация нормобиотой Т-регуляторных клеток способствует продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста бета – ТФР-β), контролирующих и при необходимости ограничивающих иммунные реакции [21].

Финальный вклад в обеспечение функционирования носового барьера вносит ассоциированная с носом лимфоидная ткань (nasal-associated lymphoid tissue – NALT), которая широко распространена в слизистой носа у детей [17, 22]. Микробиота носа, как и в других отделах MALT, играет важнейшую роль в становлении и функционировании NALT, обеспечивающей эффективную борьбу с вирусной и бактериальной инфекцией. В частности, носовая микробиота имеет решающее значение для развития у детей лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, и модуляции адаптивных реакций, таких как выработка IgA и активность Т-клеток. Кроме того, микробиота регулирует функции носового эпителиального барьера через повышенную секрецию слизи и контроль парацеллюлярного транспорта через плотные соединения в эпителии [23]. Тем самым взаимодействие между комменсальными микроорганизмами и локальной иммунной системой слизистой носа у детей играет решающую роль в поддержании гомеостаза слизистой оболочки, включая взаимодействие с патогенами и влияя на исход инфекции.

Важнейшая роль микробиоты принадлежит ее участию в регуляции формирования иммунной толерантности к комменсальным микроорганизмам и, напротив, в реализации эффективного реагирования на колонизацию слизистой патогенами. Эта форма толерантности слизистой имеет решающее значение для поддержания баланса между огромным количеством микробных стимулов, которым подвергается иммунная система, и настройкой эффективного иммунного ответа при риске возникновения инфекции. Вместе с тем регуляторные механизмы, которые имеют место в слизистых оболочках, подвержены негативным воздействиям, приводящим к развитию патологических состояний. Такие состояния, например, могут развиваться при дисбактериозе, нарушении целостности эпителиального барьера или потере иммунной системой способности угнетать функционирование патогенов. Указанные общие механизмы, описанные для таких слизистых оболочек, как кишечник и легкие, применимы и к слизистой оболочке носа [24], которая подвергается воздействию микробных или немикробных антигенов окружающей среды, постоянно вдыхаемых извне и взаимо-

действующих со стабильными сообществами микроорганизмов, населяющих полость носа, и иммунными клетками, находящимися в NALT. Таким образом, восстановление гомеостаза слизистой оболочки может представлять собой важную стратегию защиты от возбудителей различной инфекционной патологии и заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИКРОБИОМ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

На качественный и количественный состав микробиоты носовой полости в раннем возрасте влияют такие факторы, как способ родоразрешения, сроки прикладывания к груди, интенсивность контакта с окружающей средой, экологические факторы, возраст.

У новорожденных, родившихся естественным путем, преобладающий первоначально *Staphylococcus aureus* сменяется такими видами микроорганизмов, как *Corynebacterium pseudodiphtheriticum/propinquum*, *Dolosigranulum pigrum*, *Moraxella catarrhalis/nonliquefaciens*, *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza*. У младенцев, рожденных путем кесарева сечения, отмечается снижение уровня колонизации верхних отделов респираторного тракта нормальной микрофлорой, в частности *Corynebacterium* и *Dolosigranulum*, что может оказывать негативное влияние в дальнейшем на состояние органов дыхания [8, 9]. В последние годы особое внимание уделяется роли *D. pigrum* и *Corynebacterium spp.* как микроорганизмов, предотвращающих колонизацию слизистой носа пневмококком у детей, а золотистым стафилококком в более старшем возрасте и у взрослых [25, 26].

Более быстрому становлению нормальной микробиоты верхнего отдела респираторного тракта способствуют раннее прикладывание к груди и грудное вскармливание. В раннем возрасте к имеющейся микрофлоре добавляются стафилококки, грамотрицательные диплококки (нейссерии), коринебактерии (дифтероиды), иногда – лактобациллы. В период прорезывания зубов слизистые оболочки заселяются анаэробными спирохетами, бактероидами, фузобактериями, лактобациллами. Первые 3–4 года жизни детей характеризуются морфофункциональной незрелостью нормальной микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей, в отличие от взрослых, у которых микробиоценоз данной экониши представляет собой мощный, стабильный, естественный противоионфекционный барьер [7].

Исследования, проведенные М. Мика et al. в 2015 г., показали выраженную вариабельность количества микроорганизмов, колонизирующих верхний отдел респираторного тракта, а также их таксономические особенности у детей раннего возраста. Выявлена зависимость состояния микрофлоры носовой полости от возраста и от времени года. Установлено, что наиболее важным для становления назального микробиоценоза и колонизационной резистентности дыхательной системы периодом являются первые 3 года жизни ребенка. Отмечаются выраженные сезонные индивидуальные изменения микробиоты носовой

полости у здоровых детей 1-го года жизни. Результаты микробиологических тестов (MDS plots), проведенных в теплое время года, значительно отличаются от аналогичных анализов, выполненных в осенне-зимний период [27]. Показано, что в осенне-зимний период преобладали протеобактерии и фузобактерии, а в весенне-летний сезон – бактероиды [28]. Таким образом, назальный микробиом детей раннего возраста важен как предшественник носоглоточного микробиома взрослых. Динамика микрофлоры носоглотки и легких может оказывать существенное влияние на развитие адаптивной иммунной системы и формирование бронхолегочной патологии [29]. Выявлена связь между колонизацией верхних дыхательных путей бактериальными патогенами и эпизодами кашля и насморка у детей 1-го года жизни [30]. Очевидно, иммунный ответ, активированный патогенами, сопровождается усилением секреции воспалительных медиаторов [31]. У детей первых месяцев жизни определялся высокий уровень колонизации слизистой носа представителями семейств *Corynebacteriaceae* и *Staphylococcaceae* одновременно с колонизацией этими микроорганизмами кожи, что, вероятно, объясняется тесным контактом ребенка с кожными покровами матери в период грудного вскармливания [32, 33]. Высокий уровень колонизации верхних дыхательных путей микроорганизмами семейств *Corynebacteriaceae* и *Staphylococcaceae* отмечался у младенцев в возрасте от 2 до 4 мес. жизни. Представители семейств *Moraxellaceae* и *Streptococcaceae* также встречались с высокой частотой, являясь компонентом здоровой микробиоты [27, 28, 34]. Проведенные ранее исследования состава назальной микробиоты с помощью культурального метода также показали высокий уровень бактерий семейства *Moraxellaceae*, что подтверждает результаты, полученные с использованием метода секвенирования. М. Мика et al. выявили изменения назальной микробиоты, связанные с временами года. Так, в летние месяцы отмечалось увеличение количества коринебактерий и других представителей нормальной микробиоты. Напротив, микроорганизмы семейства *Pasteurellaceae* количественно преобладали у детей в зимнее время [27]. Аналогичная картина имела место в отношении колонизации слизистой оболочки носа бактериями родов *Moraxella* и *Streptococcus* с пиковой концентрацией у здоровых детей, *M. catarrhalis* и *H. influenzae* в осенне-зимний и зимне-весенний период соответственно [35]. У большинства здоровых детей микробиота носовой полости характеризуется ассоциацией таких микроорганизмов, как *S. pneumonia*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, а также присутствием многочисленных вирусов [36]. Наиболее уязвима назальная микробиота в отношении развития нарушений колонизационной резистентности верхних дыхательных путей у детей первого года жизни, что является одним из важных факторов, ведущих к развитию сезонных зимних вирусных инфекций и детской астмы. Особенно высокий риск заболеваемости отмечается у детей, рожденных за 4 мес. до пика сезонной вирусной инфекции [37].

В настоящее время появляется ряд исследований, позволяющих определить тесную взаимосвязь между

микробиоценотическим состоянием, казалось бы, независимо друг от друга функционирующих экологических ниш. Так, исследования А. Grier et al. выявили ассоциации между нарушениями микробиоты дыхательной системы и кишечным микробиоценозом. Полученные авторами результаты демонстрируют существование в организме человека широкой сети связей между микробиотой различных экологических ниш, реализуемых через системный механизм координации в период раннего развития. В этой связи при диагностике заболеваний и определении лечебной тактики необходимо учитывать динамические изменения между различными микробными сообществами, с одной стороны, и факторами защиты макроорганизма – с другой [38].

С учетом вышеизложенного представляется очевидным, что развитию патологического процесса в различных биотопах организма могут предшествовать нарушения микробиоценоза соответствующей экологической ниши. В пользу данного положения свидетельствуют результаты исследований группы авторов, изучавших особенности микрофлоры слизистой носа при полипозном риносинусите и выявивших наличие гиперколонизации слизистой носа микроорганизмами, принадлежащими к родам *Staphylococcus* и *Streptococcus*, а также к семейству *Enterobacteriaceae*. Указанные микроорганизмы являются представителями нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, но при полипозном риносинусите отмечалось их количественное преобладание над другими группами микросимбионтов. Качественные нарушения микробиоценоза выражались в том, что выделенные у больных микроорганизмы характеризовались более выраженными патогенными свойствами, о чем свидетельствует их более высокая ферментативная активность: гемолитическая, лецитиназная, липазная, фибринолитическая активность и способность продуцировать коллагеназу. Кроме того, микросимбионты слизистой носа, выделенные от больных, в отличие от аналогичных микроорганизмов, выделенных у здоровых лиц, обладали выраженными персистентными свойствами, а именно способностью к деградации лизоцима и интерферона, являющихся врожденными факторами антимикробной защиты. Следовательно, стафилококки и стрептококки, длительно вегетирующие на слизистой носа у детей с полипозным риносинуситом, изменяют свои свойства в сторону повышения устойчивости к бактерицидному воздействию факторов естественной резистентности, что, вероятно, дает им дополнительные селективные преимущества при развитии воспалительного процесса [39].

Роль дисбиотических нарушений слизистой оболочки носа в развитии патологии верхних отделов респираторного тракта подтверждается клинико-микробиологическими исследованиями, проведенными Д.А. Тулуповым и Е.П. Карповой в 2014 г. Авторами установлено, что основными бактериальными патогенами, выделяемыми из носоглотки детей с хроническим аденоидитом, являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Особый интерес представляет, по мнению авторов, тот факт, что значительную роль в формировании персистенции данных патогенов в носоглотке при хроническом

аденоидите играет способность бактерий к образованию биопленок. Бактериальные биопленки, а также обнаружение большого количества бактерий внутри ткани глоточной миндалины обуславливают необходимость новых подходов к лечебной тактике, а именно к использованию системной и топической антибактериальной терапии при данной патологии [40]. Значение способности микроорганизмов к биопленкообразованию в качестве одного из патогенетических факторов, способствующих формированию воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, также подтверждается в работах других авторов [41, 42].

РОЛЬ ЭЛИМИНАЦИОННО-ИРРИГАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Таким образом, возрастные анатомо-физиологические особенности дыхательной системы, а также количественные и качественные нарушения микрофлоры, составляющей микробиоценоз слизистой носовой полости, являются патогенетическим основанием для развития целого ряда заболеваний верхних отделов респираторного тракта. Ведущим симптомом данной патологии является затрудненное носовое дыхание. При развитии ринита, риносинусита отмечается выраженное повреждение слизистой оболочки полости носа, причем в большей степени страдает мукоцилиарный клиренс. В эпителии слизистой носа значительно снижается количество подвижных ресничек, появляется т. н. оголенный эпителий, лишенный ресничек, сохраняются лишь отдельные участки с подвижными ресничками. Этот процесс ведет к нарушению адгезии микроорганизмов, составляющих нормальную микробиоту верхних дыхательных путей, и способствует нарушению нормального микробиоценоза с формированием патобиоценоза [43].

Следовательно, основу стратегических задач, направленных на лечение и профилактику данной патологии, должны составлять мероприятия по сохранению нормобиоценоза и коррекции дисбиотических состояний слизистой носовой полости. Для обеспечения эффективного носового дыхания в настоящее время рекомендуется элиминационно-ирригационная терапия (ЭИТ). Данная процедура используется как с профилактической, так и с лечебной целью и эффективно предупреждает развитие заложенности носа, острого воспаления верхних дыхательных путей и среднего уха, помогает сохранять эффективное носовое дыхание, что особенно актуально в раннем детском возрасте. Процедура ЭИТ представляет собой гигиенический уход за полостью носа путем промывания с использованием стерильных изотонических растворов. ЭИТ обеспечивает механическое очищение слизистой оболочки, элиминацию патогенов, увлажнение и нормализацию мукоцилиарного транспорта, что облегчает носовое дыхание [44].

Целесообразность использования ЭИТ у детей младшего возраста обусловлена известными анатомо-физиологическими особенностями верхних отделов респираторного тракта, а также особенностями назального микробиоценоза, играющего важную роль в формирова-

нии различных острых и хронических воспалительных заболеваний носовой полости [45]. Носовое дыхание – это физиологический процесс, обеспечивающий полноценное дыхание человека с увлажнением и согреванием воздуха в полости носа. Слизистая оболочка носа является первым барьером, препятствующим проникновению частиц пыли, бактерий и вирусов, содержащихся во вдыхаемом воздухе. Благодаря их оседанию на слизистой носа предупреждается проникновение чужеродных антигенов и микробных агентов в бронхиальное дерево. Нарушение этих процессов ведет к развитию количественных и качественных изменений микробиоценоза слизистой оболочки носа, ухудшению носового дыхания, снижению качества жизни (нарушение аппетита, обоняния и др.). Все это способствует инфицированию бронхиального дерева. Следовательно, состояние носовых ходов важно для здоровья, поэтому необходимо обеспечивать гигиенический уход верхних отделов дыхательных путей. Взрослый человек может самостоятельно регулировать сохранность нормального носового дыхания в отличие от детей раннего возраста, которые не могут самостоятельно санировать полость носа. Известно, что слизистая оболочка полости носа у детей раннего возраста характеризуется неустойчивостью защитной системы перед угрозой инфекций (вирусы, бактерии) и неинфекционных агентов из-за продолжающегося в процессе онтогенеза неравномерного по срокам, темпам, дифференцировке морфофункциональных структур роста носоглотки [46].

В настоящее время ведущие специалисты в оториноларингологии отдают предпочтение местной медикаментозной терапии для восстановления нормального носового дыхания. Необходимым этапом лечения является санация полости носа: эвакуация слизи; регулярное проведение туалета носа, а детям в возрасте до 2 лет рекомендуется использовать солевые растворы. Туалет носа способствует очищению носовой полости от слизистого или гнойного содержимого, микробных и неинфекционных антигенов, восстанавливает функцию реснитчатого эпителия, улучшает мукоцилиарный клиренс. Увлажнение слизистой оболочки носа у детей раннего возраста рекомендуется проводить с помощью физиологического раствора натрия хлорида с концентрацией 0,65–0,75%, т. к. он изотоничен по отношению к носовой слизи, в то время как повышение концентрации раствора натрия хлорида до 0,9% может необратимо тормозить движение ресничек назального эпителия. Более того, использование гипертонического раствора для полоскания носа при острых респираторных вирусных инфекциях может увеличивать продолжительность затрудненного носового дыхания [47]. По данным Л.С. Старостиной, при очищении слизистой полости носа необходимо учитывать, что у детей раннего возраста слизь более густая и вязкая, а значит, требуется ее размягчение и разжижение. Именно для этого используются такие средства, как солевые растворы (изотонические или близкие по концентрации к физиологическому). Промывание полости носа простой водопроводной водой вызывает раздражение слизистой полости носа, усиление образования слизи. Этот факт объясняет необходимость

применения изотонического раствора, действие которого направлено на поддержание физиологического, нормального состояния слизистой оболочки полости носа; облегчение выведения густого назального секрета; нормализацию выработки носовой слизи в результате стимуляции расположенных в толще слизистой бокаловидных клеток; оптимальное очищение слизистой оболочки носа [46].

Отношение к использованию гипертонических солевых растворов для санации слизистой оболочки полости носа весьма противоречиво. До настоящего времени среди ряда врачей первичного звена здравоохранения бытует мнение о предпочтительном использовании для санации слизистой оболочки носа гипертонических растворов, которые способствуют восстановлению носового дыхания за счет стимуляции продукции желез слизистой оболочки и усиления осмотического ионного потока через апикальную поверхность эпителиальных клеток, что изменяет реологические свойства слизи и уменьшает содержание жидкости в слизистой оболочке, за счет чего улучшается носовое дыхание при инфекционном и аллергическом ринитах и аденоидитах. Ряд исследователей указывают на способность гипертонических растворов морской воды (рН-7,6), содержащих также йод, цинк и селен, стимулировать выработку лизоцима, интерферонов, иммуноглобулинов, а также индуцировать мукоцилиарный транспорт [48, 49]. Имеются данные о возможном негативном цилиотоксическом эффекте гипертонических растворов, причем степень его выраженности коррелирует с концентрацией раствора. Так, на примере гипертонического раствора хлорида натрия установлено, что при концентрации 3–7% возникают обратимые, а при 14% – необратимые цилиостатические эффекты [50]. Концентрация применяемых растворов влияет на активность и состав носового секрета, что обуславливает важное значение данного показателя. Введение низкосолевых и изотонических растворов быстро и значительно уменьшает количество микробных антигенов, тем самым снижая микробную нагрузку на слизистую оболочку носа. В то же время гипертонические растворы не способны значительно повлиять на концентрацию микробных антигенов. Кроме того, гипертонические растворы обладают выраженным раздражающим действием на слизистую оболочку носа и хуже переносятся пациентами, чем изотонические растворы [51]. Ряд зарубежных исследователей указывают, что использование для санации слизистой оболочки полости носа изотонического и гипертонического солевых растворов снижает способность к образованию биопленок у всех протестированных штаммов бактерий (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*). Однако изотонический солевой раствор полностью предотвращал образование биопленок у 84% штаммов, а гипертонический солевой раствор для носа – лишь у 38% штаммов, выделенных от пациентов. Изотонический физиологический раствор оказался эффективнее по ингибированию образования биопленок у всех тестируемых видов микроорганизмов по сравнению с гипертоническим физиологическим раствором ($p < 0,01$) [52].

Одним из существенных недостатков использования гипертонических растворов для санации слизистой оболочки носовой полости, наряду с указанными выше моментами, на наш взгляд, является негативное воздействие растворов морской воды на нормальную микрофлору слизистой, что ведет к дисбактериозу и предрасполагает к развитию воспалительного процесса. Краткосрочное использование гипертонических растворов может способствовать восстановлению носового дыхания у пациентов с воспалительными заболеваниями верхних отделов респираторного тракта. Но очевидно, что эффективность ежедневного применения этих растворов в качестве гигиенической профилактической процедуры у детей раннего возраста весьма сомнительна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у новорожденных и детей раннего возраста для гигиенического ухода и санации слизистой оболочки полости носа рекомендуется только промывание с использованием капель солевого изотонического раствора и аспиратора во избежание аспирации и попадания жидкости в полость слуховой трубы и среднего уха. Несоблюдение данного правила родителями может при-

вести к негативным явлениям, таким как острый и средний отит, ларингоспазм. Оптимальным препаратом, отвечающим необходимым требованиям, является комплекс Отривин Бэби (капли + назальный аспиратор). Отривин Бэби капли для орошения полости носа – стерильный изотонический солевой раствор без консервантов, содержащий 0,74% NaCl, натрия гидрофосфат, натрия фосфат, макрогола глицерилрицинолеат, очищенную воду и имеющий уровень pH, близкий к назальному секрету. Препарат не содержит консервантов и не вызывает аллергии. Идеально подходит для лечения и ухода за полостью носа, особенно младенцам и детям до 2 лет [46, 53].

Подводя итог, необходимо отметить, что ИЭТ является неотъемлемым компонентом в лечении воспалительной патологии верхних дыхательных путей у детей раннего возраста. Использование комплекса Отривин Бэби в качестве средства гигиенического ухода для санации слизистой оболочки носовой полости, а также с профилактической целью позволяет поддерживать гомеостаз слизистой носа и предупреждать развитие острых респираторных заболеваний.



Поступила / Received 20.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021

Принята в печать / Accepted 05.02.2021

Список литературы

1. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Childhood Immunization – WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec (WER)*. 2007;82(12):93–104. Available at: <https://who.int/wer/2007/wer8212/en/>.
2. Wang J., Li F., Tian Z. Role of Microbiota on Lung Homeostasis and Diseases. *Sci China Life Sci*. 2017;60:1407–1415. doi: 10.1007/s11427-017-9151-1.
3. Di Stadio A., Costantini C., Renga G., Pariano M., Ricci G., Romani L. The Microbiota/Host Immune System Interaction in the Nose to Protect from COVID-19. *Life*. 2020;10(12):345. doi: 10.3390/life10120345.
4. Гончаров А.Г., Продеус А.П., Шевченко М.А., Мархайчук А.З., Разина А.С., Гончарова Е.А. и др. Роль микробиоты в патофизиологических механизмах формирования аллергического ринита: обзор. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки*. 2020;(3):100–121. Режим доступа: <https://journals.kantiana.ru/vestnik/4692/26138/>.
5. Kramer P., Bressan P. Humans as Superorganisms: How Microbes, Viruses, Imprinted Genes, and Other Selfish Entities Shape Our Behavior. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10(4):464–481. doi: 10.1177/1745691615583131.
6. Man W.H., de Steenhuijsen Piter W.A.A., Bogaert D. The Microbiota of the Respiratory Tract: Gatekeeper to Respiratory Health. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(5):259–270. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
7. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R., Fitzgerald A.S., Frank I., Yadav A. et al. Topographical Continuity of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):957–963. doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
8. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., Young V.B. et al. Analysis of the Upper Respiratory Tract Microbiotas as the Source of the Lung and Gastric Microbiotas in Healthy Individuals. *mBio*. 2015;6(2):e00037-15. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
9. Коренюк Е.С. Нарушения микробиоты дыхательных путей у детей с респираторными заболеваниями (обзор литературы). *Здоровье ребенка*. 2018;13(5):506–515. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/46438>.
10. Dimitri-Pinheiro S., Soares R., Barata P. The Microbiome of the Nose – Friend or Foe? *Allergy Rhinol*. 2020;11:2152656720911605. doi: 10.1177/2152656720911605.
11. Liu Q., Liu Q., Meng H., Lv H., Liu Y., Liu J. et al. Staphylococcus epidermidis Contributes to Healthy Maturation of the Nasal Microbiome by Stimulating Antimicrobial Peptide Production. *Cell Host Microbe*. 2020;27(1):68–78.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.11.003.
12. Kim H.J., Jo A., Jeon Y.J., An S., Lee K.-M., Yoon S.S., Choi J.Y. Nasal Commensal *Staphylococcus Epidermidis* Enhances Interferon- λ Dependent Immunity Against Influenza Virus. *Microbiome*. 2019;7:80. doi: 10.1186/s40168-019-0691-9.
13. Salk H.M., Simon W.L., Lambert N.D., Kennedy R.B., Grill D.E., Kabat B.F., Poland G.A. Taxa of the Nasal Microbiome Are Associated with Influenza-Specific IgA Response to Live Attenuated Influenza Vaccine. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162803. doi: 10.1371/journal.pone.0162803.
14. Bessesen M.T., Kotter C.V., Wagner B.D., Adams J.C., Kingery S., Benoit J.B. et al. MRSA Colonization and the Nasal Microbiome in Adults at High Risk of Colonization and Infection. *J Infect*. 2015;71(6):649–657. doi: 10.1016/j.jinf.2015.08.008.
15. Harkema J.R., Carey S.A., Wagner J.G. The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium. *Toxicol Pathol*. 2006;34(3):252–269. doi: 10.1080/01926230600713475.
16. Di Stadio A., Della Volpe A., Ralli M., Ricci G. Gender Differences in COVID-19 Infection. The Estrogen Effect on Upper and Lower Airways. Can It Help to Figure Out a Treatment? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(10):5195–5196. doi: 10.26355/eurrev_202005_21298.
17. Silva-Sanchez A., Randall T.D. Chapter 2 – Anatomical Uniqueness of the Mucosal Immune System (GALT, NALT, iBALT) for the Induction and Regulation of Mucosal Immunity and Tolerance. In: Kiyono H., Pascual D.W. (ed.). *Mucosal Vaccines*. 2nd ed. Academic Press; 2020, pp. 21–54. doi: 10.1016/B978-0-12-811924-2.00002-X.
18. Hooper L.V. Do Symbiotic Bacteria Subvert Host Immunity? *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:367–374. doi: 10.1038/nrmicro2114.
19. Cohen L.J., Han S., Huang Y.-H., Brady S.F. Identification of the Colicin V Bacteriocin Gene Cluster by Functional Screening of a Human Microbiome Metagenomic Library. *ACS Infect Dis*. 2018;4(1):27–32. doi: 10.1021/acscinfdis.7b00081.
20. Takeda K., Akira S. Toll-Like Receptors in Innate Immunity. *Inter Immunol*. 2005;17(1):1–14. doi: 10.1093/intimm/dxh186.
21. Ubeda C., Pamer E.G. Antibiotics, Microbiota, and Immune Defense. *Trends Immunol*. 2012;33(9):459–466. doi: 10.1016/j.it.2012.05.003.
22. Debertin A.S., Tschernig T., Tönjes H., Kleemann W.J., Tröger H.D., Pabst R. Nasal-Associated Lymphoid Tissue (NALT): Frequency and Localization in Young Children. *Clin Exp Immunol*. 2003;134(3):503–507. doi: 10.1111/j.1365-2249.2003.02311.x.
23. Salzano F.A., Marino L., Salzano G., Botta R.M., Cascone G., D'Agostino Fiorenza U. et al. Microbiota Composition and the Integration of Exogenous and Endogenous Signals in Reactive Nasal Inflammation. *J Immunol Res*. 2018;2018:2724951. doi: 10.1155/2018/2724951.
24. Lee J.T., Frank D.N., Ramakrishnan V. Microbiome of the Paranasal Sinuses: Update and Literature Review. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(1):3–16. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4255.
25. Liu C.M., Price L.B., Hungate B.A., Abraham A.G., Larsen L.A., Christensen K. et al. *Staphylococcus Aureus* and the Ecology of the Nasal Microbiome. *Sci Adv*. 2015;1(5):e1400216. doi: 10.1126/sciadv.1400216.
26. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H., Davies S.S., Lemon K.P. *Corynebacterium Accolens* Releases Antipneumococcal Free Fatty Acids from Human Nostril and Skin Surface Glycerols. *mBio*. 2016;7(1):e01725–15. doi: 10.1128/mBio.01725-15.

27. Mika M, Mack I, Korten I, Qi W, Aebi S, Frey U. et al. Dynamics of the Nasal Microbiota in Infancy: A Prospective Cohort Study. *Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):905–912. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1909.
28. Bogaert D, Keijsers B, Huse S, Rossen J, Veenhoven R, van Gils E. et al. Variability and Diversity of Nasopharyngeal Microbiota in Children: A Metagenomic Analysis. *PLoS One.* 2011;6(2):e17035. doi: 10.1371/journal.pone.0017035.
29. Esposito S, Principi N. Impact of Nasopharyngeal Microbiota on the Development of Respiratory Tract Diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(1):1–7. doi: 10.1007/s10096-017-3076-7.
30. von Linstow M-L, Schønning K, Hoegh A.M., Sevelsted A., Vissing N.H., Bisgaard H. Neonatal Airway Colonization is Associated with Troublesome Lung Symptoms in Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):1041–1042. doi: 10.1164/rccm.201302-0395LE.
31. Følsgaard N.V., Schjørring S., Chaves B.L., Rasmussen M.A., Krogfelt K.A., Brix S., Bisgaard H. Pathogenic Bacteria Colonizing the Airways in Asymptomatic Neonates Stimulates Topical Inflammatory Mediator Release. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):589–595. doi: 10.1164/rccm.201207-1297OC.
32. Capone K.A., Dowd S.E., Stamatas G.N., Nikolovski J. Diversity of the Human Skin Microbiome Early in Life. *J Invest Dermatol.* 2011;131(10):2026–2032. doi: 10.1038/jid.2011.168.
33. Biesbroek G, Bosch A.A., Wang X, Keijsers B.J., Veenhoven R.H., Sanders E.A., Bogaert D. et al. The Impact of Breastfeeding on Nasopharyngeal Microbial Communities in Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(3):298–308. doi: 10.1164/rccm.201401-0073OC.
34. Hilty M., Qi W, Brugger S.D., Frei L., Agyman P, Frey P.M. et al. Nasopharyngeal microbiota in infants with acute otitis media. *J Infect Dis.* 2012;205(7):1048–1055. doi: 10.1093/infdis/jis024.
35. Verhaegh S.J., Snippe M.L., Levy F., Verbrugh H.A., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Colonization of Healthy Children by *Moraxella Catarrhalis* is Characterized by Genotype Heterogeneity, Virulence Gene Diversity and Co-Colonization with *Haemophilus Influenza*. *Microbiology (Reading).* 2011;157(Pt 1):169–178. doi: 10.1099/mic.0.042929-0.
36. van den Bergh M.R., Biesbroek G, Rossen J.W., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Bosch A.A., van Gils E.J. et al. Associations Between Pathogens in the Upper Respiratory Tract of Young Children: Interplay Between Viruses and Bacteria. *PLoS One.* 2012;7(10):e47711. doi: 10.1371/journal.pone.0047711.
37. Wu P, Dupont W.D., Griffin M.R., Carroll K.N., Mitchel E.F., Gebretsadic T., Hartert T.V. Evidence of a Causal Role of Winter Virus Infection during Infancy in Early Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1123–1129. doi: 10.1164/rccm.200804-5790C.
38. 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;6:193. doi: 10.1186/s40168-018-0566-5.
39. Коленьчукова О.А., Смирнова С.В., Лаптева А.М. Количественный и качественный состав микрофлоры слизистой оболочки носа при полипозном риносинусите. *Инфекция и иммунитет.* 2016;6(4):366–372. doi: 10.15789/2220-7619-2016-4-366-372.
40. Тулунов Д.А., Карпова Е.П. О роли бактериальной микрофлоры в этиологии хронического аденоидита у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(1):172–175. doi: 10.15690/vsp.v13i1.930.
41. Calò L., Passali G.C., Galli J., Fadda G., Paludetti G. Role of Biofilms in Chronic Inflammatory Diseases of the Upper Airways. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011;72:93–96. doi: 10.1159/000524622.
42. Nistico L., Kreft R., Gieseke A., Cotichia J.M., Burrows A., Khampang P. et al. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1411–1420. doi: 10.1128/JCM.00756-10.
43. Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В., Гаращенко Т.И. Дифференцированный подход к использованию ирригационно-элиминационной терапии. *Медицинский совет.* 2015;3(2):24–27. doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-24-27.
44. Котлуков В.К., Антипова Н.В. Гигиенические аспекты поддержания эффективного носового дыхания у детей. *Медицинский совет.* 2020;1(1):87–91. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-87-91.
45. Бойкова Н.Э., Гаращенко Т.И. Ирригационная терапия у детей младшего возраста. *Медицинский совет.* 2016;16(16):74–78. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-74-78.
46. Старостина Л.С. Санация полости носа у детей раннего возраста. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2019;1(1):33–36. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2019/ped2019_1/sanatsiya-polosti-nosa-u-detej-rannego-vozrasta/.
47. Эрдес С.И., Леоневская Н.М. Риниты у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии.* 2009;8(4):106–110. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1152>.
48. Субботина М.В. Ирригационная терапия в лечении и профилактике патологии полости носа у детей раннего возраста. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2020;2(2):50–55. doi: 10.26442/26586630.2020.2.200217.
49. Еременко Ю.Е. Применение гипертонических растворов морской воды в лечении пациентов с острым риносинуситом. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2019;9(2):190–197. Режим доступа: https://lor.recipe.by/ru/?editions=2019-tom-9-n-2&group_id=item_1&article_id=line_1.
50. Солдатский Ю.Л., Денисова О.А. Возможности ирригационной терапии в профилактике и лечении ринитов. *Вопросы современной педиатрии.* 2015;14(5):569–572. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1441.
51. Анготоева И.Б., Старунова Я.Г., Поляков Д.П., Винников А.К. Сравнительное исследование разных способов ирригационной терапии у взрослых и детей. *Медицинский совет.* 2018;20(2):70–75. doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-70-75.
52. Cirkovic I, Pavlovic B, Bozic D.D., Jotic A., Bakic L., Milovanovic J. Antibiofilm Effects of Topical Corticosteroids and Intranasal Saline in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Depend on Bacterial Species and Their Biofilm-Forming Capacity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(4):1897–1903. doi: 10.1007/s00405-017-4454-6.
53. Бойкова Н.Э., Гаращенко Т.И. Ирригационная терапия у детей младшего возраста. *Медицинский совет.* 2016;16(16):74–78. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-74-78.

References

1. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Childhood Immunization – WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec (WER).* 2007;32(12):93–104. Available at: <https://who.int/wer/2007/wer8212/en/>.
2. Wang J, Li F, Tian Z. Role of Microbiota on Lung Homeostasis and Diseases. *Sci China Life Sci.* 2017;60:1407–1415. doi: 10.1007/s11427-017-9151-1.
3. Di Stadio A., Costantini C., Renga G., Pariano M., Ricci G., Romani L. The Microbiota/Host Immune System Interaction in the Nose to Protect from COVID-19. *Life.* 2020;10(12):345. doi: 10.3390/life10120345.
4. Goncharov A.G., Prodeus A.P., Shevchenko M.A., Markhaichuk A.Z., Razina A.S., Goncharova E.A. et al. The Role of Microbiota in the Pathophysiological Mechanisms of the Formation of Allergic Rhinitis: A Review. *Vestnik Baltijskogo federalnogo universiteta im. I. Kanta. Seriya: Estestvennye i meditsinskie nauki = Vestnik Immanuel Kant Baltic Federal University. Natural and Medical Sciences.* 2020;3(3):100–121. (In Russ.) Available at: <https://journals.kantiana.ru/vestnik/4692/26138/>.
5. Kramer P, Bressan P. Humans as Superorganisms: How Microbes, Viruses, Imprinted Genes, and Other Selfish Entities Shape Our Behavior. *Perspect Psychol Sci.* 2015;10(4):464–481. doi: 10.1177/1745691615583131.
6. Man W.H., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Bogaert D. The Microbiota of the Respiratory Tract: Gatekeeper to Respiratory Health. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(5):259–270. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
7. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R., Fitzgerald A.S., Frank I., Yadav A. et al. Topographical Continuity of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(8):957–963. doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
8. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., Young V.B. et al. Analysis of the Upper Respiratory Tract Microbiotas as the Source of the Lung and Gastric Microbiotas in Healthy Individuals. *mBio.* 2015;6(2):e00037-15. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
9. Korenyuk E.S. Disorders of the respiratory tract microbiota in children with respiratory diseases (literature review). *Zdorov'e rebenka = Child Health.* 2018;13(5):506–515. (In Russ.) Available at: <http://www.mif.ua.com/archive/article/46458>.
10. Dimitri-Pinheiro S., Soares R., Barata P. The Microbiome of the Nose – Friend or Foe? *Allergy Rhinol.* 2020;11:2152656720911605. doi: 10.1177/2152656720911605.
11. Liu Q, Liu Q, Meng H, Lv H, Liu Y, Liu J. et al. Staphylococcus epidermidis Contributes to Healthy Maturation of the Nasal Microbiome by Stimulating Antimicrobial Peptide Production. *Cell Host Microbe.* 2020;27(1):68–78.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.11.003.
12. Kim H.J., Jo A., Jeon Y.J., An S., Lee K.-M., Yoon S.S., Choi J.Y. Nasal Commensal *Staphylococcus Epidermidis* Enhances Interferon- λ -Dependent Immunity Against Influenza Virus. *Microbiome.* 2019;7:80. doi: 10.1186/s40168-019-0691-9.
13. Salk H.M., Simon W.L., Lambert N.D., Kennedy R.B., Grill D.E., Kabat B.F., Poland G.A. Taxa of the Nasal Microbiome Are Associated with Influenza-Specific IgA Response to Live Attenuated Influenza Vaccine. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162803. doi: 10.1371/journal.pone.0162803.
14. Bessesen M.T., Kotter C.V., Wagner B.D., Adams J.C., Kingery S., Benoit J.B. et al. MRSA Colonization and the Nasal Microbiome in Adults at High Risk of Colonization and Infection. *J Infect.* 2015;71(6):649–657. doi: 10.1016/j.jinf.2015.08.008.
15. Harkema J.R., Carey S.A., Wagner J.G. The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium. *Toxicol Pathol.* 2006;34(3):252–269. doi: 10.1080/01926230600713475.
16. Di Stadio A., Della Volpe A., Ralli M., Ricci G. Gender Differences in COVID-19 Infection. The Estrogen Effect on Upper and Lower Airways. Can It Help to Figure Out a Treatment? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(10):5195–5196. doi: 10.26355/eurrev_202005_21298.
17. Silva-Sanchez A., Randall T.D. Chapter 2 – Anatomical Uniqueness of the Mucosal Immune System (GALT, NALT, iBALT) for the Induction and Regulation of Mucosal Immunity and Tolerance. In: Kiyono H., Pascual D.W. (ed.). *Mucosal Vaccines.* 2nd ed. Academic Press; 2020, pp. 21–54. doi: 10.1016/B978-0-12-811924-2.00002-X.
18. Hooper L.V. Do Symbiotic Bacteria Subvert Host Immunity? *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:367–374. doi: 10.1038/nrmicro2114.

19. Cohen L.J., Han S., Huang Y.-H., Brady S.F. Identification of the Colicin V Bacteriocin Gene Cluster by Functional Screening of a Human Microbiome Metagenomic Library. *ACS Infect Dis.* 2018;4(1):27–32. doi: 10.1021/acscinf.7b00081.
20. Takeda K., Akira S. Toll-Like Receptors in Innate Immunity. *Inter Immunol.* 2005;17(1):1–14. doi: 10.1093/intimm/dxh186.
21. Ubeda C., Pamer E.G. Antibiotics, Microbiota, and Immune Defense. *Trends Immunol.* 2012;33(9):459–466. doi: 10.1016/j.it.2012.05.003.
22. Debertin A.S., Tschernig T., Tönjes H., Kleemann W.J., Tröger H.D., Pabst R. Nasal-Associated Lymphoid Tissue (NALT): Frequency and Localization in Young Children. *Clin Exp Immunol.* 2003;134(3):503–507. doi: 10.1111/j.1365-2249.2003.02311.x.
23. Salzano F.A., Marino L., Salzano G., Botta R.M., Cascone G., D'Agostino Fiorenza U. et al. Microbiota Composition and the Integration of Exogenous and Endogenous Signals in Reactive Nasal Inflammation. *J Immunol Res.* 2018;2018:2724951. doi: 10.1155/2018/2724951.
24. Lee J.T., Frank D.N., Ramakrishnan V. Microbiome of the Paranasal Sinuses: Update and Literature Review. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(1):3–16. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4255.
25. Liu C.M., Price L.B., Hungate B.A., Abraham A.G., Larsen L.A., Christensen K. et al. *Staphylococcus Aureus* and the Ecology of the Nasal Microbiome. *Sci Adv.* 2015;1(5):e1400216. doi: 10.1126/sciadv.1400216.
26. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H., Davies S.S., Lemon K.P. *Corynebacterium Accolens* Releases Antipneumococcal Free Fatty Acids from Human Nostril and Skin Surface Triacylglycerols. *mBio.* 2016;7(1):e01725–15. doi: 10.1128/mBio.01725-15.
27. Mika M., Mack I., Korten I., Qi W., Aebi S., Frey U. et al. Dynamics of the Nasal Microbiota in Infancy: A Prospective Cohort Study. *Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):905–912.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1909.
28. Bogaert D., Keijsers B., Huse S., Rossen J., Veenhoven R., van Gils E. et al. Variability and Diversity of Nasopharyngeal Microbiota in Children: A Metagenomic Analysis. *PLoS One.* 2011;6(2):e17035. doi: 10.1371/journal.pone.0017035.
29. Esposito S., Principi N. Impact of Nasopharyngeal Microbiota on the Development of Respiratory Tract Diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(1):1–7. doi: 10.1007/s10096-017-3076-7.
30. von Linstow M.-L., Schønning K., Hoegh A.M., Sevelsted A., Vissing N.H., Bisgaard H. Neonatal Airway Colonization is Associated with Troublesome Lung Symptoms in Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):1041–1042. doi: 10.1164/rccm.201302-0395LE.
31. Følsgaard N.V., Schjørring S., Chawes B.L., Rasmussen M.A., Krogfelt K.A., Brix S., Bisgaard H. Pathogenic Bacteria Colonizing the Airways in Asymptomatic Neonates Stimulates Topical Inflammatory Mediator Release. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):589–595. doi: 10.1164/rccm.201207-1297OC.
32. Capone K.A., Dowd S.E., Stamatas G.N., Nikolovski J. Diversity of the Human Skin Microbiome Early in Life. *J Invest Dermatol.* 2011;131(10):2026–2032. doi: 10.1038/jid.2011.168.
33. Biesbroek G., Bosch A.A., Wang X., Keijsers B.J., Veenhoven R.H., Sanders E.A., Bogaert D. et al. The Impact of Breastfeeding on Nasopharyngeal Microbial Communities in Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(3):298–308. doi: 10.1164/rccm.201401-0073OC.
34. Hilty M., Qi W., Brugger S.D., Frei L., Agyeman P., Frey P.M. et al. Nasopharyngeal microbiota in infants with acute otitis media. *J Infect Dis.* 2012;205(7):1048–1055. doi: 10.1093/infdis/jis024.
35. Verhaegh S.J., Snippe M.L., Levy F., Verbrugge H.A., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Colonization of Healthy Children by *Moraxella Catarrhalis* is Characterized by Genotype Heterogeneity, Virulence Gene Diversity and Co-Colonization with *Haemophilus Influenza*. *Microbiology (Reading).* 2011;157(Pt 1):169–178. doi: 10.1099/mic.0.042929-0.
36. van den Bergh M.R., Biesbroek G., Rossen J.W., de Steenhuisen Piters W.A.A., Bosch A.A., van Gils E.J. et al. Associations Between Pathogens in the Upper Respiratory Tract of Young Children: Interplay Between Viruses and Bacteria. *PLoS One.* 2012;7(10):e47711. doi: 10.1371/journal.pone.0047711.
37. Wu P., Dupont W.D., Griffin M.R., Carroll K.N., Mitchel E.F., Gebretsadic T., Hartert T.V. Evidence of a Causal Role of Winter Virus Infection during Infancy in Early Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1123–1129. doi: 10.1164/rccm.200804-5790C.
38. 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;6:193. doi: 10.1186/s40168-018-0566-5.
39. Kolenchukova O.A., Smirnova S.V., Lapteva A.M. Nasal Mucous Membrane Microflora in Patients with Polypous Rhinosinusitis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016;6(4):366–372. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2016-4-366-372.
40. Tulupov D.A., Karpova E.P. On the role of bacterial microflora in the etiology of chronic adenoiditis in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(1):172–175. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i1.930.
41. Calò L., Passali G.C., Galli J., Fadda G., Paludetti G. Role of Biofilms in Chronic Inflammatory Diseases of the Upper Airways. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011;72:93–96. doi: 10.1159/000324622.
42. Nistico L., Kreft R., Gieseke A., Cotichia J.M., Burrows A., Khampang P. et al. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1411–1420. doi: 10.1128/JCM.00756-10.
43. Tarasova G.D., Mirzabekyan E.V., Garaschenko T.I. Differentiated Approach to Irrigation and Elimination Therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;3(2):24–27. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-24-27.
44. Kotlukov V.K., Antipova N.V. Maintenance of effective nasal breathing in children: hygienic aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;1(1):87–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-87-91.
45. Boykova N.E., Garashchenko T.I. Irrigation Therapy in Young Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;1(6):74–78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-74-78.
46. Starostina L.S. Sanitation of the Nasal Cavity in Young Children. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2019;1(1):33–36. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/pediatriya-consilium-medicum/ped2019/ped2019_1/sanatsiya-polostinosa-u-detey-rannego-vozrasta/.
47. Erdes S., Leonovskaya N. Rhinitis in Infants. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2009;8(4):106–110. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1152>.
48. Subbotina M.V. Irrigation Therapy in the Treatment and Prevention of Pathology of the Nasal Cavity in Young Children. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2020;2(2):50–55. (In Russ.) doi: 10.26442/26586630.2020.2.200217.
49. Eremenko Y.E. The Use of Hypertonic Sea Water Solutions in the Treatment of Patients with Acute Rhinosinusitis. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe.* 2019;9(2):190–197. (In Russ.) Available at: https://lor.recipe.by/ru/?editions=2019-tom-9-n-2&group_id=item_1&article_id=line_1.
50. Soldatskiy Y.L., Denisova O.A. Options of Irrigation Therapy in the Prevention and Treatment of Rhinitis. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2015;14(5):569–572. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i5.1441.
51. Angotoeva I.B., Starunova Y.G., Polyakov D.P., Vinnikov A.K. A Comparative Study of Different Methods of Irrigation Therapy in Adults and Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;2(20):70–75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-70-75.
52. Cirkovic I., Pavlovic B., Bozic D.D., Jotic A., Bakic M., Milovanovic J. Antibiofilm Effects of Topical Corticosteroids and Intranasal Saline in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Depend on Bacterial Species and Their Biofilm-Forming Capacity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(4):1897–1903. doi: 10.1007/s00405-017-4454-6.
53. Boykova N.E., Garashchenko T.I. Irrigation Therapy in Young Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;1(6):74–78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-74-78.

Информация об авторах:

Челпченко Ольга Ефимовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; e-mail: oech57@gmail.com

Данилова Елена Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; e-mail: danilowa@list.ru

Чайникова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; e-mail: inchainicova@yandex.ru

Information about the authors:

Olga E. Chelpachenko, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Biomonitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; e-mail: oech57@gmail.com

Elena I. Danilova, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Post-Graduate Training, Orenburg State Medical University; 6, Sovietskaya St., Orenburg, 460000, Russia; e-mail: danilowa@list.ru

Irina N. Chainikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Research Associate, Laboratory for Biological Monitoring and Molecular-Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; Orenburg State Medical University; 6, Sovietskaya St., Orenburg, 460000, Russia; e-mail: inchainicova@yandex.ru