



Приоритеты в тактике ведения детей с бронхиальной обструкцией на фоне острой респираторной вирусной инфекции: что нового?

Н.А. Геппе, А.В. Мелешкина, С.Н. Чебышева, М.Д. Великорецкая

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений и терапии бронхиальной обструкции, возникающей у детей на фоне острой респираторной инфекции.

Основные положения. Изучение бронхиальной обструкции, возникающей у детей на фоне острой респираторной вирусной инфекции, осложнено гетерогенностью ее генеза, трудностями дифференциальной диагностики, распространенностью и частотой рецидивирования. Затронуты проблемы ведения детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией и рационального подбора лекарственных средств.

Заключение. Современные подходы к терапии бронхиальной обструкции у детей должны быть патогенетически оправданными и учитывать как индивидуальные особенности ребенка, так и механизмы действия и особенности фармакокинетики лекарственных средств.
Ключевые слова: бронхиальная обструкция, острая респираторная вирусная инфекция, дети, бронхиальная астма, морская вода, салбутамол.

Вклад авторов: Геппе Н.А. — проверка критически важного содержания, отбор материала для статьи, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Мелешкина А.В. — обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, Чебышева С.Н. — получение данных для анализа, написание текста рукописи; Великорецкая М.Д. — проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Великорецкая М.Д. Приоритеты в тактике ведения детей с бронхиальной обструкцией на фоне острой респираторной вирусной инфекции: что нового? Доктор.Ру. 2021; 20(3): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-6-10



Priorities in Management of Children with Bronchial Obstruction Associated with Acute Respiratory Viral Infection: What's New?

N.A. Geppe, A.V. Meleshkina, S.N. Chebysheva, M.D. Velikoretskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss aetiology, pathogenesis, clinical manifestation, and therapy of bronchial obstruction in children with acute respiratory infection.

Key Points. Evaluation of bronchial obstruction in children with acute respiratory viral infection is complicated because of its genesis, differential diagnosis challenges, prevalence and rate of relapse. Issues of management of children with recurrent bronchial obstruction and rational drugs selection are discussed.

Conclusion. Up-to-date approaches to the therapy of bronchial obstruction in children should be pathogenetically justified and should take into account both individual characteristics of a child and drug's mechanism of action and pharmacokinetics.

Keywords: bronchial obstruction, acute respiratory viral infection, children, bronchial asthma, sea water, salbutamol.

Contributions: Geppe, N.A. — review of critically important material, selection of materials for the article, text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Meleshkina, A.V. — data processing, analysis and interpretation, text of the manuscript; Chebysheva, S.N. — collection of data for analysis; Velikoretskaya, M.D. — review of critically important material.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Geppe N.A., Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Velikoretskaya M.D. Priorities in Management of Children with Bronchial Obstruction Associated with Acute Respiratory Viral Infection: What's New? Doctor.Ru. 2021; 20(3): 6–10. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-6-10

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru
Мелешкина Ангелина Валерьевна (автор для переписки) — доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент, 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 3498-9068. <https://orcid.org/0000-0002-4125-0335>. E-mail: meleshkina.angel@mail.ru
(Окончание на с. 7.)

Острые и хронические респираторные заболевания представляют собой глобальную проблему общественного здравоохранения во всем мире в связи с их высокой распространенностью и нередко тяжелым течением [1]. Острые респираторные инфекции являются самыми частыми у детей разного возраста, особенно в первые годы жизни. По данным Роспотребнадзора, среди населения нашей страны наибольшее количество случаев острых респираторных инфекций в течение последних 10 лет (2010–2019) приходится на детей до 17-летнего возраста, в 2019 году их доля составила 71,6%¹. Хотя возбудители острых респираторных заболеваний могут быть как бактериальной, так и вирусной этиологии, последние преобладают.

На настоящий момент изучены порядка 200 различных вирусов, тропных к дыхательному эпителию и способных вызвать ОРВИ. Преобладание определенных вирусов в этиологической структуре ОРВИ в конкретный момент времени зависит от сезона, климатических условий и других факторов. Среди респираторных вирусов наиболее распространены вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцициальный вирус, риновирусы, метапневмовирус человека, бокавирусы. По данным разных авторов, в настоящее время причиной острых респираторных инфекций все чаще становятся энтеровирусы (ЕСНО, Коксаки), реовирусы [2].

Актуальность текущей эпидемиологической обстановки определяет так называемая новая коронавирусная инфекция. Коронавирусы, впервые выделенные в 1965 г., являются обычными участниками широкого спектра возбудителей сезонных острых респираторных инфекций; их доля среди всех респираторных вирусов составляет около 10% [3].

В последние годы стали известны такие патогенные коронавирусы, как возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS-CoV — severe acute respiratory syndrome), ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV, MERS-HCoV — Middle East respiratory syndrome) и тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2).

По существующим данным, дети в целом переносят SARS-CoV-2 легче взрослых, тяжелое течение наблюдается у 1% детей, а госпитализация требуется менее 10% [4, 5]. Помимо верхних дыхательных путей, ЖКТ, SARS-CoV-2 тропен к нижним дыхательным путям, он может стать причиной бронхита, пневмонии. Известна ассоциация коронавирусной инфекции с обострением хронических бронхолегочных заболеваний: муковисцидоза, ХОБЛ [6, 7].

Отмечено, что свистящие хрипы и одышка на фоне респираторных заболеваний хотя бы один раз в жизни имеют не менее 50% детей, в то время как рецидивирующее течение бронхиальной обструкции характерно для 25% детей [2, 8]. В связи с высокой распространенностью и гетерогенностью причин бронхиальной обструкции часто возникают затруднения в правильной трактовке данного состояния, особенно рецидивиру-

ющего. Значительная доля эпизодов бронхиальной обструкции у детей до 5 лет на фоне ОРВИ обусловлена анатомо-физиологическими особенностями строения дыхательных путей, но может быть и ранним проявлением бронхиальной астмы² [9].

К склонности маленьких пациентов к бронхообструкции предрасполагают такие морфофункциональные особенности дыхательных путей, как большое количество бокаловидных клеток в эпителии, гиперплазия слизистых желез бронхов, повышенная вязкость бронхиального секрета, что обуславливает большую, чем у взрослых, продукцию слизи и преобладание обтурационного компонента обструкции. Относительно небольшой просвет бронхов, обильное кровоснабжение слизистой оболочки бронхов способствуют отеку, уменьшению проходимости и увеличенному сопротивлению дыхательных путей [1, 8].

В целом острая вирусная инфекция дыхательных путей является мощным триггером первых проявлений бронхиальной астмы у детей [10].

Оказалось, что некоторые респираторные вирусы способны сдвигать баланс иммунной системы человека в сторону Th2-ответа, что может стать одним из факторов риска развития и/или обострения бронхиальной астмы. Чаще всего этот феномен наблюдается у детей с частыми (более 6 раз в год) респираторными инфекциями, при инфицировании риновирусами и респираторно-синцициальными вирусами [11, 12].

В одном из недавних исследований показано, что детям, перенесшим тяжелый бронхолит, вызванный респираторно-синцициальным вирусом, раньше потребовались лекарственные препараты для контроля астмы, и использовались они дольше. Отмечается, что данные обстоятельства коррелируют с отягощенным анамнезом по аллергии [13].

Имеются данные, что у детей с метапневмовирусной инфекцией нижних дыхательных путей, возможно, выше вероятность рецидивирующих эпизодов бронхообструкции после первоначальной острой инфекции [14].

Важный фактор, обуславливающий ассоциацию между вирусной инфекцией и астмой, — наличие генетической предрасположенности [15]. Респираторная инфекция приводит к воспалению слизистой оболочки респираторного тракта, а воспаление является одним из центральных звеньев патогенеза бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

Инфекционный процесс стимулирует целый каскад иммунологических реакций, в результате которых провоспалительные агенты (лейкотриены, гистамин и т. д.) вызывают повышение сосудистой проницаемости, отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекрецию вязкой слизи, развитие бронхоспазма. Рецидивирующее воспаление слизистой оболочки дыхательных путей ведет к патологическому изменению тонкой структуры и пространственной ориентации ресничек мерцательного эпителия, секрет становится более вязким и менее текучим, что наряду со слабым кашлевым

Чебышева Светлана Николаевна — доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 6248-823. <https://orcid.org/0000-0002-7024-5201>. E-mail: svetamma@gmail.com
Великорецкая Марина Дмитриевна — доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 8657-6781. <https://orcid.org/0000-0001-6592-0121>. E-mail: marvek57@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 6.)

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 299 с.

² Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA Main Report. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports> (дата обращения — 15.02.2021).

рефлексом у младенцев затрудняет мукоцилиарный клиренс, способствует гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии эпителия, хронизации воспаления [8].

В последние годы все больший интерес в связи с ролью в бронхообструкции вызывает феномен гиперреактивности бронхов, выражающийся в повышенной чувствительности последних к различным раздражителям. Считается, что в основе этого феномена может лежать нарушение равновесия между возбуждающими (холинергическая, нехолинергическая и α -адренергическая системы) и ингибирующими (β -адренергическая система) влияниями на тонус бронхов. Существует также теория «ремоделирования» бронхов, на фоне воспаления возникают «дефекты» слизистой оболочки, и стенка бронхов становится более подверженной воздействиям различных агентов.

В последние годы высказывается и противоположное мнение о том, что гиперреактивность бронхов является генетически детерминированной особенностью, которая увеличивает риск обструкции дыхательных путей [16].

Несомненное значение при формировании бронхиальной астмы у детей с повторными эпизодами острой респираторной инфекции имеет рост распространенности ранней сенсибилизации к различным аллергенам. Свой вклад вносит фактор повышения выживаемости глубоко недоношенных, ослабленных детей, у которых велика частота бронхолегочной дисплазии и связанных с ней последующих заболеваний респираторного тракта [1, 17].

Предрасполагать к рецидивам бронхолегочной патологии может нарушение состава нормальной микробиоты респираторного тракта под воздействием инфекционных факторов, что неизбежно ведет к избыточной антигенной стимуляции и дезадаптации MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) — лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой и являющейся структурной основой местного иммунитета [18].

Клинические проявления бронхообструкции — острый обструктивный бронхит, бронхиолит и бронхиальная астма. При острых респираторных инфекциях развитию бронхообструкции нередко предшествует ринит, вызывающий нарушение носового дыхания.

Основными направлениями терапии обструкции дыхательных путей у детей являются лечение респираторной инфекции и мероприятия, направленные на купирование самой обструкции.

Поскольку ринит способен послужить причиной серьезных осложнений (синусита, отита и проч.), его лечению стоит уделять особое внимание. Для увлажнения слизистой оболочки носа, облегчения носового дыхания, выведения токсинов можно использовать солевой раствор на основе морской воды. В систематическом обзоре 2015 г. пяти рандомизированных исследований с участием 749 пациентов с ОРВИ (из них 544 ребенка) показана эффективность орошения носа солевыми растворами для симптоматического лечения ринита, сопровождающего ОРВИ у детей. Ирригация солевыми растворами способствует удалению секрета, стимулирует мукоцилиарный клиренс и уменьшает отек слизистой оболочки, облегчая симптомы заболевания, помогает уменьшить или устранить потребность в применении деконгестантов [19–21].

В исследованиях продемонстрировано, что слабо гипертонические растворы оказываются более эффективными в отношении мукоцилиарного клиренса, чем изотонические [22]. Растворы морской соли полезны благодаря не только своими осмоларными свойствами, но и благоприятному

влиянию содержащихся в морской воде макро- и микроэлементов. В результате их действия существенно увеличивается частота биения ресничек и ускоряется регенерация эпителия слизистой оболочки носа [23].

Морская вода ЛинАква беби UD безопасна для применения с первых дней жизни, отличается уникальной формой упаковки — юнидозами, в которых содержатся фиксированные дозы стерильной атлантической воды без консервантов, не требующие распыления. У малышек до года следует использовать капли, потому что струя спрея может повредить нежную слизистую и спровоцировать развитие осложнений. Сначала нужно аккуратно очистить носовые ходы ватным жгутиком, смоченным в физрастворе, затем закапать по капле солевого раствора и через несколько минут специальным детским аспиратором удалить размягченное содержимое из носа.

У детей старше 3 лет можно применять спрей с типами распыления «мягкий душ» и «струя» [21, 24].

С учетом преобладания обтурационного механизма бронхиальной обструкции у детей вследствие выработки большого количества вязкой густой слизи оправдано использование ингаляций гипертонического ($\geq 3\%$) солевого раствора. Сравнительные исследования 7%-ного гипертонического раствора и изотонического раствора хлорида натрия у взрослых пациентов с ХОБЛ и муковисцидозом свидетельствуют, что ингаляции 7%-ного гипертонического раствора эффективнее улучшают функцию легких и уменьшают частоту обострений, чем ингаляции изотонического раствора [25].

В других рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 966 пациентов с муковисцидозом (возраст — от 4 месяцев до 63 лет) также показаны преимущества ингалирования гипертонических 7%-ных растворов по сравнению с плацебо и безусловная безопасность при любой продолжительности их применения. Такой же высокий уровень безопасности продемонстрирован у пациентов с хроническим бронхитом [26, 27].

В систематическом обзоре 2017 г. опубликованы данные о безопасности ингаляционного применения небулизированного гипертонического раствора ($\geq 3\%$) у детей с бронхиолитом. Проанализированы 24 исследования, в 13 из них (703 пациента, получавших данный препарат) какие-либо нежелательные явления отсутствовали. В 11 исследованиях (1265 детей) сообщалось об одном случае нежелательного явления легкой степени, разрешившегося спонтанно. По результатам исследований, ингаляции гипертонического раствора ($\geq 3\%$) могут уменьшить обструкцию дыхательных путей у детей, а при использовании этого раствора на амбулаторном этапе риск госпитализации был на 14% ниже, чем при применении небулизированного 0,9%-ного физиологического раствора [28].

В исследовании 2016 г. проводилось сравнение продолжительности пребывания в стационаре 104 детей с тяжелым бронхиолитом, получавших ингаляции 0,9%-ного физиологического раствора с салбутамолом, 3%-ного и 7%-ного гипертонического раствора с салбутамолом. Значимая разница в продолжительности стационарного лечения не отмечена, также не было нежелательных явлений [29].

В настоящее время появились комбинированные препараты гипертонического раствора натрия хлорида и гиалуроната натрия. Преимуществом такой комбинации является положительное влияние ингаляций 0,1% гиалуроната натрия на эластические структуры респираторного тракта, уменьшение уровней цитокинов в мокроте, что отражает снижение воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей.

В отечественном исследовании ингаляционного применения комбинированного препарата 7%-ного раствора натрия хлорида у пациентов с ХОБЛ показано, что совместное введение гиалуроната натрия и гипертонического раствора улучшает переносимость ингаляций, способствует уменьшению кашля и неприятных ощущений в горле, снижает необходимость в дополнительном использовании β2-агонистов. Введение гиалуроната натрия также устраняет соленый привкус, что немаловажно для хорошей переносимости такого препарата в детском возрасте [25].

Имеющийся в настоящее время в арсенале практического врача комбинированный отечественный препарат Ингасалин® расширяет возможности терапии бронхообструкции как при острых респираторных заболеваниях, так и при обострении хронических. Препарат предназначен для использования через небулайзер, наличие нескольких форм с различными концентрациями гипертонического раствора (3%, 7%) позволяет применять его в зависимости от состояния и потребности пациента в любом возрасте³. Ингаляции раствора Ингасалин ускоряют отхождение вязкого секрета в дыхательных путях благодаря осмотическому механизму. Повышенная концентрация соли способствует регидратации бронхиальной слизи. Натрия гиалуронат (компонент в составе Ингасалина) обладает способностью связывать большое количество молекул воды и удерживать их в межфибрилярном пространстве, участвует в защитных механизмах, стимулируя движения ресничек, защищает ткань легких от пагубного воздействия ферментов.

В лечении среднетяжелой и тяжелой бронхиальной обструкции используется ингаляционный способ доставки лекарственных веществ, обеспечивающий быстрое терапевтическое воздействие [30]. Согласно современным международным и национальным рекомендациям, препаратами первого выбора являются ингаляционные короткодействующие β-агонисты (β2-адреномиметики) (сальбутамол, фенотерол), независимо от того, установлен диагноз астмы или нет⁴. Данные препараты обладают высокой селективностью и минимальными побочными эффектами при условии правильного их применения. Сальбутамол назначается в разовой дозе 100–200 мкг через дозированные аэрозольные ингаляторы, при необходимости со спейсером, либо 2,5 мг при использовании небулайзера. Препарат Новатрон выпускается в удобных для дозирования ампулах Политивист, где в 1 мл раствора содержится 1 мг сальбутамола. Выраженный бронхолитический эффект Новатрона наступает через 5 минут и сохраняется на протяжении 3–6 часов. Преимуществом лекарственного средства является и отсутствие консервантов в растворе.

При выраженной бронхообструкции проводится стартовая трехкратная ингаляция β2-агониста короткого действия или в комбинации с ипратропия бромидом в течение 1 часа через равные временные интервалы под наблюдением врача [8, 9].

Комбинированные препараты, сочетающие β2-агонисты и М-холинолитики, широко применяются в терапии бронхиальной обструкции. Эффективность комбинированных препаратов обусловлена рецепторными особенностями детей: высокой чувствительностью М-холинорецепторов с младенчества при наличии относительно небольшого количества адренорецепторов, постепенно увеличивающегося по мере роста ребенка. Сочетание в одном лекарственном средстве фенотерола и ипратропия бромида позволяет одновременно воздействовать на оба типа рецепторов. Оптимальным путем введения является небулайзер [31].

Комбинированный препарат Астмасол (раствор для ингаляций) содержит ипратропия бромид 0,25 мг/мл и фенотерол 0,5 мг/мл. Для детей выпускается в форме юнидоз: 0,5 мл/1 мл/2 мл в комплекте с растворителем (натрия хлоридом). Немаловажная составляющая — отсутствие консервантов в растворе.

С учетом неоспоримой роли воспаления в развитии бронхообструкции в терапии этого состояния широко применяют ингаляционные кортикостероиды (ИКС) [8], давно зарекомендовавшие себя как эффективное средство при обструктивном бронхите и бронхиальной астме у детей. ИКС дают универсальный противовоспалительный эффект, при ингаляционном введении таргетно действуют на клетки дыхательного эпителия, участвуя в регуляции транскрипции генов клеточ-мишеней. Это ведет к повышению продукции противовоспалительных агентов (липокортин 1) и снижению количества провоспалительных цитокинов — ИЛ, ФНО. Среди ИКС наиболее хорошо изученным и эффективным является будесонид. При лечении бронхообструкции он применяется с помощью небулайзера. В бронхах молекула будесонида конъюгируется с длинноцепочечными жирными кислотами, что обеспечивает его пролонгированное (до 24 часов) действие. При острой обструкции небулизированный будесонид назначается в дозе 0,5 мг 2 раза в день на протяжении 7 дней [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение бронхиальной обструкции у детей ставит перед педиатром ответственную задачу рационального подбора лекарственных средств. Выбор конкретных препаратов должен быть патогенетически оправданным и учитывать как индивидуальные особенности ребенка, так и механизмы действия и особенности фармакокинетики лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cutrera R., Baraldi E., Indinnimeo L. et al. Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids. *Ital. J. Pediatr.* 2017; 43(1): 31. DOI: 10.1186/s13052-017-0348-x
2. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *Рус. мед. журн. Медицинское обозрение.* 2018; 1(II): 99–103. [Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *Rus. Med. J. Medical Review.* 2018; 1(II): 99–103. (in Russian)]

3. К вопросу о симптоматической терапии респираторных инфекций детей в сезон COVID-19. Обзор выступлений И.Н. Захаровой. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2020; 4: 25–30. [On the issue of symptomatic treatment of respiratory infections in children during the COVID-19 season. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2020; 4: 25–30. (in Russian)]. DOI: 10.26442/26586630.2020.4.200579
4. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12 — April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(14): 422–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
5. Малахов А.Б., Гутырчик Т.А., Самитова Э.Р. и др. Новая коронавирусная инфекция в детском возрасте: обзор литературы

³ Ингасалин. Инструкция по применению медицинского изделия. URL: https://solopharm.com/static/instruction/126_ru.pdf (дата обращения — 15.02.2021).

⁴ Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA Main Report. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports> (дата обращения — 15.02.2021).

- ры и клиническое наблюдение. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020; 4: 31–7. [Malakhov A.B., Gutyrychik T.A., Samitova E.R. et al. Novel coronavirus infection in childhood: literature review and clinical observation. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020; 4: 31–7. (in Russian)]. DOI: 10.26442/26586630.2020.4.200560
6. Genne H.A., Афанасьева О.И., Заплатников А.Л. и др. Коронавирусная инфекция у детей. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(5): 73–86. [Geppe N.A., Afanasyeva O.I., Zaplatnikov A.L. et al. Coronavirus infection in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020; 15(5): 73–86. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-73-86.
 7. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39(5): 355–68. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660
 8. Genne H.A., Иванова Н.А., Камаев А.В. и др. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика М.: МедКом-Про; 2019. 78 с. [Geppe N.A., Ivanova N.A., Kamaev A.V. et al. Bronchial obstruction in pre-school children with acute respiratory viral infection: diagnosis, differential diagnosis, therapy and prevention. М.: MedCom-Pro; 2019. 78 p. (in Russian)]
 9. Tang H.H.F., Teo S.M., Belgrave D.C.M. et al. Trajectories of childhood immune development and respiratory health relevant to asthma and allergy. *eLife*. 2018; 7: e35856. DOI: 10.7554/eLife.35856
 10. Rossi G.A., Pohunek P., Feleszko W. et al. Viral infections and wheezing-asthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? *Clin. Transl. Allergy*. 2020; 10: 17. DOI: 10.1186/s13601-020-00322-1
 11. Nur Husna S.M., Siti Sarah C.O., Tan H.T. et al. Reduced occludin and claudin-7 expression is associated with urban locations and exposure to second-hand smoke in allergic rhinitis patients. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 1245. DOI: 10.1038/s41598-020-79208-y
 12. Steelant B., Seys S.F., Van Gerven L. et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(3): 951–63.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.039
 13. Bergroth E., Aakula M., Elenius V. et al. Rhinovirus type in severe bronchitis and the development of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(2): 588–95.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.043
 14. Coverstone A.M., Wang L., Sumino K. Beyond respiratory syncytial virus and rhinovirus in the pathogenesis and exacerbation of asthma: the role of metapneumovirus, bocavirus and influenza virus. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2019; 39(3): 391–401. DOI: 10.1016/j.iac.2019.03.007
 15. Garcia-Garcia M.L., Calvo Rey C., Del Rosal Rabes T. Pediatric asthma and viral infection. *Arch. Bronconeumol.* 2016; 52(5): 269–73. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.11.008.
 16. Hallas H.W., Chawes B.L., Rasmussen M.A. et al. Airway obstruction and bronchial reactivity from age 1 month until 13 years in children with asthma: a prospective birth cohort study. *PLoS Med.* 2019; 16(1): e1002722. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002722
 17. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Современная терапия острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: как противостоять полипрагмазии? *Педиатрия (Приложение к Consilium Medicum)*. 2018; 3: 69–73. [Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Modern therapy of acute respiratory viral infections and influenza in children: how to resist polypharmacy? *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; 3: 69–73. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.69-73
 18. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В. и др. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019; 11: 100–7. [Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechukurov D.V. et al. Mucosal immune system of digestive and respiratory tracts: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases. *Medical Council*. 2019; 11: 100–7. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-100-107
 19. Succar E.F., Turner J.H., Chandra R.K. Nasal saline irrigation: a clinical update. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9(suppl.1): S4–8. DOI: 10.1002/alr.22330
 20. King D., Mitchell B., Williams C.P. et al. Salinenasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 4: CD006821. DOI: 10.1002/14651858
 21. Genne H.A., Озерская И.В., Колосова Н.Г. Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64(5): 14–20. [Geppe N.A., Ozerskaya 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. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019; 64(5): 14–20. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-14-20
 22. Principi N., Esposito S. Nasal irrigation: an imprecisely defined medical procedure. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017; 14: 516. DOI: 10.3390/ijerph14050516
 23. Bonnomet A., Luczka E., Coraux C. et al. Non-diluted seawater enhances nasal ciliary beat frequency and woundrepair speed compared to diluted seawater and normal saline. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6(10): 1062–8. DOI: 10.1002/alr.21782
 24. Тулунов Д.А., Карпова Е.П., Грабовская В.А. Ирригационно-элиминационная терапия в лечении ринологической патологии у детей. *Медицинский совет*. 2019; 2: 76–81. [Tulunov D.A., Karpova E.P., Grabovskaya V.A. Irrigation and elimination therapy in the treatment of rhinological pathology in children. *Medical Council*. 2019; 2: 76–81. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-76-81
 25. Петрова Д.В., Рудакова Д.М., Реуцкая Е.М. и др. Опыт применения ингаляционного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2016; 4: 65–9. [Petrova D.V., Rudakova D.M., Reutsckaya E.M. et al. The use of inhaled hypertonic saline and hyaluronic acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Practical Pulmonology*. 2016; 4: 65–9. (in Russian)]
 26. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 9: CD001506. DOI: 10.1002/14651858
 27. Bennett W.D., Henderson A.G., Ceppe A. et al. Effect of hypertonic saline on mucociliary clearance and clinical outcomes in chronic bronchitis. *ERJ Open Res.* 2020; 6(3): 00269–2020. DOI: 10.1183/23120541.00269-2020
 28. Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., Wainwright C. et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 12: CD006458. DOI: 10.1002/14651858
 29. Köse S., Şehriyaroğlu A., Esen F. et al. Comparing the efficacy of 7%, 3% and 0.9% saline in moderate to severe bronchiolitis in infants. *Balkan Med. J.* 2016; 33(2): 193–7. DOI: 10.5152/balkanmedj.2016.16840
 30. Колосова Н.Г., Генне Н.А. Ингаляционная терапия в педиатрии: от фундаментальной науки к практическому использованию. *Педиатрия (Приложение к Consilium Medicum)*. 2018; 3: 66–8. [Kolosova N.G., Genne N.A. Inhalation therapy in pediatrics: from basic science to practical use. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; 3: 66–8. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.66-68
 31. Цветкова О.А., Воронкова О.О. Место препарата фенотерол + ипратропия бромид в лечении обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2020; 17: 35–9. [Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. The value of the medicine fenoterol + ipratropium bromide in the treatment of exacerbations of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Council*. 2020; 17: 35–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-35-39
 32. Genne H.A., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г. и др. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у детей при бронхиальной обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции. *Доктор.Ру*. 2019; 9(164): 13–18. [Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G. et al. Using inhaled corticosteroids in children with bronchial obstruction and respiratory viral infections. *Doctor.Ru*. 2019; 9(164): 13–18. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-13-18 ■

Поступила / Received: 25.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.03.2021