

УДК: 615.235

О.О. ПОГРЕБНЯК, к. мед. н.

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Гіпертонічний розчин натрію хлориду – простий та ефективний засіб у лікуванні основних захворювань органів дихання

Резюме

Захворювання органів дихання займають провідне місце в структурі загальної захворюваності населення України. Згідно з офіційними статистичними даними за період 2010–2014 рр. захворювання органів дихання займали друге місце у структурі поширеності хвороб серед дорослого населення, а в структурі захворюваності – перше. Перед сучасною медициною постійно постає питання підбору ефективної терапії основних патогенетичних ланок захворювань бронхолегеневої системи. В статті наведено дані міжнародних досліджень з вивчення ефективності гіпертонічного розчину натрію хлориду при лікуванні деяких захворювань органів дихання. Було виявлено переконливі дані його високої ефективності.

Ключові слова: муковісцидоз, інші захворювання дихальної системи, гіпертонічний розчин натрію хлориду, гіалуронова кислота

Захворювання органів дихання займають провідне місце в структурі загальної захворюваності населення України. Згідно з офіційними статистичними даними, наведеними у щорічній доповіді про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України, за період 2010–2014 рр. хвороби органів дихання займали друге місце (12,5%) у структурі поширеності хвороб серед дорослого населення, а в структурі захворюваності – перше (44,04%). Останнім часом спостерігається збільшення випадків нетипових, ускладнених захворювань дихальної системи з утрудненим виявленням збудника та, відповідно, обмеженістю можливостей лікування та запобігання цим хворобам, що також пов'язано з непередбачуваністю імунних реакцій організму та алергізацією населення в умовах екологічних зрушень та урбанізації [60].

Тому перед сучасною медициною постійно постає питання підбору ефективної терапії основних патогенетичних ланок захворювань бронхолегеневої системи. А перед сучасною наукою та фармацією постійно постає питання розробки та пошуку нових молекул, а інколи і дослідження додаткових властивостей вже давно відомих лікарських засобів. Так, закордонні фахівці звернулися до давно відомого гіпертонічного розчину натрію хлориду та дослідили його ефективність при лікуванні деяких захворювань органів дихання. Було виявлено переконливі дані його ефективності.

Ефекти гіпертонічного розчину NaCl, що вивчалися

Гіпертонічний розчин (ГР) визначається як розчин, що має більший осмотичний тиск, ніж тиск ізотонічного фізіологічного розчину (0,9% NaCl). Для значного поліпшення мукоциліарного кліренсу було запропоновано інгаляції з ГР [41]. Популярність використання цього методу

зросла після низки клінічних досліджень [3–4, 17, 48]. Було запропоновано декілька механізмів для визначення ефективності, включаючи зміни в реологічних характеристиках слизу дихальних шляхів [32], підвищення рівня зволоження поверхні дихальних шляхів [51], пригнічення епітеліальних натрієвих каналів (ENaC) [25], а також імуномодулюючі ефекти [7, 24, 40]. В той час як велике контрольоване дослідження свідчило про легкі позитивні ефекти ГР на легеневу функцію [15], подальші дослідження більше привертають до них увагу [14].

Патогенетичні зміни при муковісцидозі

Муковісцидоз (МВ) – це комплексне генетичне захворювання з проявами мінливості, найбільшою небезпекою якого є підвищений ризик хронічного захворювання легень, яке призводить до зупинки дихання [56]. Внаслідок мутацій у хлоридному каналі регулятора трансмембранної провідності (CFTR) відбувається порушення регуляції секреції хлориду (рис. 1, 2). Як наслідок – підвищена реабсорбція води в епітеліальних клітинах дихальних шляхів призводить до надмірного зневоднення шару рідини поверхні дихальних шляхів, хронічного мукостазу та обструкції [34]. В'язкий слиз є ідеальним середовищем для бактеріального інфікування дихальних шляхів *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), що є головним бактеріальним патогеном у дітей, та *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), що є патогеном у дорослих пацієнтів [23, 28].

Вважається, що дегідратація рідкого шару поверхні дихальних шляхів є першорядною активуючою причиною легеневого захворювання, пов'язаного з МВ [8]. Терапевтичні процедури з метою покращення мукоциліарного кліренсу є основою лікування МВ [36]. До таких процедур відноситься регулярна фізіотерапія грудної клітки, застосування муколітиків, таких як дорназе альфа (DNase) [27], а також гіпертонічного розчину у формі аерозолу (ГР: 3% до 7% NaCl) [54].

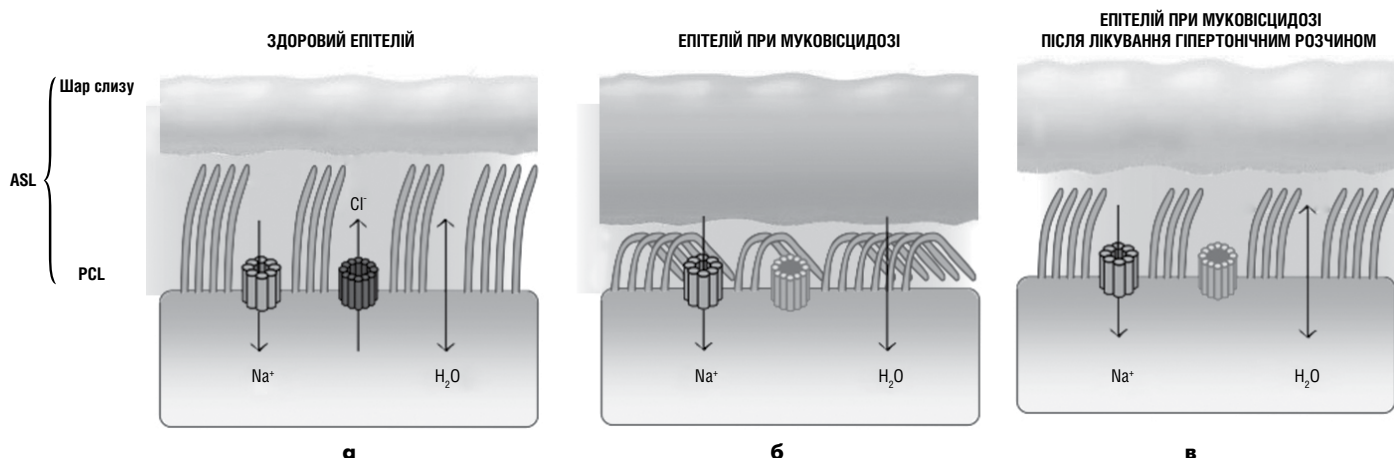


Рис. 1. Вплив гіпертонічного розчину на рідину поверхні дихальних шляхів при муковісцидозі:

а – у здоровому епітелії дихальних шляхів CFTR непошкоджений і відіграє життєво важливу роль у регуляції зволоження ASL, яка складається з навколо-війкового (PCL) та слизового шару; б – у зв'язку з дефектом CFTR при муковісцидозі порушується секреція хлориду і підвищується регуляція абсорбції Na⁺ крізь ENaC, що призводить до дегідратації ASL, накопичення густого слизу і руйнування PCL; в – лікування з використанням гіпертонічного розчину пропонується для зниження в'язкості слизу та його виведення за допомогою різних методів. Висока концентрація сприяє осмосу води в ASL і таким чином зволожує слиз і частково відновлює PCL, полегшуючи виведення слизу. Висока іонна сила розчину також послаблює іонні зв'язки між негативно зарядженими GAGs і таким чином знижує в'язкість слизу

Гіпертонічний розчин у лікуванні захворювань дихальних шляхів при муковісцидозі

У 2006 році Елкінсом та колегами з Національної групи дослідження гіпертонічного розчину при муковісцидозі було проведено дослідження за участі 164 пацієнтів, рандомізованих на групи для лікування 7% ГР або 9% ізотонічним фізіологічним розчином. Отримані результати не показали значної різниці у рівні змін легеневої функції, яку вимірювали за допомогою форсованої життєвої ємності та об'єму форсованого видиху через одну секунду (ОФВ₁), хоча абсолютна різниця функцій легень між групами була значною (P=0,03). Важливо, що це дослідження продемонструвало перший доказ довготривалої ефективності застосування ГР та показало **значне зниження кількості загострень порівняно з пацієнтами, яких лікували ізотонічним фізіологічним розчином** [15]. Так само і в дослідженні, проведеному Доналдсом і колегами у 2006 році, у пацієнтів, що отримували ГР (7% чотири рази на день протягом двох тижнів з амілоридом або без амілориду – інгібітора ENaC), відзначалося покращення мукоциліарного кліренсу та ОФВ₁ при прийомі тільки ГР порівняно з прийомом ГР у поєднанні з амілоридом [14]. Ефект від ГР у останньому дослідженні може бути порівняний тільки з початковим рівнем, оскільки в дослідження не була включена контрольна група з ізотонічним фізіологічним розчином [14], однак їх висновки відобразились у подальшому дослідженні у вигляді використання радіоаерозольної технології [41]. У межах останнього дослідження у пацієнтів з МВ, яких лікували ГР, відзначалося **значне підвищення мукоциліарного кліренсу порівняно з пацієнтами, яким призначили амілорид або ізотонічний фізіологічний розчин** [41]. Подальші обговорення ефективності ГР стосувалися введеного об'єму. В дослідження Елкінса та співавторів [15], а також Доналдса та співавторів [3], вводилося відповідно 4 мл і 5 мл ГР у вигляді аерозолу. В ході цих досліджень повідомлялося про менш значні покращення

функції легень, ніж у дослідженнях Балманна, Фон дер Хардта [4] і Енгла та співавторів [17], в яких застосовували 10 мл ГР. Крім того, під час недавньої стратифікованої оцінки впливу ГР на загострення легеневих захворювань при ГР, проведеного Дмелло (Dmello) та співавторами у 2011 році, розглядалося 340 випадків, в 99 з яких використовувався ГР. Результати мультиваріативного логістичного регресивного аналізу підтримують лікування з використанням ГР в контексті зниження загострень легеневих захворювань при МВ.

Важливим механізмом, за допомогою якого ГР покращує мукоциліарний кліренс у пацієнтів з МВ, є його здатність викликати кашель. У пацієнтів, яких лікували за допомогою ГР, більш часто спостерігається кашель після процедури [13], що само по собі може покращити мукоциліарний кліренс, створюючи різкий стрес, що провокує виведення слизу з дихальних шляхів [50]. Досі ведуться суперечки щодо оптимальної дози ГР. Підвищення дози з 3% до 7% потребує збільшення часу введення і є потенційно нереалістичним навантаженням на пацієнтів [16], оскільки рівень слідування режиму терапії становить лише 64% [15]. З цієї точки зору **поєднання 7% ГР з 0,1% гіалурату** продемонструвало значне покращення переносимості та задоволеності порівняно з використанням тільки ГР [9]. Крім того, вплив ГР на мукоциліарний кліренс залежить від розміру дози. В дослідженні, проведеному Робінсоном (Robinson) та співавторами (1997), кількість мокротиння, виведеного через 90 хвилин, підвищувалася разом із поступовим підвищенням концентрації NaCl (0,9%, 3%, 7% та 12%). Однак разом з підвищенням концентрації пацієнти відчували значне орофарингеальне подразнення, що зробило 12% концентрацію найвищою межею переносимості у більшості пацієнтів.

Вплив гіпертонічного розчину на інфекції та запалення

Гіпертонічний розчин покращує мукоциліарний кліренс та функцію легень у пацієнтів з МВ, але у низці досліджень було вияв-

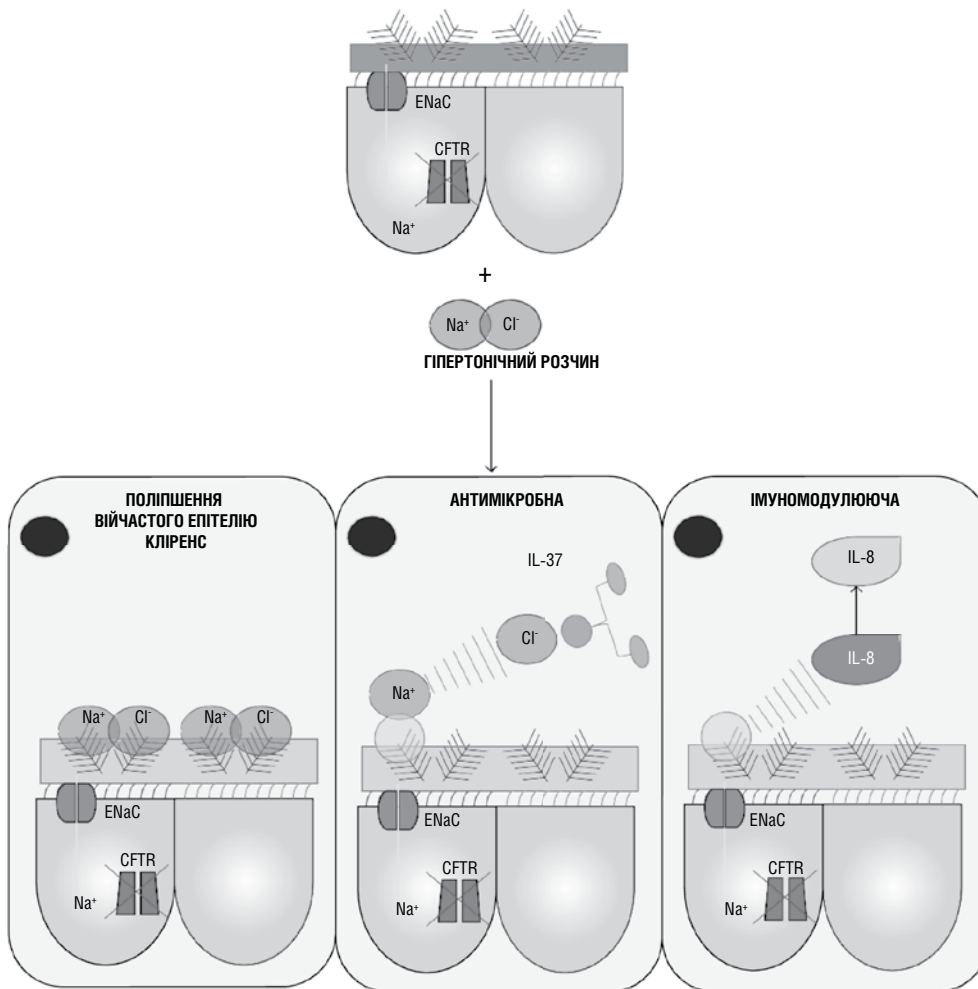


Рис. 2. Схематичне зображення антимікробних, імуномодуючих та муколітичних властивостей гіпертонічного розчину (ГР): 1 – ГР втягує воду в зневоднений МВ навколівійковий шар та поліпшує реологію слизу та посилює мукоциліарний кліренс; 2 – LL-37 – антимікробний білок, який пригнічується GAG, вивільняється за допомогою ГР шляхом переривання електростатичної взаємодії між LL-37 і GAG; 3 – ГР вивільняє IL-8 з аніонних матриксів (GAG), за допомогою нейтрофіл-еластази змінюючи деградацію з хемокін-сприйнятливої на протеолітичну і, таким чином, зменшує запалення

лено його здатність впливати на відповідь запалення в межах транспорту та на певних рівнях прозапального нейтрофіла хемокіну, інтерлейкіну (IL)-8. В ході дослідження, проведеного Айткеном та співавторами у 2003 році, вимірювалася кількість IL-8 та нейтрофілів у мокротинні пацієнтів з МВ у 5 точках часу протягом 20 хвилин після розпилення ГР. Хоча **процент нейтрофілів знизився** (від $89 \pm 5\%$ до $86 \pm 4\%$; $P=0,03$), концентрація IL-8 залишилася без змін [1]. Сприятливий ефект від застосування ГР на зниження кількості нейтрофілів у дихальних шляхах також спостерігався у тваринній моделі штучного пошкодження легенів, внаслідок чого 7,5% ГР значно знизив кількість клітин у рідині після промивання бронхів з $46,8 \pm 4,4 \times 10^3$ до $24,5 \pm 5,9 \times 10^3$ клітин/мл ($P < 0,05$).

Несподівано було також продемонстровано, що умови ГР можуть підвищити виробництво IL-8 залозами, враженими МВ, через транспорт NF- κ B та експресію IL-8 в людських бронхіальних епітеліальних клітинах через активацію мітоген-активованої протеїнкінази p38 [22]. Крім цього, дослідження пацієнтів, хворих на астму та хронічні легеневі захворювання (по 10 пацієнтів в кожній

групі), виявило, що інгаляції ГР сприяють нижчому рівню запалення в дихальних шляхах та підвищенню рівнів IL-6 та TNF- α , засвідченого в конденсаті видиху [11]. І навпаки, на рівні клітин сприятливий вплив ГР включає зниження рівня арахідонової кислоти та праймінг респіраторного бурсту ізольованих нейтрофілів, викликаний лейкотрієном B $_4$ [33], а також послаблення активності mTOR в клітинах мононуклеарах [43, 44]. В додаткових дослідженнях, було виявлено такі сприятливі ефекти ГР, як **підвищення рівнів глутатіону та тіоціанату**, які захищають легені від оксидантів [21].

Відповідно до результатів дослідження Фреверта (Frevet) та співавторів (2003), в межах даного дослідження було виявлено, що IL-8 у рідині після промивання бронхів при МВ присутній у комплексах високої молекулярної ваги, включно з GAG гепаран та хондроїтин сульфатом [40]. **Послаблюючи іонні зв'язки між IL-8 та GAG**, ГР замінював IL-8 з матриксів GAG, змінюючи деградацію з хемокін-сприйнятливої на протеолітичну і, таким чином, **зменшує запалення** [40]. Також вважається, що ще одним ключовим медіатором запалення, що відіграє важливу роль у патофізіології, є знайдений у легенях при МВ антимікробний пептид кателицидин (LL-37) [29, 57]. LL-37 демонструє антимікробну активність

проти низки бактерій, у тому числі *S. aureus*, *Escherichia coli* [5] та *P. aeruginosa* [7], і хоча він у високій концентрації присутній у легенях при МВ, його активність пригнічується зв'язком з GAG [5]. Звільнення LL-37 з рідини після промивання бронхів при МВ призводить до білкового розщеплення GAG (гіалуронідаза, хондроїтиназа ABC та гепариназа II), таким чином **підвищуючи бактеріальну ефективність** рідини після промивання бронхів при МВ **проти бактерій Pseudomonas та Staphylococcus** [7]. В свою чергу, ГР також може покращувати легеневу функцію, послаблюючи електростатичні взаємодії між GAG та антимікробними пептидами. На підтримку цієї теорії в умовах *in vivo* в мокротинні при МВ LL-37 був вивільнений від GAG, після цього вводився розпилений 7% ГР, що призводило до **збільшеного антимікробного ефекту** [7]. Тому терапія з використанням ГР безпосередньо впливає на життєздатність бактерій у дихальних шляхах при МВ (рис. 2). Насправді, ГР виявляє різноманітний вплив на *P. aeruginosa*. Висока іонна сила впливає не тільки на рухливість, що визначається флагеліном [24], але й на життєздатність субпопуляції мукоїдів [49].

Як гіпертонічний розчин порівнюється з іншими видами лікування?

Оскільки ГР є маловитратним [48], було запропоновано використовувати його для покращення мукоциліарного кліренсу та легеневої функції при МВ, інших мобілізуючих слиз видів терапії, включаючи дорназу альфа [26], маннітол у вигляді інгаляцій [12], гелзолін, який обмежує актинові філаменти, а також тіолові похідні, такі як N-ацетилцистеїн, хоча клінічні ефекти останнього є незначеними [35].

Оскільки високі концентрації ДНК сприяють в'язкості секрету дихальних шляхів, лікування з **дорназа альфа** – ензимом, що розщеплює ДНК-полімери, – зумовлює значне зниження в'язкості слизисто-гнійного мокротиння [45]. Рандомізовані контрольовані дослідження показали покращення ОФВ₁ у пацієнтів, яких лікували за допомогою дорназа альфа [19, 37, 38], і хоча таке лікування виявилось більш ефективним, ніж застосування ГР, очевидною була варіативність у індивідуальних відповідях пацієнтів [46]. Також, застосування ГР має надзвичайне значення для пацієнтів, що мають індивідуальну непереносимість дорназа альфа [54].

Хоча міжнародні дослідження, що оцінювали вплив інгаляції сухим порошком **маннітолу** на функції легенів при МВ, показали стійкий клінічний результат, рандомізовані дослідження, які б порівнювали ефект від ГР порівняно з маннітолом, не проводились.

Однак невелике дослідження, що порівнювало інгаляції ГР та маннітолу з плацебо, показало, що обидва препарати продемонстрували поліпшення кліренсу бронхіального слизу в період після процедури ($8,7 \pm 3,3\%$ та $10,0 \pm 2,3\%$ відповідно) [53] (таблиця).

Гіпертонічний розчин у лікуванні інших захворювань дихальних шляхів

Хоча кілька досліджень показали переваги ГР при лікуванні МВ, існують попередні дані щодо терапевтичного ефекту від застосування ГР у пацієнтів з **бронхоектазами, не пов'язаними з МВ**. В межах подвійного сліпого дослідження 96 немовлят приймали повторні дози розпиленого 3% ГР або ізотонічного фізіологічного розчину. У пацієнтів, яких лікували ГР, відзначалося клінічно значне зниження часу перебування в лікарні на 26%. Невелике дослідження, проведене Келлетом та колегами у 2005 році, в якому брали участь 24 пацієнта зі стабільним, не пов'язаним з МВ бронхоектазом, свідчить про те, що у пацієнтів, яких лікували за допомогою 7% ГР, відзначалася значно вища кількість мокротиння, його знижена в'язкість та легше відхаркування, ніж у пацієнтів, яких лікували ізотонічним фізіологічним розчином ($P < 0,0001$). Середні показники ОФВ₁ та ФВЗ показали статистично значне покращення ($P = 0,043$) [30]. Нещодавнє дослідження того самого автора також свідчить про те, що ГР є ефективним для зменшення затримки мокротиння у

Таблиця. Огляд досліджень з використанням різних доз гіпертонічного розчину NaCl

Застосування гіпертонічного розчину	Зразки або клітини пацієнта	Ефект після застосування гіпертонічного розчину	Посилання
7% ГР	Пацієнти з МВ	Вищі ОФВ1 та ФВЗ, менше легневих загострень	Елкінс та ін., 2006 [24]
3% ГР	Мокротиння пацієнтів з МВ	Підвищений поверхневий білок А. Налічуються нейтрофіли, трохи знижені рівні <i>Staphylococcus aureus</i> та немуккоїдної <i>Pseudomonas</i>	Айткен та ін., 2003 [54]
Гіпертонічний середній	Клітини людських бронхіальних залоз від МВ та здорових контрольних матеріалів (ізолювані від біопсії)	Підвищений NaCl, підвищений IL-8, але вищий у МВ клітинах (NF-κB активований транспорт)	(Tabary) та ін., 2000 [55]
NaCl або маннітол, до 6 разів більше за норму	Людські бронхіальні епітеліальні клітини. Конденсат видиху	Збільшене вивільнення IL-8 через p38 та JNK шлях	Хашімото (Hashimoto) та ін., 1999 [56]
4,5% ГР	Пацієнти з астмою або ХЛЗ і здорові контрольні матеріали	Більші IL-6 та TNF-альфа концентрація, нижчий рівень рН	Карпаньяно (Carpagnano) та ін., 2005 [57]
Гіпертонічне середовище крові	Нейтрофіли периферичної крові	ГР пригнічував праймінг нейтрофілів, респіраторний бурст LTB4 та арахідонової кислоти. Знижені LPS, зумовлені mTOR транспортом	Лі (Lee) та ін., 2011 [58]
Гіпертонічне середовище периферичної крові	Мононуклеарні клітини	Активізація клітин під впливом ГР	Шеффер (Schaeffer) та ін., 2010 [59]
7% ГР	Бронхіальні зразки	Підвищений рівень антиоксидантів у рідині BAL	Gould та ін., 2010 [60]
7% ГР	Мокротиння пацієнтів з МВ	Знижена концентрація IL-8 у мокротинні	Рівз (Reeves) та ін.
7% ГР	Мокротиння пацієнтів з МВ	Зв'язування LL-37 з GAG було знижене після застосування ГР та відновлено анти-мікробні властивості мокротиння	Бергссон (Bergsson) та ін., 2009 [21]
2–7% ГР в культурному середовищі	<i>Pseudomonas</i> штам PA01 та мукоїдний штам FRD1	Зниження рухливості та росту усіх протестованих штамів	Хавасі (Havasi) та ін., 2008 [22]
0–0,8 М NaCl додали до середовища	<i>Pseudomonas</i> штам PA01 та мусА мутантний	Мутантний мусА є менш стійким до осмотичного тиску	Берендс (Behrends) та ін., 2010 [67]

Примітки: ГР – гіпертонічний розчин, МВ – муковісцидоз, ХЛЗ – хронічні легеневі захворювання.

пацієнтів з не пов'язаним з МВ бронхоектазом, зумовлюючи покращення функції легенів та зменшення щорічної кількості використаних антибіотиків та випадків невідкладної медичної допомоги [31].

Основною причиною госпіталізації немовлят є **капілярний бронхіоліт** у поєднанні з вірусною інфекцією, що починається як інфекція верхніх дихальних шляхів, а потім прогресує і захоплює нижче дрібніші дихальні ходи в легенях. Дослідження Аль-Ансарі (Al-Ansari) та співавторів у 2010 році оцінювало використання ГР порівняно з ізотонічним фізіологічним розчином при лікуванні дітей з капілярним бронхіолітом та показало, що введення за допомогою небулайзера 5% ГР покращує перебіг тяжкого бронхіоліту порівняно з лікуванням 0,9% та 3% фізіологічним розчином [2]. За результатами 11 досліджень [58] за участі 1090 дітей з легким та помірним гострим вірусним бронхіолітом було встановлено, що пацієнти, які отримували розпорошення 3% фізіологічного розчину, мали значно меншу середню тривалість перебування в стаціонарі порівняно з пацієнтами, які отримували розпорошення 0,9% фізіологічного розчину (MD -1,15 днів, 95% довірчий інтервал (Δ) -1,49 до -0,82; P<0,00001), що справляє позитивний вплив на економіку як для системи охорони здоров'я, так і окремо взятих сімей.

Безпека розпорошення гіпертонічного розчину в більш високих концентраціях (від 5% до 7%) останнім часом була зареєстрована у пацієнтів з **кістозним фіброзом** (Wark, 2009). Автори продемонстрували добрий профіль безпеки терапії для спільного введення гіпертонічних фізіологічних розчинів із бронходилататорами. У дослідженні Аль-Ансарі 2010 року не спостерігалось будь-яких істотних несприятливих подій серед 57 пацієнтів, які отримують розпорошення 5% сольового розчину, змішаного з 1,5 мл адреналіну.

Було також запропоновано використовувати ГР **при хронічних легеневиx захворюваннях (ХЛЗ), бронхіальній астмі та пневмонії** [6, 18, 39, 52, 55]. Дослідження, присвячене безпеці індукції мокротиння у 100 пацієнтів з ХЛЗ, свідчило про те, що ГР може бути використаний при індивідуальній схемі лікування пацієнтів з різними ступенями ХЛЗ – від середньої до тяжкої [55]. Більше того, в багаточетровому дослідженні за участі 79 суб'єктів з астмою від середнього до тяжкого ступеня індекси запалення (IL-8, мієлопероксидаза, еозинофільний катіонний білок, нейтрофіл-еластаза) у мокротинні, викликаному ГР, були так само відтворюваними, як і індекси у мокротинні після лікування метахоліном [18].

Комбіноване використання гіпертонічних розчинів з гіалуриновою кислотою

Відомо, що існують певні труднощі при використанні ГР у вигляді порушень слідування режиму терапії у зв'язку з побічними ефектами у пацієнтів з муковісцидозом. Найбільш поширеними є скарги на кашель, здавленість у грудях, подразнення горла [27]. Солонуватий присмак ГР сприяє порушенню використання та слідування режиму терапії, особливо у дітей [36].

Завдяки своїм зволожувальним властивостям гіалуринова кислота (ГК) використовувалась у лікуванні легеневиx захворювань для попередження бронхоспазму. У 2013 році було проведено аналіз клінічного випадку за участі 13-річного пацієнта білої раси з муковісцидозом, що, незважаючи на підтримуючу терапію ГР, мав рецидивуючу бронхіальну обструкцію, а також постійні загострен-

ня астми. На момент застосування комплексного лікування ГР і ГК за пацієнтом спостерігали протягом 7 років. Загальні результати комплексної терапії показали значне зниження прийому антибіотиків перорально, усунення необхідності пероральних стероїдів та зменшення легеневиx нападів [41]. Це дослідження показує, що в результаті додавання ГК до ГР можна підвищити переносимість ГР, а також підвищити результати стабільності легеневої функції.

Келсі Лук (Kelsie Look) у 2014 році опублікував результати детального пошуку в медичній літературі, який було проведено за допомогою різноманітних пошукових методів огляду, – «Ефективність та переносимість інгаляцій гіпертонічного розчину NaCl у комбінації з гіалуриновою кислотою у порівнянні з інгаляціями гіпертонічного розчину NaCl у пацієнтів з муковісцидозом» [53], в ході якого було виявлено три дослідження [9, 10, 20, 42], які визначали ефект від комплексної терапії (ГР+ГК) порівняно з ГК та її вплив на переносимість та ефективність. Всі три дослідження показали позитивний вплив на переносимість при використанні комплексної терапії у пацієнтів з муковісцидозом.

Наприклад, дослідження Рос (Ros) та співавторів [42] продемонструвало статистично значиме покращення ступеня тяжкості кашлю, подразнення горла та солонуватого присмаку при застосуванні комплексної терапії. Значення зниження відносного ризику (ЗВР) становили 83%, 62% та 83% відповідно. Крім цього, результати співпадали з дослідженням Фунарі (Funari) та співавторів [20], яке показало статично значне покращення у прояві солоного присмаку при застосуванні комплексної терапії порівняно з лікуванням тільки ГР (p<0,0001). Більше того, при комплексній терапії спостерігалось статистично значне зниження проявів кашлю та стиснення у грудях, що було оцінено використанням β₂-бронхорозширюючого засобу (ВЗР=60%) та спірометрії. Поліпшення у проявах подразнення дихальних шляхів спостерігалась в групі ГР+ГК порівняно з групою ГР. Група комплексної терапії продемонструвала підвищену переносимість препарату, оцінюючи лікування за п'ятибальною шкалою як «приємне», в той час як група ГР оцінила дослідження як огидне та неприємне [20]. Останнє дослідження, проведене Буонпенсієро (Buonpensiero) та співавторами, також оцінювало кашель, подразнення горла та солонуватий присмак. Введення ГК показало статистично значне зниження за всіма критеріями (ВЗР 61%, 93%, 90% відповідно) та статистично значне покращення задоволеності лікуванням (p<0,05). Також можна розглянути економічну доцільність терапії ГР+ГК як альтернативу іншим видам муколітичної терапії [9, 10].

Висновки

Ефективність та безпечність інгаляційного призначення гіпертонічних розчинів NaCl при лікуванні тяжких захворювань бронхолегеневої системи на сьогодні не викликає сумнівів. На міжнародному рівні представлена велика доказова база доцільності застосування даних препаратів з огляду на зменшення кількості загострень захворювання, скорочення строків лікування, поліпшення переносимості базисної терапії, підвищення ефекту від призначеної терапії. Відмічена антибактеріальна, протинабрякова дія 7% гіпертонічного натрію хлориду та його додаткова здатність руйнувати біоплівки, утворені синьогнійною паличкою.

Водночас завдяки зволожуючій дії гіалуронової кислоти її додавання до гіпертонічного розчину NaCl дозволяє уникнути його негативного ефекту у вигляді бронхоспазму.

На сьогодні в Україні ми маємо можливість призначення таких препаратів нашим пацієнтам завдяки продуктам корпорації «Юрія-Фарм». А саме – Лорде Галь Гіпер (3% NaCl + гіалуронова кислота) і Лорде Макс 7 (7% NaCl).

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Aitken M.L. Analysis of sequential aliquots of hypertonic saline solution-induced sputum from clinically stable patients with cystic fibrosis / M.L. Aitken, K.E. Greene, M.R. Tonelli et al. // *Chest*. – 2003. – Vol. 123, № 3. – P. 792–799.
- Al-Ansari K. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants / K. Al-Ansari, M. Sakran, B.L. Davidson, R. El Sayyed, H. Mahjoub, K. Ibrahim // *Journal of Pediatrics*. – 2010. – Vol. 157, №4. – P. 630–634.
- Amin R. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function / R. Amin, P. Subbarao, A. Jabar et al. // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65, № 5. – P. 379–383.
- Ballmann M. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis / M. Ballmann and H. Von Der Hardt // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2002. – Vol. 1, №1. – P. 35–37.
- Barańska-Rybak W. Glycosaminoglycans inhibit the antibacterial activity of LL-37 in biological fluids / W. Barańska-Rybak, A. Sonesson, R. Nowicki, A. Schmidtchen // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 57, № 2. – P. 260–265.
- Bathoorn E. Van Oosterhout, Kersjens H.A.M. Safety of sputum induction during exacerbations of COPD / E. Bathoorn, J. Liesker, D. Postma, G. Koëter, A.J.M. Van Oosterhout, H.A.M. Kerstjens // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, №2. – P. 432–438.
- Bergsson G. LL-37 complexation with glycosaminoglycans in cystic fibrosis lungs inhibits antimicrobial activity, which can be restored by hypertonic saline / G. Bergsson, E.P. Reeves, P. McNally et al. // *Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 183, №1. – P. 543–551.
- Boucher R.C. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease / R. C. Boucher // *Journal of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 261, №1. – P. 5–16.
- Buonpensiero P. Hyaluronic acid improves «pleasantness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis / Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. // *Adv. Ther.* – 2010. – Vol. 27. – P. 870–878.
- Buonpensiero P. Hyaluronic acid improves «pleasantness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis / P. Buonpensiero, F. De Gregorio, A. Sepe et al. // *Advances in Therapy*. – 2010. – Vol. 27, №11. – P. 870–878.
- Carpagnano G.E. Use of exhaled breath condensate in the study of airway inflammation after hypertonic saline solution challenge / G.E. Carpagnano, M.P.F. Barbaro, M. Cagnazzo et al. // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, №5. – P. 3159–3166.
- Clunes M.T. Front-runners for pharmacotherapeutic correction of the airway ion transport defect in cystic fibrosis / M.T. Clunes, R.C. Boucher // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2008. – Vol. 8, №3. – P. 292–299.
- Dellon E.P. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis / E.P. Dellon, S.H. Donaldson, R. Johnson, S.D. Davis // *Pediatric Pulmonology*. – 2008. – Vol. 43, №11. – P. 1100–1106.
- Donaldson S.H. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline / S.H. Donaldson, W.D. Bennett, K.L. Zeman, M.R. Knowles, R. Tarran, R.C. Boucher // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354, №3. P. 241–250.
- Elkins M.R. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis / M.R. Elkins, M. Robinson, B.R. Rose et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354, №3. – P. 229–240.
- Enderby B. Hypertonic saline inhalation in cystic fibrosis—salt in the wound, or sweet success? / B. Enderby, I. Doull // *Archives of Disease in Childhood*. – 2007. – Vol. 92, №3. – P. 195–196.
- Eng P.A. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis / P.A. Eng, J. Morton, J.A. Douglass, J. Riedler, J. Wilson, C.F. Robertson // *Pediatric Pulmonology*. – 1996. – Vol. 21, №2. – P. 77–83.
- Fahy J.V. Safety and reproducibility of sputum induction in asthmatic subjects in a multicenter study / J.V. Fahy, H.A. Boushey, S.C. Lazarus et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 163, №6. – P. 1470–1475.
- Fuchs H.J. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis / H.J. Fuchs, D.S. Borowitz, D.H. Christiansen et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1994. – Vol. 331, №10. – P. 637–642.
- Furnari M.L. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized, doubleblind, controlled study / Furnari M.L., Termini L., Traverso G. et al. // *Therap Adv. Respir. Dis.* – 2012. – Vol. 6. – P. 315–322.
- Gould N.S. Hypertonic saline increases lung epithelial lining fluid glutathione and thiocyanate: two protective CFTR-dependent thiols against oxidative injury / N.S. Gould, S. Gauthier, C.T. Kariya, E. Min, J. Huang, B.J. Day // *Respiratory Research*. – 2010. – Vol. 11, art. 119.
- Hashimoto S. Hyperosmolarity-induced interleukin-8 expression in human bronchial epithelial cells through p38 mitogen-activated protein kinase / S. Hashimoto, K. Matsumoto, Y. Gon, T. Nakayama, I. Takeshita, T. Horie // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 159, №2. – P. 634–640.
- Hassett D.J. Pseudomonas aeruginosa biofilm infections in cystic fibrosis: insights into pathogenic processes and treatment strategies / D.J. Hassett, T.R. Korfhagen, R.T. Irvin et al. // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2010. – Vol. 14, №2. – P. 117–130.
- Havasi V. Inhibitory effects of hypertonic saline on P. aeruginosa motility / V. Havasi, C.O. Hurst, T.C. Briles et al. // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2008. – Vol. 7, №4. – P. 267–269.
- Hebestreit A. Hypertonic saline inhibits luminal sodium channels in respiratory epithelium / A. Hebestreit, U. Kersting, H. Hebestreit // *European Journal of Applied Physiology*. – 2007. – Vol. 100, №2. – P. 177–183.
- Hubbard R.C. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease I in the treatment of cystic fibrosis / R.C. Hubbard, N.G. McElvaney, P. Birrer et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1992. – Vol. 326, №12. – P. 812–815.
- Jones A.P. Dornase alfa for cystic fibrosis / A.P. Jones, C. Wallis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – Vol. 3. – P. CD001127.
- Kahl B.C. Impact of Staphylococcus aureus on the pathogenesis of chronic cystic fibrosis lung disease / B.C. Kahl // *International Journal of Medical Microbiology*. – 2010. – Vol. 300, №8. – P. 514–519.
- Kaneider N.C. Heparan sulfate proteoglycan-involving immunomodulation by cathelicidin antimicrobial peptides LL-37 and PR-39 / N.C. Kaneider, A. Djanani, C.J. Wiedermann // *The Scientific World Journal*. – 2007. – Vol. 7. – P. 1832–1838.
- Kellett F. Evaluation of nebulized hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis / F. Kellett, J. Redfern, R. McL Niven // *Respiratory Medicine*. – 2005. – Vol. 99, №1. – P. 27–31.
- Kellett F. Nebulized 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis / F. Kellett, N.M. Robert // *Respiratory Medicine*. – 2011. – Vol. 105, №12. – P. 1831–1835.
- King M. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I / M. King, B. Dasgupta, R.P. Tomkiewicz, N.E. Brown // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1997. – Vol. 156, №1. – P. 173–177.
- Lee L. Hypertonic saline inhibits arachidonic acid priming of the human neutrophil / L. Lee, M.R. Kelher, E.E. Moore, A. Banerjee, C.C. Silliman // *Journal of Surgical Research*. – 2012. – Vol. 174, №1. – P. 24–28.
- Matsui H. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease / H. Matsui, B.R. Grubb, R. Tarran et al. // *Cell*. – 1998. – Vol. 95, №7. – P. 1005–1015.
- Nash E.F. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis / E.F. Nash, A. Stephenson, F. Ratjen, E. Tullis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2009. – №1. – P. CD007168.
- O'Sullivan B.P. The clinical approach to lung disease in patients with cystic fibrosis / B.P. O'Sullivan, P. Flume // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 30, №5. – P. 505–513.
- Ramsey B.W. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis / B.W. Ramsey, S.J. Astley, M.L. Aitken et al. // *American Review of Respiratory Disease*. – 1993. – Vol. 148, №1. – P. 145–151.
- Ranasinha C. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human DNase I in adults with stable stage cystic fibrosis / C. Ranasinha, B. Assoufi, S. Shak et al. // *The Lancet*. – 1993. – Vol. 342, №8865. – P. 199–202.
- Rand Sutherland E. Sputum induction in COPD—it's safe, so now what do we do? / E. Rand Sutherland // *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2006. – Vol. 3, №2. – P. 73–74.
- Reeves E.P. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis / E.P. Reeves, M. Williamson, S.J. O'Neill, P. Grealley, N.G. McElvaney // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 183, №11. – P. 1517–1523.

41. Robinson M. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis / M. Robinson, J.A. Regnis, D.L. Bailey, M. King, G.J. Bautovich, P.T.P. Bye // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1996. – Vol. 153, №5. – P. 1503–1509.
42. Ros M. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial / Ros M., Casciaro R., Lucca F. et al. // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* – 2014. – Vol. 27. – P. 133–137.
43. Rosenfeld M. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: short-term tolerability, adherence, and safety / Rosenfeld M., Davis S., Brumback L. et al. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2011. – Vol. 46. – P. 666–671.
44. Schaeffer V. Role of the mTOR pathway in LPS-activated monocytes: influence of hypertonic saline / V. Schaeffer, S. Arbabi, I.A. Garcia et al. // *Journal of Surgical Research*. – 2010. – Vol. 171, №2. – P. 769–776.
45. Shak S. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum / S. Shak, D.J. Capon, R. Hellmiss, S.A. Marsters, C.L. Baker // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1990. – Vol. 87, №23. – P. 9188–9192.
46. Suri R. A comparative study of hypertonic saline, daily and alternate-day rhDNase in children with cystic fibrosis / R. Suri, C. Wallis, A. Bush et al. // *Health Technology Assessment*. – 2002. – Vol. 6, №34. – P. 1–60.
47. Suri R. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial / R. Suri, C. Metcalfe, B. Lees et al. // *The Lancet*. – 2001. – Vol. 358, №9290. – P. 1316–1321.
48. Suri R. Effects of recombinant human DNase and hypertonic saline on airway inflammation in children with cystic fibrosis / R. Suri, L.J. Marshall, C. Wallis, C. Metcalfe, A. Bush, J.K. Shute // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 166, №3. – P. 352–355.
49. Tarran R. Rationale for hypertonic saline therapy for cystic fibrosis lung disease / Tarran R., Donaldson S., Boucher R.C. // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 28. – P. 295–302.
50. Tarran R. Normal and cystic fibrosis airway surface liquid homeostasis: the effects of phasic shear stress and viral infections / R. Tarran, B. Button, M. Picher et al. // *Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – Vol. 280, №42. – P. 35751–35759.
51. Tarran R. The CF salt controversy: in vivo observations and therapeutic approaches / R. Tarran, B.R. Grubb, D. Parsons et al. // *Molecular Cell*. – 2001. – Vol. 8, №1. – P. 149–158.
52. Toungousova O. Changes in sputum composition during 15 min of sputum induction in healthy subjects and patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / O. Toungousova, G.B. Migliori, M.P. Foschino Barbaro et al. // *Respiratory Medicine*. – 2007. – Vol. 101, №7. – P. 1543–1548.
53. Voynow J.A. Proteases and cystic fibrosis / Voynow J.A., Fischer B.M., Zheng S. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 40. – P. 1238–1245.
54. Wark P. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis / P. Wark, V.M. McDonald // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2009. – №2. – P. CD001506.
55. Wilson A.M. Safety of sputum induction in moderate-to-severe smoking-related chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Wilson, R. Leigh, F.E. Hargreave, M.M.M. Pizzichini, E. Pizzichini // *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2006. – Vol. 3, №2. – P. 89–93.
56. Wood R.E. Cystic fibrosis / R.E. Wood, T.F. Boat, C.F. Doershuk // *American Review of Respiratory Disease*. – 1976. – Vol. 113, №6. – P. 833–878.
57. Xiao W. Sputum cathelicidin, urokinase plasminogen activation system components, and cytokines discriminate cystic fibrosis, COPD, and asthma inflammation / W. Xiao, Y.P. Hsu, A. Ishizaka, T. Kirikae, R.B. Moss // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, №4. – P. 2316–2326.
58. Zhang L. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants (Review) / Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., Wainwright C., Klassen T.P. // *The Cochrane Library*. – 2013. – Issue 7. – Режим доступу: <http://www.thecochranelibrary.com>.
59. Режим доступу: <http://commons.pacificu.edu/pa/463>.
60. Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua>.

Резюме

Гипертонический раствор натрия хлорида – простое и эффективное средство в лечении основных заболеваний органов дыхания

Е.А. Погребняк

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Заболевания органов дыхания занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения Украины. По данным официальной статистики за период 2010–2014 гг. болезни органов дыхания занимали второе место в структуре распространенности заболеваний среди взрослого населения, а в структуре заболеваемости – первое. Перед современной медициной постоянно стоит вопрос подбора эффективной терапии основных патогенетических звеньев заболеваний бронхолегочной системы. В статье приведены данные международных исследований по изучению эффективности гипертонического раствора натрия хлорида при лечении некоторых заболеваний органов дыхания. Были выявлены убедительные данные его высокой эффективности.

Ключевые слова: муковисцидоз, другие заболевания дыхательной системы, гипертонический раствор натрия хлорида, гиалуроновая кислота

Summary

Hypertonic sodium chloride solution is a simple and effective tool in the treatment of major diseases of the respiratory tract

O.O. Pogrebniak

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Respiratory diseases take the lead in the structure of general morbidity of the population of Ukraine. According to official statistics for the period of 2010–2014 respiratory diseases occupied the second place in the structure of disease prevalence among the adults, and the first one – in morbidity structure. Modern medicine is constantly facing the question of the selection of effective therapy of major pathogenetic links in bronchopulmonary diseases. The article presents data from the international studies on the effectiveness of hypertonic sodium chloride solution in treatment of some respiratory diseases. There were revealed some convincing evidence of its high efficiency.

Key words: cystic fibrosis, other diseases of the respiratory system, other diseases of the respiratory system, hypertonic sodium chloride solution, hyaluronic acid