

О.И. Симонова, Ю.В. Горинова, М.Д. Бакрадзе

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Эффективность ингаляций гипертонического раствора у детей с бронхитами и бронхиолитами

Contacts:

Simonova Olga Igorevna, PhD, professor, Head of the Department of Pulmonology and Allergology of SCCH

Address: bld. 1, 2, Lomonosovskii Ave., Moscow, 119991, **Tel.:** +7 (499) 134-93-31, **e-mail:** oisimonova@mail.ru**Article received:** 29.07.2014, **Accepted for publication:** 26.08.2014

Хронические бронхиты и бронхиолиты у детей с врожденными пороками развития часто характеризуются тяжелым течением. Повышение эффективности лечения этих заболеваний может быть достигнуто за счет добавления к муко- и бронхолитической терапии гипертонического раствора натрия хлорида (NaCl) с гидростатическим и осмотическим действием на слизистую оболочку бронхиального дерева. **Цель исследования:** оценить эффективность ингаляционного 3% гипертонического раствора NaCl у детей с хроническим бронхитом/бронхиолитом на фоне врожденного порока развития бронхов (синдром Картагенера и первичная цилиарная дискинезия). **Пациенты и методы:** в исследовании участвовали 28 детей в возрасте 4–17,5 лет с хроническим бронхитом/бронхиолитом на фоне синдрома Картагенера и первичной цилиарной дискинезии в первые дни обострения заболевания (15 человек в основной и 13 — в группе сравнения). В схеме терапии основной группы помимо прочего применяли 3% гипертонический раствор NaCl в дозе 2 мл 2 раза/сут на протяжении 14 дней. **Результаты:** при хроническом бронхиолите ингаляционный 3% гипертонический раствор NaCl в дозе 2 мл дважды в день на 2–3-и сут болезни улучшал клиническую картину заболевания; к 14-м сут достоверно улучшались показатели ОФВ-1 с $70,0 \pm 2,1$ до $82 \pm 3,2\%$ ($p = 0,024$). Побочные эффекты в виде усиления кашля отмечены в 13% случаев. Из дополнительных критериев эффективности отмечено улучшение МОС-75 с $52,1 \pm 5,2$ до $71,2 \pm 1,4\%$ ($p = 0,011$). Нежелательные явления в виде тремора, гипервозбудимости, нарушения сна были зарегистрированы в 7% случаев. **Выводы:** ингаляционный 3% гипертонический раствор NaCl позволяет добиться быстрого купирования бронхообструкции и устранения мукостаза у детей с хроническим бронхитом/бронхиолитом.

Ключевые слова: ингаляционный гипертонический раствор, хронический бронхиолит, мукостаз, дети.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 33–39)

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы лечения заболеваний органов дыхания у детей остаются приоритетными в медицинской науке, поскольку респираторная патология широко распространена в педиатрической практике. Несмотря на различия в этиологии, патогенезе и клинической симптоматике, респираторные болезни в детском воз-

расте имеют общие черты, обусловленные не только развитием патологического процесса в одной анатомической системе — респираторном тракте, но и анатомо-физиологическими особенностями детского организма. Воспаление (острое или хроническое, аллергическое или микробное) реализуется на слизистой оболочке верхних и нижних отделов дыхательных путей. Следствием

O.I. Simonova, Y.V. Gorinova, M.D. Bakradze

Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Efficiency of Hypertonic Solution Inhalation in Children with Bronchitis and Bronchiolitis

Background: Chronic bronchitis and bronchiolitis in children with congenital malformation are often characterized by the severe course of disease. The efficiency of treatment of those conditions can be increased through addition of sodium chloride (NaCl) hypertonic saline which takes a hydrostatic and osmotic effect on mucous membrane of the bronchial tree in broncholytic therapy.

Aim: To evaluate the efficiency of 3% NaCl hypertonic solution inhalation in children with chronic bronchitis/bronchiolitis in the setting of bronchi congenital malformation (Kartagener's syndrome and primary ciliary dyskinesia). **Patients and methods:** The participants of this study were 28 children in the age of 4–17.5 years with chronic bronchitis/bronchiolitis in the setting of Kartagener's syndrome and primary ciliary dyskinesia in the first days of acute exacerbation of the disease (15 patients in treatment group and 13 patients in control group). In the therapy scheme of treatment group the 3 NaCl hypertonic solution in administered dose of 2 ml was applied 2 times/day during 14 days besides other treatment methods. **Results:** In patients with chronic bronchiolitis 3% NaCl hypertonic saline inhalation in administered dose of 2 ml twice a day had improved the clinical presentation of disease; by the 14th day of study the FEV-1 value improved from 70.0 ± 2.1 to $82 \pm 3.2\%$ ($p = 0.024$). The side effects in form of cough aggravation were registered in 13% cases. Among additional criteria of efficiency the improvement of МОС-75 from 52.1 ± 5.2 to $71.2 \pm 1.4\%$ ($p = 0.011$) was also marked in patients. The adverse experience, such as shivering, hypoexcitability and sleep disturbance, were registered in 7% of cases.

Conclusion: Inhalation of 3% NaCl hypertonic saline allows the fast arresting of wheezing and eliminates the mycostasis in children with chronic bronchitis/bronchiolitis.

Key words: inhalation of hypertonic saline, chronic bronchitis, mycostasis, children.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (4): 33–39)

этого является развитие мукостаза — застоя и затруднения эвакуации слизи, который может отличаться степенью выраженности при различных нозологических формах. Наиболее ярко симптомы мукостаза проявляются, например, при муковисцидозе. В борьбе с мукостазом ведущую роль играет полноценное функционирование механизма самоочистки респираторного тракта (мукоцилиарного клиренса), которое нарушается при каждом респираторном эпизоде заболевания. Повышенная потеря организмом жидкости при высокой температуре тела, обильном потоотделении, учащенном дыхании, кашле с мокротой приводит к нарушению соотношения водной и электролитной фракции слизи в сторону уменьшения первой. Слизь становится очень плотной и вязкой, утончается золь (второй из двух слоев, который составляет основу увлажняющей выстилки, покрывающей дыхательные пути), что приводит к быстрому нарушению работы реснитчатого эпителия, т.к. именно в золе располагаются реснички. Слизистый слой, или перифилиарная жидкость, окутывает реснички, позволяя им колебаться с необходимой частотой и защищая эпителиальные клетки от вышележащего муцина [1, 2].

Мукостаз играет крайне неблагоприятную роль в развитии болезни у ребенка по следующим причинам:

- приводит к значительному нарушению бронхиальной проходимости, являясь одной из ведущих причин развития бронхообструктивного синдрома;
- способствует развитию ателектазов;
- вызывает нарушение газообмена и легочной вентиляции;
- обуславливает развитие гипоксии;
- способствует возникновению микробного воспаления в очаге скопления слизи;
- препятствует эрадикации микроорганизмов из дыхательных путей;
- снижает эффективность воздействия медикаментов на слизистую оболочку дыхательных путей;
- удлиняет сроки разрешения бронхолегочного процесса, что способствует его хронизации.

Быстрому развитию мукостаза способствуют анатомо-физиологические особенности детского организма: относительная узость дыхательных путей, меньший объем гладкой мускулатуры, несовершенная коллатеральная вентиляция легких, гиперплазия железистой ткани, продукция изначально вязкого бронхиального секрета, несовершенство кашлевого рефлекса, иммуногенные особенности детского возраста. В отличие от взрослого у ребенка любой респираторный эпизод часто протекает с выраженной гиперсекрецией слизи, обильной и очень вязкой мокротой, приступообразным малопродуктивным кашлем (как защитный механизм кашель у ребенка недостаточно эффективен). Учитывая, что кашлевой рефлекс у детей несовершенен и формируется обычно только к 5–6 годам жизни, проблема дренажа бронхиального дерева и эффективного откашливания представляет собой определенные трудности как для самого больного, так и при подборе специального лекарственного средства. Именно на устранение мукостаза, улучшение дренажной функции легких при острых респираторных состояниях и при хроническом бронхите направлена неотложная и/или базисная терапия [2, 3].

С муколитической целью традиционно применяют т.н. муколитические, мукоактивные или отхаркивающие/секретомоторные средства. Препараты, созданные на основе трав, оказывают слабое раздражающее действие, что приводит к усиленному образованию слизи в бронхах, но при этом также стимулируются и слюнные железы. Лекарственные средства, в состав которых вхо-

дят натрия, калий, аммоний и другие соли, слабо разжижают мокроту за счет стимулирования бронхиальной секреции. Однако следует иметь в виду, что эти средства принимают внутрь, поэтому часто у детей имеют место нежелательные явления с минимальными лечебными эффектами: непереносимость йода, стимуляция рвотного рефлекса, разнообразные аллергические реакции, диспепсия и дисфагия и др. [2].

Из муколитиков неферментного происхождения широко применяют 3 группы препаратов различного химического строения: N-ацетилцистеины, амброксола гидрохлориды, карбоцистеины. Из ферментных муколитиков в настоящее время разрешена к применению дорназа альфа, созданная для базисной терапии муковисцидоза [4]. Определенным муколитическим эффектом обладает также обычный физиологический (т.н. изотонический) раствор (0,9% NaCl) в виде ингаляций. Умеренную муколитическую активность показал на практике димеркапрол (группа тиолов — 2,3-димеркаптопропансульфонат). Однако при этом отсутствует достаточная доказательная база для активного назначения этих средств в качестве муколитиков.

В последние годы особое внимание уделяют успешному использованию в небулайзерной терапии гипертонического раствора (ГР) натрия хлорида (NaCl) различной концентрации (2, 3, 6, 7 или 20% раствор NaCl). Это природное вещество обладает необычными свойствами: обычный раствор натрия хлорида различной концентрации оказывает выраженный лечебный эффект, что, конечно, не может не привлекать к нему внимания врачей. Однако в настоящее время нет единого мнения, не разработаны конкретные рекомендации к применению ГР NaCl у детей; отсутствуют схемы, расчеты, методики, показания и противопоказания к его применению; недостаточно описаны возможные осложнения и нежелательные явления, особенно по сравнению с другими, более изученными лекарственными средствами.

Идея применения ГР NaCl в виде ингаляций при обструктивных болезнях легких понятна, хотя многие механизмы его действия до конца еще не изучены. Учитывая актуальность вопроса терапии острых и хронических бронхолитов у детей, тяжесть течения, особенно в раннем возрасте, отсутствие показаний, единых подходов и рекомендаций к применению ингаляционного ГР NaCl, в Научном центре здоровья детей (НЦЗД, Москва) было проведено данное исследование.

Цель исследования: оценить эффективность ингаляционного 3% гипертонического раствора у детей с хроническим бронхитом/бронхолитом, разработать оптимальные схемы терапии, уточнить показания и установить противопоказания к его применению.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Настоящее исследование, в котором участвовали 28 детей в возрасте 4–17,5 лет с хроническим бронхитом/бронхолитом на фоне синдрома Картагенера, было выполнено на базе отделения пульмонологии и аллергологии НЦЗД в 2012–2014 гг.

В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на 2 группы.

Основную группу составили 15 детей (8 мальчиков и 7 девочек) в возрасте 4–17,5 лет с хроническим бронхолитом на фоне врожденного порока развития бронхов — синдрома Картагенера у 10 человек (полное обратное расположение внутренних органов у 9, неполное — у 1) и первичной цилиарной дискинезии у 5.

В группу сравнения вошли 13 детей (9 мальчиков и 4 девочки) в возрасте 4–18 лет с хроническим брон-

хиолитом на фоне врожденного порока развития бронхов: синдром Картагенера был диагностирован у 9 (у всех полное обратное расположение внутренних органов), первичная цилиарная дискинезия — у 4.

Методы исследования

Оценивали динамику клинических симптомов болезни. Флоуметрию проводили до начала и по окончании курса лечения.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных проведен при помощи программ STATISTICA v. 8.0 (США), Microsoft Access 2007. Для описания клинических признаков использовали среднее и стандартное отклонение, а также медиану (Me) и межквартильный размах (Q_{1-3}).

Сравнительный анализ групп пациентов проведен с помощью параметрического дисперсионного анализа, а также применены ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису, критерий Вилкоксона и критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты основной группы в течение 14 сут получали ингаляции 3% ГР NaCl в дозе 2 мл 2 раза/сут с помощью компрессионного небулайзера PARI LC Sprint (PARI GmbH, Германия). После каждой процедуры ингаляции обязательно проводили дренирование бронхиального дерева (эффективное откашливание) — кинезитерапию.

Пациенты группы сравнения не получали ингаляции с ГР натрия хлорида. Кинезитерапия проводилась в плановом порядке, традиционно. Медикаментозная терапия была одинаковой в обеих группах. Диагноз данного врожденного порока развития бронхов был подтвержден всем пациентам по данным биопсии слизистой оболочки дыхательных путей, взятой при бронхоскопии, а также по результатам компьютерной томографии легких.

В клинической картине болезни у всех детей преобладали признаки хронического бронхолита: частый влажный кашель в течение всего дня, в т.ч. и ночью, с отделением большого количества слизисто-гноющей мокроты; одышка в покое; при аускультации выслушива-

лись мелкопузырчатые влажные хрипы по всем легочным полям (а также умеренное число сухих свистящих хрипов на вдохе и выдохе), что свидетельствовало об обострении патологического процесса. Отмечалось значительное затруднение носового дыхания, обильное гнойное отделяемое на фоне хронического полипозного риносинусита. Симптомы «барабанных пальцев» и «часовых стекол» зарегистрированы у 12 (42,8%) детей.

У всех пациентов основной группы на фоне ингаляций 3% ГР натрия хлорида наблюдалась положительная клиничко-функциональная динамика, которая в отличие от группы сравнения выявлялась уже на 2–3-е сут лечения (табл. 1).

Через 14 сут терапии помимо улучшения самочувствия и позитивной клинической динамики у наблюдаемых основной группы были отмечены улучшения в показателях функции внешнего дыхания, пикфлоуметрии и сатурации гемоглобина кислородом (табл. 2). В группе сравнения достоверно повышалась сатурация.

Поскольку известно, что солевой раствор может раздражать дыхательные пути, то неудивителен тот факт, что у некоторых пациентов имели место такие побочные эффекты, как першение в горле, усиление кашля, чувство стеснения в груди. Ввиду этого первую ингаляцию ГР натрия хлорида всем больным проводили в присутствии врача.

При анализе побочных эффектов терапии ГР NaCl было отмечено усиление кашля в первые дни лечения у 2 (13%) человек. К 5-м сут реакция на ингаляции нормализовалась, кашля не было. Кроме того, 4 ребенка в первые 3 сут жаловались на соленый вкус лекарства и отказывались от процедуры, однако их удалось убедить в необходимости проведения ингаляции, и в дальнейшем подобных жалоб не возникало. Отказов от лечения не было. В основном ингаляции переносились легко, в обычном режиме. На 1 ингаляцию затрачивалось в среднем от 3 до 5 мин. Процедура выполнялась в строгом режиме с соблюдением всех правил проведения ингаляций [4]. После каждой ингаляции в обязательном порядке осуществляли кинезитерапию (эффективное откашливание).

Все пациенты основной группы (100%) были выписаны домой с улучшением на 14-е сут пребывания в стационаре. Из группы сравнения 5 (38,5%) детей были выписаны на 14-е, 2 (15,4%) — на 16-е, 6 (46,1%) — на 21-е сут.

Таблица 1. Динамика субъективных и объективных показателей у наблюдаемых пациентов. Начало измерения — на 2–3-е сут болезни

Показатели	Основная группа (n = 15)	Группа сравнения (n = 13)
Самочувствие	Заметно улучшалось Повысилась физическая и эмоциональная активность	Сохранялось прежним
Субъективные ощущения	Чувство облегчения, удовлетворенности после процедуры; появление глубокого дыхания; легкое и эффективное откашливание (во время процедуры и после, в течение 2 ч)	Без особых изменений
Кашель	Становился продуктивным, исчезал ночной кашель	Сохранялся в течение дня, в т.ч. и ночью, непродуктивный, приступообразный, сухой
Мокрота	Более жидкая, менее вязкая, в большом количестве, отходит легко	Трудно отделяется, немного, вязкая
Одышка в покое	Уменьшилась (n = 5) Исчезла (n = 10)	Сохранялась (n = 10) Уменьшилась (n = 3)
Хрипы в легких	Уменьшились (n = 6) Исчезли (n = 9)	Сохранялись (n = 10) Уменьшились (n = 3)
Пикфлоуметрия, л/мин	От 216,0 ± 6,8 до 299,3 ± 11,1*	От 210,3 ± 9,3 до 230 ± 12,8
Сатурация, %	От 92,4 ± 0,7 до 96,8 ± 0,5*	От 92,9 ± 1,1 до 94,1 ± 1,6
Экскурия грудной клетки, см	От 2,3 ± 0,4 до 6,9 ± 0,7*	От 2,9 ± 0,8 до 4,1 ± 0,9

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели функции системы внешнего дыхания (в % должного значения) через 14 сут лечения ингаляциями 3% гипертонического раствора натрия хлорида у наблюдаемых детей

Показатели	Группы			
	Основная группа (n = 15)		Группа сравнения (n = 13)	
	Начало терапии	Окончание терапии	Начало терапии	Окончание терапии
ОФВ-1	70,0 ± 2,1	82 ± 3,2	69,2 ± 9,5	73,3 ± 9,3
Достоверность различий	p = 0,024		p > 0,05	
ФЖЕЛ	75,2 ± 3,6	86,1 ± 1,4	76,4 ± 4,4	82,3 ± 4,6
Достоверность различий	p = 0,021		p > 0,05	
МОС-50	74,1 ± 1,6	85,5 ± 2,4	73,8 ± 8,3	80,1 ± 8,9
Достоверность различий	p = 0,031		p > 0,05	
МОС-75	52,1 ± 5,2	71,2 ± 1,4	53,5 ± 4,4	62,1 ± 4,6
Достоверность различий	p = 0,011		p > 0,05	
Пикфлоуметрия, л/мин	216,0 ± 6,8	330,7 ± 11,6	210,3 ± 16,8	270,0 ± 13,9
Достоверность различий	p = 0,026		p > 0,05	
Сатурация, %	92,4 ± 0,7	97,2 ± 2,7	92,9 ± 1,1	95,9 ± 1,1
Достоверность различий	p = 0,037		p = 0,041	
Экспурия грудной клетки, см	2,3 ± 0,4	6,7 ± 0,9	2,9 ± 0,8	5,0 ± 1,9
Достоверность различий	p = 0,033		p > 0,05	

Примечание. ОФВ-1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, МОС — максимальная объемная скорость.

ОБСУЖДЕНИЕ

При хроническом бронхите первоначально происходит поражение микроорганизмами бронхов, а затем воспалительный процесс распространяется на бронхиолы вплоть до альвеол. Если воспалением затронуты самые дистальные отделы бронхиального дерева — бронхиолы диаметром не более 1–2 мм, обтурация дыхательных путей развивается быстро, дренажная функция значительно нарушается, страдает газообмен. Усугубляет ситуацию и тот факт, что у бронхиол отсутствуют хрящевые пластинки и железы. По своей сути, бронхиолит — это экссудативное воспаление бронхиол, которое обычно приводит к частичной или полной их непроходимости. Проводить лечение в подобной клинической ситуации довольно сложно. Однако с помощью небулайзера возможно доставить лекарственное средство непосредственно в бронхиолы. Классической моделью хронического бронхита и бронхиолита является муковисцидоз и врожденные пороки развития бронхов, в частности синдром Картагенера и первичная цилиарная недостаточность. Мукостаз при этих заболеваниях развивается в силу разных причин, но результат одинаков: обструкция и повреждение дыхательных путей с отеком стенки бронхиолы и скоплением большого количества вязкой мокроты. Именно этот патофизиологический механизм является особенностью, отличающей бронхиолит от обструктивного бронхита, где ведущую роль играет спазм бронхиальной стенки. Прогрессирование хронического бронхита приводит к закупорке мелких бронхов и бронхиол и развитию нарушения бронхиальной проходимости. Ввиду этого подходы к лечению этой патологии во многом схожи. ГР уменьшает отек слизистой оболочки дыхательных путей и улучшает мукоцилиарный транспорт, тогда как непосредственного влияния на бронхоспазм ГР NaCl не оказывает.

Важно понимать, что представляет собой физиологический и гипертонический раствор хлорида натрия.

Натрия хлорид широко применяется в медицине. Обычно его называют физиологическим раствором хло-

ристого натрия, хотя это название условно. Дело в том, что раствор натрия хлорида не содержит солей калия, кальция и других веществ, которые также необходимы для сохранения физиологических условий жизнедеятельности организма человека. Этот раствор часто применяют в случаях, когда произошла большая потеря жидкости в организме (обезвоживание); при недостаточном поступлении внеклеточной жидкости; для промывания глаз, слизистой оболочки носа, различных ран, а также для растворения лекарственных препаратов. В их число входят ингаляционные лекарства, где используется 0,9% раствор NaCl для ингаляций. Хлористый натрий содержится во всех биологических жидкостях организма, включая плазму крови. NaCl поступает в организм с пищей. Это важнейший неорганический компонент, который поддерживает оптимальное осмотическое давление плазмы крови и внеклеточной жидкости. Когда концентрация NaCl в плазме крови снижается, вода начинает переходить из сосудистого русла в межклеточную жидкость. В результате происходит сгущение крови. Одно из основных предназначений NaCl — нормализация водно-солевого баланса организма человека. Это учитывается при объяснении состояния гипогидратации слизистой оболочки дыхательных путей при респираторной патологии, сгущении слизи и развитии мукостаза.

Физиологический раствор натрия хлорида для ингаляций также называют изотоническим. Это прозрачная жидкость солоноватого вкуса. Для проведения ингаляций раствор должен быть стерильным. Ингаляции с NaCl эффективно увлажняют слизистую оболочку ротоглотки и мелких бронхов, значительно смягчают катаральные явления, временно увеличивают жидкую часть бронхиального секрета.

Гипертонический раствор NaCl для ингаляции — это стерильный раствор, содержащий от 1 до 12 г поваренной соли на 100 мл воды. Поскольку известно, что при муковисцидозе дыхательные пути страдают от недостатка соли, исследователи предположили, что ингаляция

гипертонического солевого раствора может способствовать выведению густой мокроты из легких. На примере муковисцидоза как самой сложной модели развития мукостаза у детей с хроническим бронхитом/бронхиолитом проведено множество научных исследований, в т.ч. по изучению терапевтического эффекта ГР. Накопление большого количества слизи может быть вторичным по отношению к повышенной ее продукции — нарушению эвакуаторной функции слизистой оболочки дыхательных путей.

Мукоцилиарный аппарат состоит из трех основных компонентов: цилиарного эпителия, железистых бокаловидных клеток и вязкого слизистого слоя (золя) на поверхности эпителия. Высота перичилиарной пленки обычно составляет 7 мкм, соответствуя длине вытянутой цилии. Дегидратация эпителиальной поверхности приводит к мукоцилиарной дисфункции.

Гипотеза дегидратации констатирует, что баланс между секрецией хлоридов через трансмембранный регулятор гена муковисцидоза и реабсорбция натрия через ENaC-канал повреждаются при муковисцидозе. Это приводит к нарушению гидратации эпителиальной поверхности и нарушению работы цилии. Результаты исследований подтверждают, что такой механизм возможен не только *in vitro*, но также и *in vivo*, что было показано на модели мышей [5].

В настоящее время в качестве стратегии гидратационной терапии существуют 2 различные идеи обеспечения увлажнения поверхности дыхательных путей:

- ингаляции осмотически активными препаратами, такими, например, как маннитол или ГР NaCl;
- фармацевтическая модуляция функции ионного канала препаратом ивафактор у пациентов с муковисцидозом, носителей мутации *G551D*.

Одни из первых публикаций об эффективности ГР NaCl появились 15 лет назад. M. Robinson и соавт. продемонстрировали улучшение мукоцилиарного клиренса при использовании ГР натрия хлорида. Пациенты получали его ингаляции различной концентрации: 3, 7 и 12%. При этом иногда развивались нежелательные явления. Наибольшее число нежелательных явлений регистрировали при использовании 12% ГР NaCl, поэтому для практики были рекомендованы более низкие концентрации раствора (6 и 7%) [6].

S. Donaldson и соавт. изучили кратковременное назначение ингаляций 7% ГР NaCl в дозе 5 мл 4 раза/сут. Через 14 дней лечения было отмечено достоверное значительное улучшение легочной функции у больных, при этом показатели ОФВ-1 повышались на 6%, МОС 25–75 — на 15% при сравнении с традиционными базовыми значениями [7].

Другое проспективное контролируемое длительное исследование было проведено в Австралии [8]. Пациенты получали ингаляции 7% ГР натрия хлорида в дозе 4 мл 2 раза/сут в течение 48 нед. При сравнении с группой контроля у наблюдаемых больных отметили достоверное улучшение показателя ОФВ-1 и более длительный период ремиссии: в среднем 36 нед против 9 в контрольной группе. Для профилактики развития нежелательных явлений (сильный кашель, чувство стеснения в груди и т.д.) авторы успешно применяли ингаляции β_2 -агонистами короткого действия перед ингаляцией ГР NaCl.

Ранние изменения в легких при муковисцидозе, документированные на компьютерной томографии легких в виде утолщения бронхиальной стенки, и т.н. воздушные ловушки — очаги эмфиземы уже на ранних сроках болезни, даже у детей без выраженной клинической картины респираторных проявлений, наталкивают на мысль о необходимости применения ингаляций ГР натрия хлорида. В исследованиях на мышах показано, что исполь-

зование 7% ГР NaCl в виде ингаляций в первые 2 нед жизни ребенка сокращает образование слизистых пробок по сравнению с группой контроля. Было также доказано раннее профилактическое воздействие ГР натрия хлорида на развитие мукостаза [9].

В Кохрейновском обзоре (2009) опубликован анализ результатов 12 исследований (442 пациента в возрасте 6–46 лет). В двух плацебоконтролируемых исследованиях ГР NaCl в виде ингаляций (концентрации 3 и 7% по 10 мл 2 раза/сут) значительно повышал показатели ОФВ-1 на 4-й нед применения, но уже к 48-й нед достоверности различий показателей не регистрировали. В другом 48-недельном плацебоконтролируемом исследовании показали, что ингаляции с ГР NaCl значительно улучшают показатели качества жизни больного, снижают частоту приема антибиотиков. Было отмечено, что у наблюдаемых не отмечалось повышения концентрации *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* в посевах мокроты [10].

В работе E. Dellon и соавт. продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность ингаляций 3 или 7% ГР натрия хлорида у детей в возрасте 4–7 лет ($n = 6$) и 4 мес–3 лет ($n = 8$), однако авторы отметили лучший лечебный эффект в группе детей старшего возраста [11]. Хорошая переносимость 7% ГР NaCl была также показана в работе M. Rosenfeld с соавт. Ингаляции назначали 2 раза/сут в течение 14 дней детям в возрасте 12–30 мес с муковисцидозом. Помимо положительного лечебного эффекта авторы отметили не только безопасность такого вида терапии, но и высокую приверженность к лечению [12].

Эффективность ингаляций ГР натрия хлорида на протяжении 4 нед терапии у детей в возрасте 6–18 лет с легким течением муковисцидоза была достоверно доказана с помощью индекса «очистки легких». Очищение легких осуществляли посредством специальных техник дыхания. Исследование показало значительное улучшение т.н. индекса вентилиционной негомогенности легких в группе больных, получавших ингаляции, по сравнению с контрольной группой, находившейся на традиционной терапии [13].

Было проведено большое мультицентровое исследование (ISIS): на протяжении 48 нед в нем участвовал 321 младенец с муковисцидозом в возрасте 4–60 мес. Пациенты получали ингаляции 0,9% физиологического раствора или 7% ГР NaCl. В качестве первичной оценки был выбран показатель частоты обострений бронхолегочного процесса. Авторы установили, что непосредственно терапия ГР натрия хлорида не снижала этот показатель [14]. Однако в дальнейшем в двух подисследованиях ISIS, в которых оценивали физиологические исходы в виде функции легких (ОФВ-0,5%) и индекса «очистки легких» на фоне терапии ГР NaCl, было констатировано достоверное улучшение этих показателей. Авторы сделали очень важный вывод о том, что ГР натрия хлорида снижает обструкцию дыхательных путей даже в самом начале болезни [15, 16].

Несмотря на большое число исследований по оценке эффективности применения ГР NaCl у пациентов с муковисцидозом, многое остается неизученным: например, оптимальные режимы терапии, дозы, концентрация, скорость доставки и порядок введения [17].

В Российской Федерации с 2010 г. ингаляции ГР натрия хлорида начали активно рекомендовать при острых состояниях и в составе базисной терапии [3, 4, 18, 19]. К сожалению, отечественные врачи неохотно назначают ГР NaCl в виде ингаляций, опасаясь побочных эффектов. Многие ошибочно считают, что 3 или 4% ГР натрия хлорида для ингаляций необходимо использовать только для проведения исследования «индуцирован-

ной» мокроты, когда случаются серьезные затруднения с откашливанием, особенно у детей младшего возраста.

Миф о бронхоспазме опровергают исследования, проводимые на протяжении 3 лет в Московском центре муковисцидоза [19]. В составе базисной терапии 190 детей с муковисцидозом постоянно получали ингаляции ГР NaCl: в концентрации 7% — 91, 5% — 53, 3% — 46 человек. Из них 20 детей раннего возраста. Было установлено, что 7% ГР натрия хлорида переносился хорошо. Из-за индивидуальной непереносимости только у 5 (5,5%) пациентов применили менее концентрированный раствор (3%).

Сравнить ГР NaCl по эффективности с другими лекарственными средствами достаточно сложно, поскольку у каждой группы препаратов существуют свои показания к назначению: противовоспалительное, антибактериальное действие и т. д. Однако при такой тяжелой патологии, как муковисцидоз, все же были проведены исследования в параллели с дорназой альфа, тобра- и азитромицином [20]. Важным для практического применения выводом стало заключение, что ГР натрия хлорида одинаков по терапевтической эффективности с азитромицином. Он также вдвое уменьшает число внутривенных курсов антибиотиков [21].

Остается дискуссионным вопрос о дозировках ГР NaCl и схемах применения: каковы же оптимальная расчетная доза, соотношение доза/лечебный эффект. Так, к примеру, в работе H. Rabin и соавт. было показано, что нецелесообразно применять концентрации раствора выше 7%, поскольку улучшения состояния больного и положительной динамики при более высоких концентрациях уже не отмечается [22]. В краткосрочном исследовании P. Wark и соавт. больные получали по 10 мл 7% ГР NaCl в виде ингаляций дважды в день, что приводило к значительному повышению показателя ОФВ-1 (на 12%), однако время ингаляции составило 84 мин в день, что является недопустимой физической и психоэмоциональной нагрузкой [23].

Более оптимальные результаты было получены в работах R. Suri и соавт., где больные применяли ингаляции по 4–5 мл ГР натрия хлорида 2 раза/сут, и это также приводило к хорошему результату: ОФВ-1 повысился на 3%, при этом затраты по времени на процесс ингаляции составили 40 мин в день [24].

По нашему мнению, путь введения ГР натрия хлорида посредством ингаляции (через компрессионный небулайзер) является оптимальным, не имеет системного эффекта в отличие от пероральных форм лекарственных средств, воздействует непосредственно в патологической зоне — на слизистой оболочке бронхиального дерева.

Часто пациенты, их родители, а также медицинский персонал задают вопрос: можно ли приготовить ГР NaCl самостоятельно в домашних условиях? Нет, невозможно. Во избежание попадания инфекции в легкие ингаляционный раствор должен быть абсолютно стерильным. Предварительное его кипячение не приводит к дезин-

фекции и делает раствор непригодным для небулизации. Невозможно также самостоятельно рассчитать точную концентрацию поваренной соли и создать раствор, необходимый для ингаляции. Именно поэтому использовать можно только растворы, приготовленные и продаваемые в аптеке. При этом следует помнить, что небулайзер необходимо дезинфицировать также тщательно, как и при любой другой ингаляции.

Не следует смешивать ГР натрия хлорида в стаканчике небулайзера с другими лекарственными средствами, поскольку при разведении получится раствор новой, неизвестной концентрации, с новыми свойствами, а также останутся неизвестными возможные механизмы взаимодействия препаратов и нежелательные реакции на них.

Мы полагаем, что кинезитерапия чрезвычайно важна для проявления всех лечебных свойств ингаляционного ГР NaCl, поскольку при помощи специальной дыхательной техники и дренажа устраняется одна из важных причин обструкции при бронхиолитах — мукостаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение 3% ГР натрия хлорида в виде ингаляций является современным и эффективным методом комплексной терапии хронического бронхиолита у детей на фоне врожденного порока развития бронхов — синдрома Картагенера. 3% ГР NaCl оказывает выраженный лечебный эффект в первые дни болезни (2–3-и сут) в виде положительной клинико-функциональной динамики симптомов заболевания. Раствор одинаково эффективен у детей любого возраста, в особенности у маленьких, не только как средство для гидратации слизистой оболочки бронхов, но и как препарат, назначаемый для достижения эффективного откашливания и устранения мукостаза. С этой целью оптимальной концентрацией считается 3% ГР натрия хлорида в дозе 2 мл 2 раза/сут, вводимый с помощью компрессионного небулайзера, с последующим дренированием.

Ингаляции 3% ГР NaCl эффективны и безопасны и могут применяться для борьбы с обструктивным синдромом и мукостазом длительно (минимум 14 сут). Включение в терапию ГР натрия хлорида позволяет минимизировать сроки госпитализации с максимальным клиническим и функциональным эффектом.

Побочные эффекты ингаляции 3% ГР NaCl слабо выражены и при индивидуальном подборе дозы могут быть легко устранены.

Ингаляционный путь введения 3% ГР натрия хлорида гарантирует минимальное системное воздействие с максимальным лечебным эффектом в тканях легкого. Для усиления лечебного эффекта после каждой ингаляции обязательно следует проводить дренаж. Стерильный раствор доступен в аптеках. Более широкое его применение на практике оправданно и целесообразно при данной патологии у детей.

CONFLICT OF INTERESTS

The study was supported by “PARI synergism in medicine” Ltd. (representative of manufacturer and formulator of inhalation equipment PARI GmbH Specialists in effective inhalation, Germany, in the Russian Federation).

Oli'ga Simonova received speaking honoraria from PARI.

Yuliya Gorinova received speaking honoraria from PARI.

Maiya Bakradze has indicated she has no financial relationships relevant to this article to disclose.

REFERENCES

1. *Mukoaktivnaya terapiya. Pod red. A. G. Chuchalina, A. S. Belevskogo* [Mucoactive Therapy. Edited by A. G. Chuchalin, A. S. Belevskii]. Moscow, Atmosfera, 2006. 124 p.
2. Simonova O.I. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2013; 12 (4): 136–141.
3. Patrusheva Yu. S., Bakradze M. D. *Vopr. diagnostiki v pediatrii — Diagnostics in pediatrics*. 2012; 4 (3): 45–52.
4. Simonova O.I., Tomilova A.Yu., Gorinova Yu. V., Surkov A. N., Roslavl'tseva E. A., Namazova-Baranova L. S. *Mukovistsidoz. V serii kn.: Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya. Vyp. 5* [Cystic Fibrosis. In a series of books: Childhood Diseases from A to Z. Vol. 5]. Moscow, Pediatr", 2014. 84 p.
5. Mall M., Grubb B.R., Harkema J.R., O'Neal W.K., Boucher R.C. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nature Medicine*. 2004; 10: 487–493.
6. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A., Wong A.G., Bailey D.L., Bautovich G.J. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997; 52: 900–903.
7. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–250.
8. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty C.P., Marks G.B. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240.
9. Graeber S.Y., Zhou-Suckow Z., Schatterny J., Hirtz S., Boucher R.C., Mall M.A. Hypertonic saline is effective in the prevention and treatment of mucus obstruction, but not airway inflammation, in mice with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Cell & Mol. Biol.* 2013; 49: 410–417.
10. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2009; 2: CD001506.
11. Dellon E.P., Donaldson S.H., Johnson R., Davis S.D. Safety and Tolerability of Inhaled Hypertonic Saline in Young Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2008; 43: 1100–1106.
12. Rosenfeld M., Davis S., Brumback L. Inhaled Hypertonic Saline in Infants and Toddlers with Cystic Fibrosis: Short-Term Tolerability, Adherence and Safety. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46 (7): 666–671.
13. Amin R., Subbarao P., Jabar A., Balkovec S., Jensen R., Kerri-gan S. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax*. 2010; 65 (5): 379–383.
14. Rosenfeld M., Ratjen F., Brumback L., Daniel S., Rowbotham R., McNamara S. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307 (21): 2269–2277.
15. Subbarao P., Stanojevic S., Brown M., Jensen R., Rosenfeld M., Davis S., Brumback L., Gustafsson P., Ratjen F. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis: a pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (4): 456–460.
16. Davis S.D., Rosenfeld M., Brumback L. Infants PFTs as an endpoint in the infant study of inhaled saline randomized controlled trial. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 35: 225.
17. Elkins M., Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD008816.
18. Gorinova Yu. V., Simonova O.I., Tomilova A.Yu., Roslavl'tseva E. A. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2013; 5: 30–38.
19. *Mukovistsidoz. Pod red. N.I. Kapranova, N.Yu. Kashirskoi* [Cystic Fibrosis. Edited by N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya]. Moscow, Medpraktika-M, 2014. pp. 423–425.
20. Quan J.M., Tiddens H.A., Sy J.P., McKenzie S.G., Montgomery M.D., Robinson P.J. Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J. Pediatr.* 2001; 139: 813–820.
21. Clement A., Tamalet A., Le Roux E., Ravilly S., Fauroux B., Jais J.P. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2006; 61: 895–902.
22. Rabin H.R., Butler S.M., Wohl M.E.B., Geller D.E., Colin A.A., Schidlow D.V. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 37: 400–406.
23. Wark P.A., McDonald V., Jones A.P. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2005; 20: CD001506.
24. Suri R., Metcalfe C., Lees B., Grieve R., Flather M., Normand C. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358: 1316–1321.