

О.И. Симонова^{1, 2}, Ю.В. Горинова¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Новая форма гипертонического раствора для небулайзерной терапии

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии 1МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 17.11.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

При остром или хроническом респираторном эпизоде на фоне острой инфекции дыхательных путей традиционно используют муколитические, отхаркивающие, противокашлевые препараты. В настоящее время предпочтение отдают лекарственным формам в виде растворов для небулайзерной терапии. В статье представлены данные о новой лекарственной форме ингаляционного 7% гипертонического раствора в сочетании с гиалуроновой кислотой, которая применяется в терапии мукостаза при хронических болезнях органов дыхания. Приведена информация о свойствах и благоприятном эффекте гиалуроновой кислоты. Обсуждается доказательная база применения ингаляций гипертонического раствора в сочетании с гиалуроновой кислотой при муковисцидозе.

Ключевые слова: гипертонический раствор, гиалуроновая кислота, небулайзерная терапия, мукостаз, цилиарная дискинезия, бронхит, дети.

(Для цитирования: Симонова О.И., Горинова Ю.В. Новая форма гипертонического раствора для небулайзерной терапии. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 631–634. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1662)

ВВЕДЕНИЕ

Практически ежедневно педиатру приходится решать вопрос о выборе лекарственного средства, которое при остром или хроническом респираторном эпизоде на фоне острой инфекции дыхательных путей эффективно уменьшает кашель, устраняет мукостаз, способствуя таким образом быстрому выздоровлению ребенка. С этой целью традиционно принято использовать муколитические и отхаркивающие средства, противокашлевые препараты. Сегодня предпочтения отдаются лекарственным формам в виде растворов для небулайзерной терапии из-за их высокой эффективности у детей, отсутствия системного эффекта и побочных реакций [1]. Особый интерес у педиатров вызывает метод ингаляционного введения гипертонического раствора хлорида натрия в различных концентрациях, например 2, 3, 6 или 7% растворы, назначаемые в зависимости от возраста больного и респираторной патологии.

НАРУШЕНИЕ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ

Результатом острого или хронического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей является развитие мукостаза (застой слизи и нарушение ее эвакуации) и нарушение мукоцилиарного клиренса: происходит повышенная потеря жидкости в организме из-за высокой температуры тела, повышенного потоотделения, сопровождаемая тахипноз; водная фракция слизи уменьшается, слизь становится вязкой, трудноотделяемой, работа мукоцилиарного эпителия блокируется. В такой ситуации необходимо введение препарата, который нивелирует все описанные патологические явления. Этим требованиям отвечает гипертонический раствор.

У здорового человека в дыхательных путях имеется так называемый жидкий слой, который покрывает поверхность клеток дыхательных путей и поддерживается посредством равновесия между секрецией хлора

Olga I. Simonova^{1, 2}, Yulia V. Gorinova¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

New Form of Hypertonic Solution for Nebulization Therapy

Mucolytic, expectorative and antitussive drugs are traditionally used in acute or chronic respiratory episodes affected by acute respiratory infections. Today, preference is given to drugs in a form of solutions for nebulization therapy. The article presents data on the new dosage form of 7% inhalation hypertonic solution in combination with hyaluronic acid used in mucostasis therapy for chronic respiratory diseases. The information on the properties and the favorable effect of hyaluronic acid is provided. We discuss the evidence base of inhalation of the hypertonic solution in combination with hyaluronic acid in cystic fibrosis.

Key words: hypertonic solution, hyaluronic acid, nebulization therapy, mucostasis, ciliary dyskinesia, bronchitis, children.

(For citation: Simonova Olga I., Gorinova Yulia V. New Form of Hypertonic Solution for Nebulization Therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 631–634. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1662)

и всасывания натрия. Жидкий слой обеспечивает необходимую степень вязкости для эффективного движения ресничек (мукоцилиарный транспорт) и, соответственно, для продвижения слизи по дыхательным путям с целью ее дальнейшей эвакуации. Баланс между всасыванием натрия и секрецией хлора обеспечивает поддержание достаточного жидкого слоя на поверхности эпителия дыхательных путей [2].

У пациентов с бронхоэктазами бронхиальный секрет характеризуется увеличением количества белка (муцина) и снижением концентрации ионов хлора и натрия, что служит причиной увеличения вязкости и адгезии слизи и снижает количество периллиарной жидкости. При этом двигательная активность ресничек (цилий) уменьшается, что приводит к мукостазу (накоплению слизи), способствует бактериальной колонизации, частым обострениям [3].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Клиническая эффективность 7% гипертонического раствора была показана на примере группы пациентов с муковисцидозом, которые проводили ингаляции в течение одного года по 4,5 мл 2 раза в день. В результате, прирост объема форсированного выдоха за первую секунду маневра составил 100 мл в основной группе наблюдаемых (в группе сравнения — 0). Кроме того, зафиксировано снижение количества обострений и симптомов воспаления в год на 41% в основной группе (в группе сравнения — на 16%) [4]. В некоторых работах было показано, что длительное использование 7% концентрации солевого раствора для ингаляций значительно повышает мукоцилиарный клиренс, приводит к снижению частоты обострений и повышению приверженности к лечению у детей и взрослых с муковисцидозом [5–7]. Следует отметить, что этот безопасный и недорогостоящий метод терапии включен в американские и европейские рекомендации по лечению пациентов с муковисцидозом и британские рекомендации по лечению больных с бронхоэктазами [7].

В отечественной литературе обсуждается не только эффективность данной методики, но и побочные реакции и эффекты, которые возникают у детей при использовании гипертонического раствора. Практика показывает, что снижение комплаентности к терапии гипертоническим раствором поваренной соли обычно связано с раздражением дыхательных путей, чувством першения в горле и неприятным соленым вкусом, усилением кашля, бронхоспазмом, что бывает причиной отказа от ингаляций [8, 9].

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ РАСТВОР В СОЧЕТАНИИ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

В 2016 г. в России был зарегистрирован препарат Гианеб (Кьеви, Италия), в 1 мл которого содержится 70 мг NaCl и 1 мг гиалуроновой кислоты (0,1% раствор гиалуроната натрия) без консервантов. Одноразовая ампула (5 мл) со стерильным гипертоническим раствором 7% NaCl

и 5 мг гиалуроновой кислоты предназначена для одной ингаляции, проводимой любым струйным компрессионным или меш-небулайзером в течение 3–5 мин. После ингаляции в обязательном порядке необходимо провести дренаж и хорошо откашляться.

Введение в состав гипертонического раствора гиалуроновой кислоты является настоящей инновационной технологией: благодаря ее свойствам удалось значительно снизить частоту побочных эффектов гипертонического раствора, уменьшить его раздражающее действие, минимизировать соленый вкус, поддержать такое же осмотическое действие, как и у обычного гипертонического раствора. Все это позволило повысить терапевтическую ценность данного лекарственного средства.

Исследования по применению даже однократной дозы продемонстрировали, что добавление 0,1% раствора гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору значительно повышает переносимость препарата [10–12]. Особенно эффективны подобные ингаляции у пациентов с бронхоэктазами, врожденными пороками развития бронхов и при муковисцидозе.

Свойства гиалуроновой кислоты

Гиалуроновая кислота (от греч. *hyalos* — стекловидный + *уроновая кислота*) — представляет собой природное вещество — кислый полисахарид с очень высокой молекулярной массой, в состав которого входит N-ацетилглюкозамин и глюкуроновая кислота. Гиалуроновая кислота впервые была выделена в 1934 г. из стекловидного тела бычьего глаза Карлом Мейером и его коллегой Джоном Палмером [13].

С химической точки зрения, гиалуроновая кислота (или так называемый гиалуронат натрия) — это сложный полисахарид, который присутствует во всех тканях человеческого организма, хотя известно, что в большем количестве она содержится в некоторых жидкостях (например, в слюне) и соединительной ткани (в хрящах). Гиалуроновая кислота входит в состав нервной и эпителиальной ткани, содержится в составе многих биологических жидкостей, является основным компонентом внеклеточного матрикса, принимает активное участие в процессах пролиферации и миграции клеток, а также продуцируется некоторыми бактериями, например стрептококками. Учеными было подсчитано, что в теле взрослого человека весом 70 кг должно содержаться до 15 г гиалуроновой кислоты, из которой около 1/3 ежедневно распадается и вновь синтезируется [14]. Особую роль гиалуроновая кислота играет в кровоснабжении хряща и обеспечении функций синовиальной жидкости суставов [15].

Главное свойство гиалуроновой кислоты — это ее гидрофильность. Молекула гиалуроновой кислоты настолько большая, что может связаться с тысячами молекулами воды и удерживать их в межфибрилярном пространстве тканей и слизистых оболочек. Гиалуроновая кислота, подобно губке, может впитывать воду, например, чтобы задержать ее в слизистой оболочке, выстилающей дыхательные пути, ограничить процессы испарения влаги со слизистой оболочки бронхиального дерева, ослабить ее проницаемость, уменьшив тем самым инфицирование и деструкцию тканей. Установлено, что гиалу-

Таблица. Клинические исследования эффективности применения гиалуроновой кислоты и гипертонического раствора при муковисцидозе

Источник	Вид исследования	Краткое описание	Результат
[11]	Открытое рандомизированное перекрестное исследование	20 пациентов в возрасте ≥ 6 лет с $ОФВ_1 \geq 50\%$. Критерии эффективности терапии: наличие кашля, раздражение слизистой оболочки глотки, соленый привкус, комфортность терапии	Добавление 0,1% гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору улучшает комфортность терапии и переносимость гипертонического раствора
[20]	Одноцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование	30 пациентов в возрасте ≥ 10 лет с $ОФВ_1 \geq 40\%$. Ингаляции гиалуроновой кислоты и гипертонического раствора в течение 28 дней в дозе 5 мл 2 р/сут. Критерии эффективности и безопасности: потребность в β_2 -агонистах, значения $ОФВ_1$ до и после ингаляции, частота кашля, раздражение слизистой оболочки глотки, соленый привкус, чувство сдавления в области грудной клетки	Отмечено, что препарат улучшает переносимость терапии и снижает потребность в β_2 -агонистах в сравнении с результатами применения только гипертонического раствора
[12]	Открытое одноцентровое исследование	81 пациент с непереносимостью 7% гипертонического раствора в возрасте > 6 лет, показатель $ОФВ_1 \geq 40\%$. Ингаляции гиалуроновой кислоты и гипертонического раствора в дозе 5 мл посредством ингалятора e-Flow rapid	Добавление 0,1% гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору минимизирует его побочные эффекты
[21]	Многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование	40 пациентов с плохой переносимостью гипертонического раствора в возрасте ≥ 8 лет с $ОФВ_1 \geq 50\%$. Одна группа пациентов ингалировала препарат гиалуроновой кислоты и 7% гипертонический раствор (5 мл), другая — только 7% гипертонический раствор (5 мл). Длительность исследования — 28 сут. Критерии оценки: частота кашля, признаки раздражения слизистой оболочки глотки и соленый привкус, динамика $ОФВ_1$	Добавление 0,1% гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору улучшает переносимость ингаляционной терапии, а также удовлетворенность пациентов проводимым лечением. Отмечено снижение частоты и выраженности раздражения слизистой оболочки глотки, кашля и соленого привкуса

Примечание. $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за первую секунду.

роновая кислота способствует активному заживлению раневых участков поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей [16].

Гиалуроновая кислота широко используется в кардиологии, офтальмологии, дерматологии, хирургии, в лечении ожогов, при обезвоживании организма, в косметологии. Потенциальный благоприятный эффект гиалуроновой кислоты, ответственной за водный гомеостаз в экстрацеллюлярном матриксе, был описан в различных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, демонстрирующих, что ее ингаляции могут улучшать гидратацию дыхательных путей и уменьшать раздражение [16–18]. Сама гиалуроновая кислота улучшает вязкость мокроты, защищает ткани легких от разрушающего воздействия ферментов, уменьшает бронхоконстрикцию, стимулирует двигательную активность ресничек дыхательных путей [19].

В табл. представлены результаты клинических исследований по оценке эффективности применения гиалуроновой кислоты и гипертонического раствора при муковисцидозе, который можно рассматривать как самую тяжелую модель хронического бронхита, сопровождаемого тотальным мукостазом и распространенными бронхоэктазами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение инновационного препарата, который содержит в своем составе 0,1% раствор гиалуроновой кислоты и 7% раствор NaCl, в виде раствора для ингаляций представляется перспективным в терапии респираторных эпизодов различной этиологии у детей.

Введение гиалуроновой кислоты в состав хорошо знакомого педиатрам и традиционно применяемого 7% гипертонического раствора позволяет снизить риск развития побочных нежелательных эффектов, в том числе бронхоспазма и кашля. Ингаляции с применением 7% раствора NaCl в сочетании с гиалуроновой кислотой является современным и эффективным методом терапии болезней органов дыхания у детей, протекающих с бронхоэктазами, не только на фоне муковисцидоза, но и при различных врожденных пороках развития легких и бронхов и других состояниях, связанных с мукостазом. Препарат оказывает выраженное лечебное действие, удобен в применении, доступен в аптечной сети. Необходимо составить собственный опыт более широкого и дифференцированного применения данного препарата, тщательно изучив его эффективность у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Къези.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О. И. Симонова — чтение лекций для компании Къези, Хофманн ля Рош.

Ю. В. Горинова — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О. И. Симонова <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей // *Атмосфера. Практическая пульмонология*. — 2012. — № 4 — С. 41–45. [Lokshina EE, Zaitseva OV, Zaitseva SV. Ingalyatsionnaya terapiya respiratornykh zabolevaniy u detei. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2012;(4):41–45. (In Russ)]
2. *Мукоактивная терапия* / Под ред. Чучалина А.Г., Белевского А.С. — М.: Атмосфера; 2006. — 124 с. [*Mukoaktivnaya terapiya*. Ed by Chuchalin A.G., Belevskii A.S. Moscow: Atmosfera; 2006. 124 p. (In Russ)]
3. Симонова О.И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 4 — С. 136–141. [Simonova OI. Mucolytic agents in pediatrics: rational selection, therapeutic effects and specific aspects of treatment. *Current pediatrics*. 2013;12(4):136–141. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i4.741.
4. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229–240. doi: 10.1056/NEJMoa043900.
5. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(10):900–903. doi: 10.1136/thx.52.10.900.
6. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):241–250. doi: 10.1056/NEJMoa043891.
7. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):291–293. doi: 10.1056/NEJMe058293.
8. Патрушева Ю.С., Бакрадзе М.Д. Этиология и факторы риска острого бронхита у детей // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2012. — Т. 4. — № 3 — С. 45–52. [Patrusheva YS, Bakradze MD. Etiology and risk factors of acute viral lower respiratory tract infections in young children. *Pediatric diagnostics*. 2012;4(3):45–52. (In Russ).]
9. Симонова О.И., Горина Ю.В., Бакрадзе М.Д. Эффективность гипертонического раствора у детей с бронхитами и бронхолитами // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 4 — С. 33–39. [Simonova OI, Gorinova YuV, Bakradze MD. Efficiency of hypertonic solution inhalation in children with bronchitis and bronchiolitis. *Current pediatrics*. 2014;13(4):33–39. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i4.1082.
10. Buonpensiero P, De Gregorio F, Sepe A, et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther*. 2010; 27(11):870–878. doi: 10.1007/s12325-010-0076-8.
11. Maiz Carro L, Lamas Ferreiro A, Ruiz de Valbuena M, et al. [Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis. (In Spanish).] *Med Clin (Barc)*. 2012;138(2):57–59. doi: 10.1016/j.medcli.2011.02.022.
12. Pradal U, Borruso A, Salonini E, et al. Hyaluronic acid in the prevention of bronchial obstruction induced by hypertonic saline. *J Cyst Fibros*. 2010;9(Suppl 1):S62. doi: 10.1016/s1569-1993(10)60241-x.
13. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem*. 1934;107:629–634.
14. Stern R. Devising a pathway for hyaluronan catabolism: are we there yet? *Glycobiology*. 2003;13(12):105R–115R. doi: 10.1093/glycob/cwg112.
15. Якимов Л.А., Найманн А.И., Текев И.А. Использование искусственной синовиальной жидкости при лечении остеоартроза // *Кафедра травматологии и ортопедии*. — 2013. — № 1 — С. 11–14. [Yakimov LA, Naimann AI, Tekeev IA. Ispol'zovanie iskusstvennoi sinovial'noi zhidkosti pri lechenii osteoartroza. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2013;(1):11–14. (In Russ).]
16. Turino GM, Cantor JO. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1169–1175. doi: 10.1164/rccm.200205-449PP.
17. Cantor JO, Turino JM. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest*. 2004;125(1):288–292. doi: 10.1378/chest.125.1.288.
18. Cantor JO, Shteyngart B, Cerreta JM, et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;225(1):65–71. doi: 10.1046/j.1525-1373.2000.22508.x.
19. Scuri M, Abraham WM. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003;16(6):335–340. doi: 10.1016/S1094-5539(03)00089-0.
20. Furnari ML, Termini L, Traverso G, et al. 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, double-blind, controlled study. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(6):315–322. doi: 10.1177/1753465812458984.
21. Ros M, Casciaro R, Lucca F, et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27(2):133–137. doi: 10.1089/jamp.2012.1034.