

# Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуроновой кислоты у взрослых больных муковисцидозом

С.А. КРАСОВСКИЙ<sup>1,2,3</sup>, Е.Л. АМЕЛИНА<sup>1</sup>, А.В. ЧЕРНЯК<sup>1</sup>, Е.И. КОНДРАТЬЕВА<sup>3</sup>, Ю.В. ГОРИНОВА<sup>4</sup>, О.Г. ЗОНЕНКО<sup>5</sup>, Д.Ф. СЕРГИЕНКО<sup>6</sup>, А.Р. ТАТАРСКИЙ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»: 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, г. Москва, 11-Парковая улица, д. 32

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119926 г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, г. Астрахань, Бакинская улица, д. 121

## Информация об авторах:

**Красовский Станислав Александрович** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; врач-пульмонолог 2 пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: +7 (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru  
**Амелина Елена Львовна** – к.м.н., зав. лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; тел.: +7 (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

**Черняк Александр Владимирович** – к.м.н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; тел.: +7 (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru  
**Кондратьева Елена Ивановна** – профессор, д.м.н., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: +7 (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru  
**Горина Юлия Викторовна** – к.м.н., врач-педиатр отделения муковисцидоза Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru  
**Зоненко Оксана Григорьевна** – ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. ака-

демидека В.А. Таболина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; +7 (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru  
**Сергиенко Диана Фикретовна** – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gazken@rambler.ru, тел.: (8512)524143.  
**Татарский Алексей Романович** – д.м.н. профессор, руководитель образовательного центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; тел.: +7 (916) 569-23-73; e-mail: alexey.tatarsky@gmail.com

## РЕЗЮМЕ

Проведено неинтервенционное проспективное когортное исследование среди взрослых больных муковисцидозом, получающих муколитическую терапию комбинированным препаратом 7% раствора NaCl и 0,1% гиалуроновой кислоты (ИМН Гианеб) и 7% раствором NaCl в течение 4 и 8 недель. Материалы и методы: в исследование включено 24 больных МВ старше 18 лет, проведен сравнительный анализ респираторной функции, удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения через 4 недели терапии в группах 7% р-ра NaCl (n = 12) и ИМН Гианеб (n = 12), а также динамика данных показателей на фоне применения ИМН Гианеб в течение 8 недель (n = 12). Результаты: на 4-й неделе лечения в группе лечения ИМН Гианеб достоверно меньшее число пациентов жаловались на заложенность носа, ушей и/или скопление слизи в горле и грудной клетки, раздражение горла и неприятный вкус. Не достигнуто достоверных различий по возникновению и увеличению интенсивности кашля. Не выявлено достоверных различий между группами по показателям спирометрии. Выводы: ИМН Гианеб в сравнении с 7% р-ром NaCl имеет лучшую переносимость у взрослых пациентов с муковисцидозом. Применение ИМН Гианеб снижает частоту и выраженность раздражения слизистой оболочки глотки, кашля и заложенности носа при применении в течение одного месяца.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, гипертонический раствор, гиалуроновая кислота, муколитическая терапия

**Для цитирования:** Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Кондратьева Е.И., Горина Ю.В., Зоненко О.Г., Сергиенко Д.Ф., Татарский А.Р. Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуроновой кислоты у взрослых больных муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2018; 21: 72-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-72-77>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Observational study of the use of 7% sodium chloride solution combined with 0,1% hyaluronic acid

## IN THERAPY OF ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Stanislav A. KRASOVSKY<sup>1,2,3</sup>, Elena L. AMELINA<sup>1</sup>, Alexandr V. CHERNYAK<sup>1</sup>, Elena I. KONDRATIEVA<sup>3</sup>, Julia V. GORINOVA<sup>4</sup>, Oksana G. ZONENKO<sup>5</sup>, Diana F. SERGIENKO<sup>6</sup>, Alexey R. TATARSKY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency": 28 Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682

<sup>2</sup> State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow "Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow": 32 11-Parkovaya, Moscow, 105077

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Research Institution "Medical Genetic Research Center": 1 Moskvorechie, Moscow, 115478

<sup>4</sup> Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation: Bldg. 1, 2 Lomonosovsky Prospect, Moscow, 119926

<sup>5</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanova, Moscow, 117997

<sup>6</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 121 Bakinskaya, Astrakhan, 414000

### Author credentials:

**Krasovsky Stanislav Alexandrovich** – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, the Cystic Fibrosis Laboratory, the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; a pulmonologist, the 2nd Pulmonology Department of the State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow «Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow»; Senior Researcher, the Research Clinical Cystic Fibrosis Department, the Federal State Budgetary Research Institution «Medical Genetic Research Center»; tel.: +7(495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

**Amelina Elena Lvovna** – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; tel.: +7 (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

**Chernyak Alexandr Vladimirovich** – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; tel.: +7 (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

**Kondratieva Elena Ivanovna** – Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Research Clinical Cystic Fibrosis Department, the Federal State Budgetary Research Institution «Medical Genetic Research Center»; tel.: +7(499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

**Gorinova Julia Viktorovna** – Cand. of Sci. (Med.), a pediatrician, the Cystic Fibrosis Department, Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

**Zonenko Oksana Grigorievna** – Assistant Professor of Tabolin Hospital Pediatrics Department of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», the Ministry of Health of Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru

**Sergienko Diana Fikretovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Pediatrics, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: gazken@rambler.ru, tel.: (8512) 524143.

**Tatarsky Alexey Romanovich** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Educational Center of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; tel.: +7(916) 569-23-73; e-mail: alexey.tatarsky@gmail.com

### ABSTRACT

A non-interventional prospective cohort study was conducted on adult patients with cystic fibrosis, who received mucolytic therapy with 7% NaCl solution combined with 0.1% hyaluronic acid (medical product Hyaneb) and 7% NaCl solution for 4 and 8 weeks.

**Materials and methods:** A total of 24 CF patients over 18 years old were enrolled in the study. A comparative analysis of respiratory function, therapy satisfaction, efficacy and safety of treatment was conducted following 4 weeks of therapy in 7% NaCl Solution Group (n = 12) and MP Hyaneb Group (n = 12), and the dynamics of these parameters was assessed against the background of the use of MP Hyaneb for 8 weeks (n = 12). **Results:** At week 4 of treatment, a significantly smaller number of patients complained of nasal congestion, ears and or accumulation of mucus in the throat and chest, irritation of the throat and unpleasant taste in the MP Hyaneb Group. No significant differences in the onset and increase in the intensity of cough were achieved. No significant differences between the groups in terms of spirometry parameters were identified.

**Findings:** MP Hyaneb showed the best tolerability compared to 7% NaCl solution in adult patients with cystic fibrosis. The use of MP Hyaneb reduces the frequency and severity of irritation of the pharyngeal mucosa, cough and nasal congestion following administration for one month.

**Keywords:** cystic fibrosis, hypertonic solution, hyaluronic acid, mucolytic therapy

**For citing:** Krasovsky S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V., Kondratieva E.I., Gorinova Yu.V., Zonenko O.G., Sergienko D.F., Tatarsky A.R. Observational study of the use of 7% sodium chloride solution combined with 0.1% hyaluronic acid in therapy of adults with cystic fibrosis. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 72-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-72-77>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – тяжелая наследственная экзокринопатия, существенно снижающая продолжительность и качество жизни пациентов. Ведущим в патогенезе является бронхолегочное поражение, что определяется существованием порочного круга: генетически обусловленная дисфункция ионных каналов приводит к нарушению нормальной гидратации бронхиального секрета, что вызывает ретенцию патогенной микрофлоры и формирование активного нейтрофильного воспаления. В итоге прогрессирующая бронхиальная обструкция является замыкающим фактором в порочном круге, которая создает дальнейшие условия для поддержания и усиления воспаления [1, 2].

Большинство терапевтических стратегий лечения МВ созданы для разрушения этого порочного круга. Так, на коррекцию генетического дефекта направлена развивающаяся таргетная патогенетическая терапия, против патогенной микрофлоры разработаны антибактериальные стратегии, включая ингаляционную антибактериальную терапию, определенную нишу занимает противовоспалительное лечение: нестероидные противовоспалительные препараты, макролиды в субингибирующих дозах и глюкокортикостероиды [1, 2].

Существенным компонентом в лечении МВ являются мероприятия, направленные на улучшение эвакуации гнойной мокроты из респираторного тракта. Это кинезитерапия совместно с медикаментозным улучшением реологических свойств мокроты. Поиск эффективной и хорошо переносимой отхаркивающей терапии беспокоит длительное время специалистов, занимающихся МВ. Традиционно применяемые широко с 70-х годов XX века N-ацетилцистеин и амброксол в настоящее время имеют низкую доказательную базу и применяются у больных МВ все реже и реже [1, 2]. Приоритет в назначении гиперосмолярных растворов у детей, страдающих МВ, можно отдать отечественному пульмонологу Рачинскому С.В., который в актовой речи о современных проблемах пульмонологии детского возраста выделил ингаляции 2% раствора соды с 3% раствором поваренной соли как успешно применяемую муколитическую терапию (1970) [3]. Доказательная база, демонстрирующая улучшение функции легких и снижение частоты обострений, а также безопасность при ингаляциях солевого раствора сформировалась в результате ряда контролируемых исследований [4–9].

В настоящее время 7% р-р NaCl рекомендован как постоянная ингаляционная отхаркивающая терапия для пациентов с МВ [2, 10]. В России, по данным национального регистра, в 2016 г. его использовали 54,5% больных, по данным европейского регистра 2016 г., частота применения данной терапии составила в Германии и Израиле 75,7% и 70,1% соответственно [11, 12]. Однако некоторым известным ограничением постоянного лечения 7% р-ра NaCl является развитие побочных эффектов, связанных с раздражающим действием соли, таких как увеличение кашля и бронхоспазм, а также ощущение неприятного соленого вкуса раствора. Очевидно, эти побочные эффек-

ты могут определять отказ от терапии или неполную приверженность к ней. Определенное решение проблемы плохой переносимости было найдено добавлением к 7% р-ру NaCl гиалуроновой кислоты – гликозамингликана, отвечающего за водный гомеостаз во внеклеточном матриксе. В различных *in vitro* и *in vivo* исследованиях были описаны смягчающие эффекты гиалуроновой кислоты за счет улучшения гидратации и уменьшения раздражения дыхательных путей [13–15]. В нескольких контролируемых исследованиях также было показано, что добавление 0,1% раствора гиалуроновой кислоты к 7% р-ру NaCl переносилось лучше, чем 7% р-р NaCl отдельно [16–19].

7% р-р NaCl в комбинации с 0,1% раствором гиалуроновой кислоты (Гианеб®, Кьези Фармацевтичи, Италия) был зарегистрирован в России в декабре 2015 г. Целью данного наблюдательного исследования являлась оценка приверженности лечению и удовлетворенности взрослых больных муковисцидозом изделием медицинского назначения (ИМН) Гианеб в сравнении с 7% р-ром NaCl.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось у 24 больных МВ в возрасте старше 18 лет, получающих муколитическую терапию комбинированным препаратом 7% р-р NaCl и 0,1% гиалуроновой кислоты (ИМН Гианеб®, Кьези Фармацевтичи, Италия) или 7% р-р NaCl. Исследование являлось неинтервенционным, проспективным и когортным и проводилось с июля 2016 г. по февраль 2017 г. на базе ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России.

*Критерии включения в исследование:*

- Подтвержденный диагноз МВ (дважды положительный потовый тест и/или выявление двух мутаций в гене МВ)
- Согласие участвовать в исследовании
- Способность выполнять процедуры исследования и продолжать базисную терапию
- Объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФV<sub>1</sub>) 40–90% от должного
- Клинически стабильное состояние, определяющееся отсутствием данных за обострение бронхолегочного процесса: нарастание частоты и продуктивности кашля, повышение температуры тела, снижение легочной функции (ОФV<sub>1</sub>) на 10 и более процентов по сравнению с лучшими предыдущими данными на протяжении года.
- Назначение дорназы альфа и/или ингаляционных антибиотиков и изменение какого-либо компонента базисной терапии не менее чем за месяц до первого визита исследования.

*Критерии исключения из исследования:*

- Тяжелое течение заболевания: ОФV<sub>1</sub> < 40% должного и/или включение в лист ожидания на трансплантацию легких
- Пациенты, имеющие следующие состояния: эпизод кровохарканья/легочного кровотечения за последние три месяца, инфаркт миокарда или нарушение церебрального кровообращения в прошлом, радикальное оперативное лечение или диагностированная аневризма сосудов головного мозга, аорты в течение последних трех месяцев.

- Обострение бронхолегочного процесса (см. выше критерии включения)
- Хроническое инфицирование дыхательных путей *Burkholderia cepacia complex*
- Планируемый плановый курс внутривенной антибактериальной терапии
- Ранее выявленная непереносимость гипертонического раствора NaCl

## ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование длилось 8 недель. Были сформированы две группы пациентов. Группа №1. Пациенты (n = 12) в этой группе первые четыре недели исследования ингалировали 7% р-р NaCl, а следующие 4 недели – ИМН Гианеб. Группа №2. Пациенты (n = 12) в этой группе 8 недель ингалировали ИМН Гианеб. 7% р-р NaCl назначался по клиническим стандартам: ингаляции по 4,5 мл 2 раза в день. ИМН Гианеб пациенты ингалировали согласно инструкции по применению: по 5 мл 2 раза в день. Пациенты продолжали получать базисную терапию. Очные визиты к врачу были в начале исследования, через 4 и 8 недель лечения, в ходе которых оценивались функция внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ), насыщение гемоглобина кислородом (SpO<sub>2</sub>), проводилось физикальное обследование больного, пациентами заполнялась визуально-аналоговая шкала (ВАШ) о трудности отхождения мокроты, а также опросник удовлетворенности препаратом исследования. Визуально-аналоговая шкала включала вопросы о переносимости и эффективности терапии, где значение «0» определялось как «очень трудно», «10» – «очень легко». Между очными визитами через 2 недели проводились телефонные контакты с пациентом с целью оценки нежелательных реакций.

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения через 4 недели терапии в группе №1 и №2 (после 4 недель ингаляций 7% р-ра NaCl (n = 12) и ИМН Гианеб (n = 12) соответственно) и оценена динамика показателей удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения в группе 2 (ингаляции ИМН Гианеб в течение 8 недель (n = 12)).

## СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Для обработки данных использовали методы описательной статистики. Сравнение производилось с применением U-критерия Манна – Уитни, критерия Вилкоксона, критерия Single test. Уровень достоверности считали значимым при p < 0,05. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение и/или медиана (интерквартильный размах).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика. В исследование были включены 24 взрослых пациента МВ (13 мужчин), в возрасте от 19 до 49 лет, средний возраст 26,2 ± 7,2, медиана возрас-

та 24,0 (9,0) года. Средние показатели в общем по группе составили: рост 168 ± 8,2 см, масса тела 54,3 ± 8,2, индекс массы тела (ИМТ) 19,2 ± 1,9 кг/м<sup>2</sup>, возраст установления диагноза: 9,3 ± 11,1 лет, потовый тест при установлении диагноза: 97,1 ± 29,5 ммоль/л, ОФВ<sub>1</sub> 60,0 ± 14,6% от должного, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ): 86,7 ± 12,5% от должного, SpO<sub>2</sub> 96 ± 1,0 (медиана 96 (1,0)%). В генетическом статусе доминировали «тяжелые» генотипы (75%), панкреатическая недостаточность развилась у 83,3%. Сопутствующая патология распределилась следующим образом: полипозный риносинусит – 12 пациентов (50%), аллергический бронхолегочный аспергиллез – 1 больной, сахарный диабет – 1 пациент, клинически значимого поражения печени, пневмоторакса в анамнезе, легочного кровотечения/кровохарканья и интестинальной обструкции в данной выборке отмечено не было. В структуре микробиологического профиля респираторного тракта доминирующим патогеном являлась *Pseudomonas aeruginosa*, которая выявлялась у 12 (50%) больных, *Staphylococcus aureus* определялся у 10 пациентов (41,7%), среди которых 5 больных были инфицированы MRSA (20,8%), инфицирование *Achromobacter sp.* отмечено у 6 (25,0%), а *Escherichia coli* у одного пациента. Большинство микроорганизмов находились в микстинфицировании. Сравнительная характеристика групп 1 и 2 представлена в *таблице 1*. Достоверных различий между группами не выявлено.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Все пациенты закончили терапию. В ходе лечения ни у одного участника не развилось каких-либо событий, приведших к преждевременному завершению исследования, таких как обострение бронхолегочного процесса и/или очевидная непереносимость препарата.

Сравнение показателей спирометрии и кислородного статуса между группами на 4 и 8 неделях терапии представлено в *таблице 2*.

Не отмечено достоверной разницы между группами на 4-й недели терапии. Также не отмечено достоверной разницы между показателями спирометрии и кислородного статуса внутри группы между визитами 1 и 2.

Показатели функции внешнего дыхания и кислородного статуса в группе №2 на 8-й неделе лечения (визит 2) составили: ОФВ<sub>1</sub> 62,2 ± 15,2 (63,0 (22,0)) % от должного, ФЖЕЛ: 90,1 ± 12,5 (92,0 (18,0)) % от должного, SpO<sub>2</sub> 96 (2,0)%. Не выявлено достоверной разницы по показателям спирометрии и кислородного статуса в группе 2 между визитами 1 и 2, 2 и 3, 1 и 3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ

По опросникам о проявлении заболевания, которые заполнялись на первом визите, через 4 и 8 недель терапии, статистически достоверные различия получены через 4 недели лечения при сравнении показателей между группами лечения. На 1 визите (через 4 недели терапии) в группе №1 – 66,7% больных МВ отмечали в

● **Таблица 1.** Общая характеристика больных в группах 1 и 2  
 ● **Table 1.** General characteristics of patients in groups 1 and 2

Показатель	Группа №1 (n = 12)	Группа №2 (n = 12)	p
Возраст, годы	24,7 ± 5,4 23,5 (8,5)	27,8 ± 8,5 24,0 (10,5)	NS
Возраст установления диагноза, годы	6,9 ± 9,5 2,6 (8,9)	11,6 ± 12,4 9,6 (16,8)	NS
Пол, м/ж	7/5	6/6	NS
«Тяжелый» генотип, n (%)	10 (83,3)	8 (66,7)	NS
«Мягкий» генотип, n (%)	2 (16,7)	4 (33,3)	NS
Панкреатическая недостаточность, n (%)	11 (91,7)	9 (75,0)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18,9 ± 1,7 19,3 (2,9)	19,5 ± 2,1 18,8 (3,0)	NS
ФЖЕЛ, % должн.	85,5 ± 12,7 85,0 (16,3)	88,0 ± 12,6 91,2 (17,3)	NS
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	61,2 ± 16,3 66,4 (23,3)	58,6 ± 13,2 60,9 (26,0)	NS
SpO <sub>2</sub> , %	96 (1,5)	96 (2,0)	NS
<i>P. aeruginosa</i> , n (%)	7 (58,3)	5 (41,7)	NS
<i>S. aureus</i> , n (%)	6 (50,0)	4 (33,3)	NS
MRSA, n (%)	2 (16,7)	3 (25,0)	NS
<i>Achromobacter sp.</i> , n (%)	3 (25,0)	3 (25,0)	NS
<i>E. coli</i> , n (%)	1 (8,3)	-	NS
Полипозный риносинусит, n (%)	5 (41,7)	7 (58,3)	NS
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, n (%)	-	1 (8,3)	NS
Сахарный диабет, n (%)	1 (8,3)	-	NS

NS – p>0,05.

течение последних двух недель до визита заложенность носа, ушей и/или скопление слизи в горле, грудной клетке и т.п., в то время как в группе №2 только в 25,0% случаев наблюдались данные изменения (p = 0,04).

По опроснику удовлетворенности препаратом отмечалась достоверная разница между группами лечения по таким симптомам, как раздражение горла – 83,3% в группе №1 и 41,7% в группе №2 (p = 0,03), неприятный вкус – 75,0% в группе №1 и 16,7% в группе №2 (p = 0,04). По следующим показателям: возникновение и увеличение интенсивности кашля, а также изменение равновесия достоверных различий между группами №1 и №2 не выявлено: 75,0% и 50,0%, 8,3% и 16,7% соответственно.

При этом при продолжении лечения препаратом Гианеб в группе №2 на 8-й неделе терапии отмечалась некоторая тенденция к снижению количества симптомов, отмеченных на 4-й неделе лечения. Так, доля пациентов, указавших на раздражение горла и возникновение и увеличение интенсивности кашля, снизилась с 50,0% до 33,3%.

При заполнении пациентами визуально-аналоговой шкалы с вопросом «Насколько было трудно откашливать мокроту на прошлой неделе?», где значение «0» определялось как «очень трудно», «10» – «очень легко», не было продемонстрировано достоверных различий. Так, через 4 недели терапии по оценке визуально-аналоговой шкалы в группе №1 медиана показателя составила 4,0 (2,0), а в группе №2 – 5,0 (2,0). Также не было продемонстрировано различий в вопросе о приемлемости терапии: некоторые «трудности в лечении» испытывали 41,7% пациентов в группе №1 и 25,0% в группе №2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного наблюдательного исследования эффективности и переносимости муколитической терапии 7% р-ра NaCl и ИМН Гианеб среди взрослых пациентов с МВ продемонстрировали, что ИМН Гианеб имеет лучшую переносимость по сравнению с 7% р-ра NaCl: выявлена достоверная разница по таким показателям, как раздражение горла и неприятный вкус препарата. Также была отмечена некоторая тенденция к снижению выраженности симптомов при дальнейшем применении ИМН Гианеб.

Данные, полученные в нашем наблюдательном исследовании, корреспондируют с данными предыдущих рандомизированных контролируемых исследований, в которых было показано улучшение переносимости 7% р-ра NaCl при добавлении к нему 0,1% гиалуроновой кислоты [16–19]. В этих исследованиях у пациентов с МВ реже отмечалось развитие таких симптомов, как кашель, раздражение горла, соленый привкус, а также лучшая переносимость терапии, по мнению пациентов, в группе лечения комбинированным препаратом 7% р-ра NaCl и 0,1% гиалуроновой кислоты по сравнению с применением только 7% р-р NaCl. В одном из исследований из 21 пациента с МВ и непереносимостью лечения 7% р-ра NaCl 17

● **Таблица 2.** Показатели функции внешнего дыхания в группах 1 и 2 исходно и через 4 недели лечения  
 ● **Table 2.** Indicators of respiratory function in groups 1 and 2 initially and after 4 weeks of treatment

Визит	Показатели ФВД	Группа №1	Группа №2	p
Визит 1	ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	61,2 ± 16,3 66,4 (23,3)	58,6 ± 13,2 60,9 (26,0)	NS
	ФЖЕЛ, % должн.	85,5 ± 12,7 85,0 (16,3)	88,0 ± 12,6 91,2 (17,3)	NS
	SpO <sub>2</sub> , %	96 (1,5)	96 (2,0)	NS
Визит 2 (через 4 недели терапии)	ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	63,0 ± 15,9 67,0 (24,0)	61,8 ± 14,6 62,0 (24,0)	NS
	ФЖЕЛ, % должн.	87,8 ± 13,9 88,0 (17,0)	89,2 ± 12,4 92,0 (17,0)	NS
	SpO <sub>2</sub> , %	96 (2,0)	96 (2,0)	NS

NS – p>0,05.

пациентов, перешедших на терапию ИМН Гианеб, смогли продолжать лечение и переносили его хорошо [18]. Вне рамок этой работы любопытным является обнаруженный нами факт очевидного протективного действия гиалуроновой кислоты в отношении снижения непереносимости ингаляций других растворов. Под нашим наблюдением были два пациента с непереносимостью тобрамицина (развитие бронхоспазма и сухого кашля), когда включение в терапию дважды в день ингаляций ИМН Гианеб привело к регрессу побочных реакций и позволило возобновить ингаляции тобрамицина [19].

В нашем исследовании ни в одной из групп не было достигнуто достоверное увеличение показателей спирометрии, что мы можем связать с малочисленностью групп, а также с возрастной особенностью выборки. Во взрос-

лом возрасте доминирует бронхиальная обструкция, обусловленная нарастающими с годами структурными изменениями легких. Именно фиксированный характер обструкции на фоне непродолжительного лечения (4–8 недель), возможно, повлиял на результат исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что ИМН Гианеб обладает лучшей переносимостью и такой же эффективностью по сравнению с 7% р-ром NaCl, что может позволить пациентам с МВ получать эффективную муколитическую терапию с лучшей приверженностью к лечению, тем самым улучшая долгосрочный прогноз продолжительности и качества жизни пациентов МВ.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Муковисцидоз. Монография под ред. Капанова Н.И., Каширской Н.Ю. М.: ИД «Медпрактика», 2014, 672с [Cystic fibrosis. Monograph under the editorship of Kapranova N.I., Kashirskaya N.Yu. M.: Medpraktika Publishing House, 2014, 672p.] (In Russ).
- Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Под ред. Кондратьевой Е.И., Каширской Н.Ю., Капанова Н.И., М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2016. [National Consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy» Under the editorship of Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranova N.I., Moscow: Company BORGES LLC, 2016.] (In Russ).
- Рачинский С.В. Актовая речь. Современные проблемы пульмонологии детского возраста. М. 1970. Типография метроснаба. 23 с. [Rachinsky S.V. Commencement address. Modern problems of children's pulmonology. M. 1970. Metrosnab Typography. 23 p.] (In Russ).
- Tarran R., Grubb B.R., Parsons D., et al. The CF salt controversy: in vivo observations and therapeutic approaches. *MolCell*. 2001;8:149-158.
- Robinson M., Regnis J.A., Bailey D.L., King M., Bautovich G.J., Bye P.T. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J RespirCritCareMed*. 1996;153:1503-1509.
- 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;52:900-903.
- Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., and Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354:241–250.
- Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J CystFibros*. 2002;1:35-37.
- Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty C.P., Marks G.B., Belousova E.G., Xuan W., Bye P.T.; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group: A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006; 354:229–240.
- Smyth A.R. et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros. European Cystic Fibrosis Society*. 2014; 13(S1): S23–S42.
- Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации, 2016 год. Под редакцией С.А. Красовского, А.В. Черняка, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, Т.Е. Гембицкой. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018. 64 с. [The Russian Federation Cystic Fibrosis Patient Registry, 2016. Under the editorship of Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Gembitskaya T.E.. M.: MEDPRAKTIKA-M PH, 2018. 64 p.] (In Russ).
- ECFS patient registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>(accessed date: 19.09.2018).
- Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M., Liu M., Armand G., and Turino G.M. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *ProcSocExpBiol Med*. 2000;225:65–71.
- Akatsuka M., Yamamoto Y., Tobetoto K., Yasui T., and Ando T. Suppressive effects of hyaluronic acid on elastase release from rat peritoneal leucocytes. *J Pharm Pharmacol*. 1993;45:110–114.
- Zahm J.M., Milot M., Bresin A., Coraux C., and Birembaut P. The effect of hyaluronan on airway mucus transport and airway epithelial barrier integrity: potential application to the cytoprotection of airway tissue. *Matrix Biol*. 2011;30(7–8):389–395.
- Buonpensiero P. 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.
- Ros M. 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.
- Carro L.M. et al. Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis. *Med. Clin. (Barc)*. 2012; 138(2): 57–59.
- Furnari M.L. 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.
- Красовский С.А. Гианеб снижает непереносимость ингаляционного тобрамицина. XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 2017. Сборник трудов. С. 90. [Krasovskiy S.A. Hyaneb to reduce intolerance to inhaled tobramycin. The 27<sup>th</sup> National Respiratory Diseases Congress, 2017. Collected papers. P.90.] (In Russ).