

# Ингаляция комбинированного препарата 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты в составе комплексной терапии больных муковисцидозом: результаты российского наблюдательного исследования

*Е.Л.Амелина*<sup>1,2</sup>, *Е.И.Кондратьева*<sup>3,4</sup>, *С.А.Красовский*<sup>1-3</sup>, *И.К.Ашерова*<sup>5</sup>, *А.В.Орлов*<sup>6</sup>, *Т.А.Степаненко*<sup>7</sup>, *О.И.Симонова*<sup>8,9</sup>, *Е.В.Бойцова*<sup>10</sup>, *В.Д.Шерман*<sup>3,4</sup>, *Ю.В.Горина*<sup>8,9</sup>, *М.А.Мухина*<sup>9</sup>, *Н.В.Мещенкова*<sup>11</sup>

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

3 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

4 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»: 141009, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А с. 1;

5 – Государственное учреждение здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»: 150003, Ярославль, пр-т Ленина, 12 / 76;

6 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница Святой Ольги»: 194156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2;

7 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;

8 – Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

9 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1 / 9;

10 – Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

11 – Общество с ограниченной ответственностью «Къези Фармасьютикалс»: 127015, Москва, ул. Вятская, 27, стр. 13

## Информация об авторах

**Амелина Елена Львовна** – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

**Кондратьева Елена Ивановна** – д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru

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

**Ашерова Ирина Карловна** – д. м. н., заведующая отделением пульмонологии Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (4852) 74-66-34; e-mail: irina\_asherova@mail.ru

**Орлов Александр Владимирович** – к. м. н., заведующий инфекционным отделением (Центр муковисцидоза) Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница Святой Ольги»; тел.: (812) 295-69-92; e-mail: orlovcf@rambler.ru

**Степаненко Татьяна Александровна** – к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением № 2 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru

**Симонова Ольга Игоревна** – д. м. н., профессор, заведующая отделением муковисцидоза Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель службы муковисцидоза медико-генетического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 134-14-77; e-mail: oisimonova@mail.ru

**Бойцова Евгения Викторовна** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии научно-исследовательского клинического центра Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru

**Шерман Виктория Давидовна** – к. м. н., старший научный сотрудник научного подразделения муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», врач-педиатр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативный центр для детей»; тел.: (495) 111-85-80; e-mail: tovika@yandex.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, врач-педиатр медико-генетического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 134-14-77; e-mail: gorinova@nczd.ru

**Мухина Мария Алексеевна** – врач-педиатр медико-генетического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 959-87-74; e-mail: mariemuch@yandex.ru

**Мещенкова Наталия Владимировна** – старший медицинский советник медицинского отдела Общества с ограниченной ответственностью «Къези Фармасьютикалс»; тел.: (495) 967-12-12; e-mail: n.meshchenkova@chiesi.com

## Резюме

Проведено неинтервенционное проспективное когортное исследование у больных муковисцидозом (МВ), получающих муколитическую терапию комбинированным препаратом 7%-го гипертонического раствора (ГР) хлорида натрия (NaCl) и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты (ГК) (медицинское изделие (МИ) Гианеб) и 7%-го ГР NaCl в течение 4 и 8 нед. **Материалы и методы.** В исследование включены больные МВ ( $n = 74$ ) старше 12 лет. Проведен сравнительный анализ респираторной функции, удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения через 4 нед. терапии в группах пациентов, получавших 7%-ный ГР NaCl ( $n = 33$ ) и МИ Гианеб ( $n = 41$ ), при этом представлена динамика данных показателей на фоне применения МИ Гианеб в течение 8 нед. ( $n = 41$ ). **Результаты.** В группе МИ Гианеб через 4 нед. терапии отмечался прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на 5,8 % ( $p = 0,037$ ), через 8 нед. от начала лечения в этой же группе отмечен дополнительный прирост ОФВ<sub>1</sub> еще на 5,5 % ( $p = 0,020$ ), что в целом составило 11,3 % от начала лечения до окончания наблюдения ( $p < 0,001$ ). В группе больных, получавших 7%-ный ГР NaCl, достоверного увеличения этого показателя не отмечено. Выявлена статистически значимая разница между группами лечения по следующим признакам: заложенность носа, ушей и / или скопление слизи в горле, грудной клетке – 62,9 % vs 83,9 % ( $p = 0,0014$ ), возникновение или увеличение интенсивности кашля – 68,8 % vs 93,8 % ( $p < 0,0001$ ), раздражение горла – 43,8 % vs 68,8 % ( $p = 0,0006$ ), неприятный вкус – 29,4 % vs 43,8 % ( $p = 0,0398$ ), а также нарушение равновесия – 12,5 % vs 3,1 % ( $p = 0,0317$ ). **Заключение.** МИ Гианеб в сравнении с 7%-ным ГР NaCl имеет лучшую переносимость у пациентов с МВ. При использовании МИ Гианеб в течение 1 мес. снижаются частота и выраженность раздражения слизистой оболочки глотки, кашля и заложенности носа. При продлении лечения препаратом МИ Гианеб до 2 мес. переносимость лечения улучшается, показатель ОФВ<sub>1</sub> достоверно увеличивается.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, хлорид натрия, гиалуроновая кислота.

Для цитирования: Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Ашерова И.К., Орлов А.В., Степаненко Т.А., Симонова О.И., Бойцова Е.В., Шерман В.Д., Горина Ю.В., Мухина М.А., Мещенкова Н.В. Ингаляция комбинированного препарата 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты в составе комплексной терапии больных муковисцидозом: результаты российского наблюдательного исследования. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 436–444. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-436-444

## Inhaled combination of 7% hypertonic saline and 0.1% hyaluronic acid in therapy of patients with cystic fibrosis: results of a Russian observational study

Elena L. Amelina<sup>1,2</sup>, Elena I. Kondrat'yeva<sup>3,4</sup>, Stanislav A. Krasovskiy<sup>1-3</sup>, Irina K. Asherova<sup>5</sup>, Aleksandr V. Orlov<sup>6</sup>, Tat'yana A. Stepanenko<sup>7</sup>, Ol'ga I. Simonova<sup>8,9</sup>, Evgeniya V. Boytsova<sup>10</sup>, Viktoriya D. Sherman<sup>3,4</sup>, Yuliya V. Gorinova<sup>8,9</sup>, Mariya A. Mukhina<sup>9</sup>, Nataliya V. Meshchenkova<sup>11</sup>

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 2 – D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia;
- 3 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia;
- 4 – Moscow Regional State Referral Center for Children: ul. Kominterny 24A, build.1, Mytishchi of Moscow Region, 1141007, Russia;
- 5 – Yaroslavl' Pediatric State Teaching Hospital No.1: pr. Lenina 12/76, Yaroslavl', 150003, Russia;
- 6 – Holy Olga Saint-Petersburg Pediatric State Hospital: ul. Zemlede'l'cheskaya 2, Saint-Petersburg, 194156, Russia;
- 7 – Saint-Petersburg City State Multidisciplinary Hospital No.2: Uchebnyy per. 5, Saint-Petersburg, 194354, Russia;
- 8 – Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: Lomonosovskiy pr. 2, build.1, Moscow, 119991, Russia;
- 9 – Morozov State Pediatric Teaching Hospital; Moscow Healthcare Department: 4<sup>th</sup> Dobryninskiy per. 1/9, Moscow, 119049, Russia;
- 10 – Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Rentgena 12, Saint-Petersburg, 197022, Russia;
- 11 – Chiesi Pharmaceuticals LLC: ul. Vyatskaya 27, build. 13, Moscow, 127015, Russia

### Author information

**Elena L. Amelina**, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

**Elena I. Kondrat'yeva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Head of Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru

**Stanislav A. Krasovskiy**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; a pulmonologist at the 2<sup>nd</sup> Pulmonology Department, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

**Irina K. Asherova**, Doctor of Medicine, Head of Pulmonology Division, Yaroslavl' Pediatric State Teaching Hospital No.1; tel.: (4852) 74-66-34; e-mail: irina\_asherova@mail.ru

**Aleksandr V. Orlov**, Candidate of Medicine, Head of Department of Infectious Diseases, Center for Cystic Fibrosis, Holy Olga Saint-Petersburg Pediatric State Hospital; tel.: (812) 295-69-92; e-mail: orlovcf@rambler.ru

**Tat'yana A. Stepanenko**, Candidate of Medicine, Head of Department of Pulmonology No.2, Saint-Petersburg City State Multidisciplinary Hospital No.2; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru

**Ol'ga I. Simonova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Cystic Fibrosis, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; Head of Service for Cystic Fibrosis, Medical and Genetic Department, Morozov State Pediatric Teaching Hospital; Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 134-14-77; e-mail: oisimonova@mail.ru

**Evgeniya V. Boytsova**, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Therapeutic Pulmonology, Research and Clinical Center, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru

**Viktoriya D. Sherman**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; a pediatrician, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (495) 111-85-80; e-mail: tovika@yandex.ru

**Yuliya V. Gorinova**, Candidate of Medicine, a pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; a pediatrician, Medical and Genetic Department, Morozov State Pediatric Teaching Hospital; Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 134-14-77; e-mail: ygorinova@yandex.ru

**Mariya A. Mukhina**, a pediatrician, Medical and Genetic Department, Morozov State Pediatric Teaching Hospital; Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 959-87-74; e-mail: mariemuch@yandex.ru

**Nataliya V. Meshchenkova**, Senior Medical Advisor, Medical Division, Chiesi Pharmaceuticals LLC; tel.: (495) 967-12-12; e-mail: n.meshchenkova@chiesi.com

## Abstract

This was an observational prospective cohort study of safety and efficacy of mucolytic therapy with inhaled combination of 7% hypertonic saline (HS) and 0.1% hyaluronic acid (HA) and 7% hypertonic saline alone in patients with cystic fibrosis (CF). The treatment duration was 4 weeks, the follow-up of patients was continued up to 8 weeks. **Methods.** The study involved 74 CF patients aged > 12 years. A comparative analysis of respiratory function, patients' satisfaction with therapy, and efficacy and safety of 4-wk treatment was performed in groups of patients treated with 7% HS ( $n = 33$ ) or 7% HS+HA ( $n = 41$ ). Changes in patients' status ( $n = 41$ ) were assessed after 8 weeks. **Results.** The forced expiratory volume for 1 sec (FEV<sub>1</sub>) increased by 5.8 % ( $p = 0.037$ ) after 4-wk therapy with HS+HA and additionally increased by 5.5 % ( $p = 0.020$ ) in 8 weeks after starting the treatment; the total growth in FEV<sub>1</sub> during the study was 11.3 % ( $p < 0.001$ ). FEV<sub>1</sub> did not improve in the HS group. Nasal and ear congestion, mucus in the throat or in the chest (62.9 % vs 83.9 %;  $p = 0.0014$ ), appearance or worsening of cough (68.8 % vs 93.8 %;  $p < 0.0001$ ), sore throat (43.8 % vs 68.8 %;  $p = 0.0006$ ); unpleasant taste (29.4 % vs 43.8 %;  $p = 0.0398$ ), and balance disorder (12.5 % vs 3.1 %;  $p = 0.0317$ ) significantly differed between the groups. **Conclusion.** HS+HA was better tolerated compared to HS in CF patients. One-month therapy with HS+HA could decrease frequency and severity of sore throat, cough and nasal congestion in CF patients. Prolonged treatment with HS+HA for 2 months was associated with improved tolerability of the drug and significant increase in FEV<sub>1</sub>.

**Key words:** cystic fibrosis, saline solution, hyaluronic acid.

For citation: Amelina E.L., Kondrat'yeva E.I., Krasovskiy S.A., Asherova I.K., Orlov A.V., Stepanenko T.A., Simonova O.I., Boytsova E.V., Sherman V.D., Gorinova Yu.V., Mukhina M.A., Meshchenkova N.V. Inhaled combination of 7% hypertonic saline and 0.1% hyaluronic acid in therapy of patients with cystic fibrosis: results of a Russian observational study. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 436–444 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-436-444

Поражение легких определяет тяжесть течения муковисцидоза (МВ) и остается главной причиной смерти больных. Именно поэтому столь актуально изучение новых методов терапии данной легочной патологии. В основе «порочного круга», сформированного хронической инфекцией дыхательных путей, активным нейтрофильным воспалением и прогрессирующей бронхиальной обструкцией, лежат нарушение функции ионных каналов с формированием обезвоженного вязкого секрета и нарушением мукоцилиарного клиренса. С целью разжижения и улучшения эвакуации мокроты у больных МВ применяется 7%-ный гипертонический раствор (ГР) натрия хлорида (NaCl), который в контролируемых исследованиях вызывал улучшение показателей функции легких и достоверное снижение частоты легочных обострений, при этом была показана его безопасность при постоянном ингалировании 2 раза в сутки в течение 48 нед. [1].

В настоящее время 7%-ный ГР NaCl рекомендован в качестве постоянной муколитической терапии для пациентов с МВ [2]. По данным Национального регистра пациентов с МВ (2016), в Российской Федерации терапию ГР NaCl получают 54,5 % больных МВ [3], тем не менее постоянные ингаляции 7%-го ГР NaCl могут быть связаны с риском неполной приверженности лечению из-за побочных эффектов, связанных с раздражающим действием соли, — увеличением кашля и бронхоспазмом, неприятным соленым вкусом раствора. В различных исследованиях *in vitro* и *in vivo* описаны смягчающие эффекты гиалуроновой кислоты (ГК) — гликозамингликана, отвечающего за водный гомеостаз во внеклеточном матриксе. Показано, что при воздействии ГК улучшается гидратация и уменьшается раздражение дыхательных путей [4–8]. По результатам нескольких контролируемых исследований также установлено, что добавление 0,1%-го раствора ГК

к ГР NaCl переносится лучше, чем 7%-ный ГР NaCl отдельно [9–12].

В декабре 2015 г. в России зарегистрирован 7%-ный ГР NaCl в комбинации с 0,1%-ным раствором ГК (медицинское изделие (МИ) Гианеб®, Къези Фармацевтичи, Италия). Целью данного наблюдательного исследования является оценка приверженности лечению и удовлетворенности больных МВ при терапии МИ Гианеб в сравнении с 7%-ным ГР NaCl.

## Материалы и методы

В данном неинтервенционном проспективном когортном исследовании принимали участие больные МВ ( $n = 74$ ) в возрасте 12 лет и старше, получающие муколитическую терапию комбинированным препаратом 7%-го ГР NaCl и 0,1%-ной ГК (МИ Гианеб®, Къези Фармацевтичи, Италия) или 7%-ным ГР NaCl. Исследование проводилось с июля 2016 г. по февраль 2017 г. в 7 центрах муковисцидоза в Москве, Московской области, Санкт-Петербурге и Ярославле. Критериями включения в исследование являлись назначение пациентам с подтвержденным диагнозом «муковисцидоз» и показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) 40–90 %<sub>долж.</sub> муколитической терапии согласно клиническим стандартам (ингаляции по 4,5 мл 2 раза в день) комбинированным препаратом МИ Гианеб или 7%-ного ГР NaCl. Ингаляции МИ Гианеб проводились согласно инструкции по применению — по 5 мл 2 раза в день. У всех больных предварительно выполнялись ингаляции бронходилататора (2 ингаляционные дозы дозированного аэрозоля фенотерол / ипратропия бромид). При этом пациенты получали базисную терапию. При применении дорназы альфа и / или терапии антибактериальными препаратами лечение МИ Гианеб или 7%-ным ГР NaCl

должно было быть назначено минимум за 1 мес. до 1-го визита. Из исследования исключались лица с тяжелым течением заболевания (ОФВ<sub>1</sub> < 40 %<sub>долж.</sub>; включенные в лист ожидания трансплантации легких; с отмеченным эпизодом сильного кровохарканья (> 60 мл) в течение последних 3 мес.; перенесшие инфаркт миокарда, нарушение церебрального кровообращения, радикальное оперативное лечение; с диагностированной аневризмой сосудов головного мозга, аорты или брюшной аорты в течение последних 3 мес.). Также в исследование не включались больные с непереносимостью ГР NaCl и планируемым курсом внутривенной антибактериальной терапии. Все пациенты, в т. ч. детского возраста, а также их официальные представители подписали информированное согласие на участие в данном наблюдательном исследовании.

Наблюдение продолжалось в течение 8 нед. Очные визиты к врачу, в ходе которых оценивались функция внешнего дыхания (ФВД), показатели сатурации артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>), ОФВ<sub>1</sub>, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) проводились в начале исследования, через 4 и 8 нед. терапии; пациентами заполнялись визуальная аналоговая шкала (ВАШ) о трудности отхождения мокроты, где минимальное значение – 0 баллов определялось как «очень трудно», 10 баллов – «очень легко», а также опросник об удовлетворенности терапии препаратом исследования. Между очными визитами через 2 нед. с целью оценки нежелательных реакций проводились телефонные беседы с больными.

Учитывая, что протоколом наблюдательного исследования ограничение врача и пациента в изменении терапии после 4 нед. наблюдения не предусмотрено, некоторые больные из группы лечения 7%-ным ГР NaCl были переведены на терапию МИ Гианеб. Таким образом, в конце исследования в зависимости от получаемого лечения пациенты были распределены в следующие группы:

- 1-я ( $n = 41$ ) – получающие МИ Гианеб в течение 8 нед.;
- 2-я ( $n = 23$ ) – 7%-ный ГР NaCl в течение 4 нед., затем МИ Гианеб в течение 4 нед.;
- 3-я ( $n = 10$ ) – 7%-ный ГР NaCl в течение 8 нед.

Принимая во внимание небольшое число пациентов в группах и с целью максимальной репрезентативности данных для статистической обработки в соответствии с представленными схемами терапии, больные были распределены в зависимости от 2 основных анализируемых вариантов исследования:

- сравнительный анализ удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения через 4 нед. терапии в группах лечения 7%-ным ГР NaCl ( $n = 33$ ) и МИ Гианеб ( $n = 41$ );
- динамика показателей удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения МИ Гианеб в течение 8 нед. ( $n = 41$ ).

Для обработки данных использовались методы описательной статистики. Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помо-

щи теста Колмогорова–Смирнова. Сравнение производилось с применением t-критериев Стьюдента, U-критерия Манна–Уитни, критерия Уилкоксона, критерия *Single test*.

## Результаты и обсуждение

В исследовании проанализированы данные больных ( $n = 74$ ), основные демографические данные которых отображены в табл. 1. В группе лечения МИ Гианеб мутации не определены в 6 случаях, выделены пациенты с «мягким» или «тяжелым» генотипами. При анализе показателей сопутствующей патологии в обеих группах (рис. 1) панкреатическая недостаточность отмечалась в 57 (72,03 %) случаях. Возраст установления диагноза МВ до 1 года отмечен у 9 (15,7 %) пациентов, 1–5 лет – у 13 (22,81 %),

**Таблица 1**  
**Общая характеристика больных в группах пациентов, принимавших 7%-ный гипертонический раствор NaCl и медицинское изделие Гианеб**  
**Table 1**  
**General characteristics of patients treated with 7% hypertonic saline or 7% hypertonic saline with 0.1% hyaluronic acid**

Показатель	МИ Гианеб ( $n = 41$ )	7%-ный ГР NaCl ( $n = 33$ )	$p$
Возраст, годы	18,2 ± 7,1	22,1 ± 7,5	0,02
Пол:			0,36
• мужчины	23	16	
• женщины	18	17	
Рост, см	160,5 ± 10,5	164,36 ± 9,37	0,10
Масса тела, кг	47,9 ± 10,8	52,35 ± 11,65	0,25
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	18,4 ± 2,6	19,24 ± 3,37	0,49
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , $n$ (%)	26 (65,0)	21 (63,6)	1,00
<i>Staphylococcus aureus</i> , $n$ (%)	16 (48,4)	28 (70,0)	< 0,01
Генотип, $n$ (%):			
• «тяжелый»	25 (61,0)	26 (78,8)	–
• «мягкий»	10 (24,4)	7 (21,2)	–

Примечание: МИ – медицинское изделие; ГР – гипертонический раствор; ИМТ – индекс массы тела.



Рис. 1. Сопутствующая патология у всех пациентов, принимавших участие в исследовании

Figure 1. Comorbidity in patients participated in the study

6–10 лет – у 3 (5,26 %), старше 11 лет – у 5 (8,78 %). Сахарный диабет, кровохарканье и аллергический бронхолегочной аспергиллез выявлены в 4 (5,4 %) случаях. Дистальная интестинальная обструкция в анамнезе отмечена у 2 (2,7 %) пациентов в возрасте 11 и 17 лет; поражение печени – у 12 (16,22 %), полипы носа – у 20 (27,03 %). Пневмоторакс в анамнезе не указан ни в одном случае.

Структура микробиологического исследования посева отделяемого трахеобронхиального дерева отражена на рис. 2. Чаще всего в посевах определялась *Pseudomonas aeruginosa* – в 36,43 % случаев, также в значительном количестве определялся рост *Staphylococcus aureus* – в 34,11 %; 3-м по частоте зарегистрирован *Achromobacter spp.* – 8,53 %, реже –

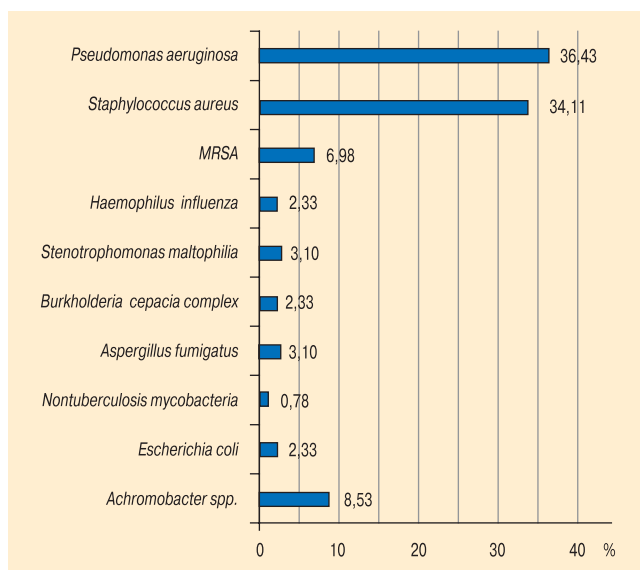


Рис. 2. Распределение результатов микробиологического исследования мокроты, %

Примечание: MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный *S. aureus*

Figure 2. Distribution of results of sputum microbiological investigation, %

*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – 6,98 %. Все остальные изучаемые возбудители встречались значительно реже.

Прежде всего была оценена динамика показателей ФВД. Как видно из табл. 2, достоверной разницы между группами лечения в отношении исходных показателей ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ не отмечено. По данным пульсоксиметрии в группе лечения МИ Гианеб установлен более высокий исходный показатель SpO<sub>2</sub> ( $p = 0,023$ ).

Через 4 нед. терапии отмечался достоверный прирост ОФВ<sub>1</sub> на 5,8 % в группе больных, получавших МИ Гианеб ( $p = 0,037$ ), в то время как в группе получавших 7%-ный ГР NaCl достоверного увеличения

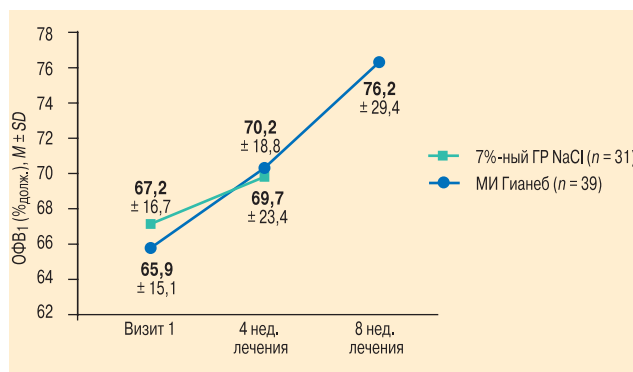


Рис. 3. Динамика показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (%допж.) в группах пациентов, принимавших 7%-ный гипертонический раствор NaCl или МИ Гианеб в течение 8 нед. лечения

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ГР – гипертонический раствор; МИ – медицинское изделие; разница между неделями лечения в группе МИ Гианеб:  $p = 0,027$  – между 0-й и 4-й,  $p = 0,033$  – 4-й и 8-й,  $p < 0,001$  – 0-й и 8-й.

Figure 3. FEV<sub>1</sub> change (%pred.) in patients treated with inhaled combination of 7% hypertonic saline (HS) and 7% hypertonic saline with 0.1% hyaluronic acid for 8 weeks

Notes.  $p = 0,027$  for the difference between week 0 and week 4 of therapy in HS+HA group;  $p = 0,033$  for the difference between week 4 and week 8 of therapy in HS+HA group;  $p < 0,001$  for the difference between week 0 and week 8 of therapy in HS+HA group.

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания в группах пациентов, принимавших 7%-ный гипертонический раствор NaCl и медицинское изделие Гианеб исходно и через 4 нед. терапии (M ± SD)

Table 2

Lung function parameters in patients' groups treated with 7% hypertonic saline (HS) or 7% hypertonic saline with 0.1% hyaluronic acid (HS+HA), at baseline and in 4 weeks of treatment (M ± SD)

Визит	Показатель ФВД, %допж.	Группы лечения		Значение p между группами наблюдения
		МИ Гианеб (n = 39)	7%-ным ГР NaCl (n = 33)	
1-й	ОФВ <sub>1</sub>	65,9 ± 15,1	67,2 ± 16,7	0,598
	ФЖЕЛ	79,7 ± 12,2	84,5 ± 11,3	0,225
	SpO <sub>2</sub>	97,1 ± 1,1	96,4 ± 1,3	0,023
2-й (через 4 нед. терапии)	ОФВ <sub>1</sub>	70,2 ± 18,8 $p = 0,027^*$	69,7 ± 23,4 $p = 0,144^*$	0,791
	ФЖЕЛ	83,5 ± 13,8 $p = 0,403^*$	88,3 ± 11,5 $p = 0,063^*$	0,117
	SpO <sub>2</sub>	97,1 ± 1,1 $p = 0,987^*$	96,8 ± 1,1 $p = 0,044^*$	0,199

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; МИ – медицинское изделие; ГР – гипертонический раствор; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; SpO<sub>2</sub> – насыщение артериальной крови кислородом; \* – значение p между визитами в одной группе лечения; разница между группами лечения оценивалась с помощью U-теста Манна–Уитни; разница показателей в ходе лечения внутри групп оценивалась при помощи парных критериев Уилкоксона. Notes. \*, Between-group differences were assessed using Mann–Whitney U-test; intra-group differences were assessed using Wilcoxon test for paired samples.

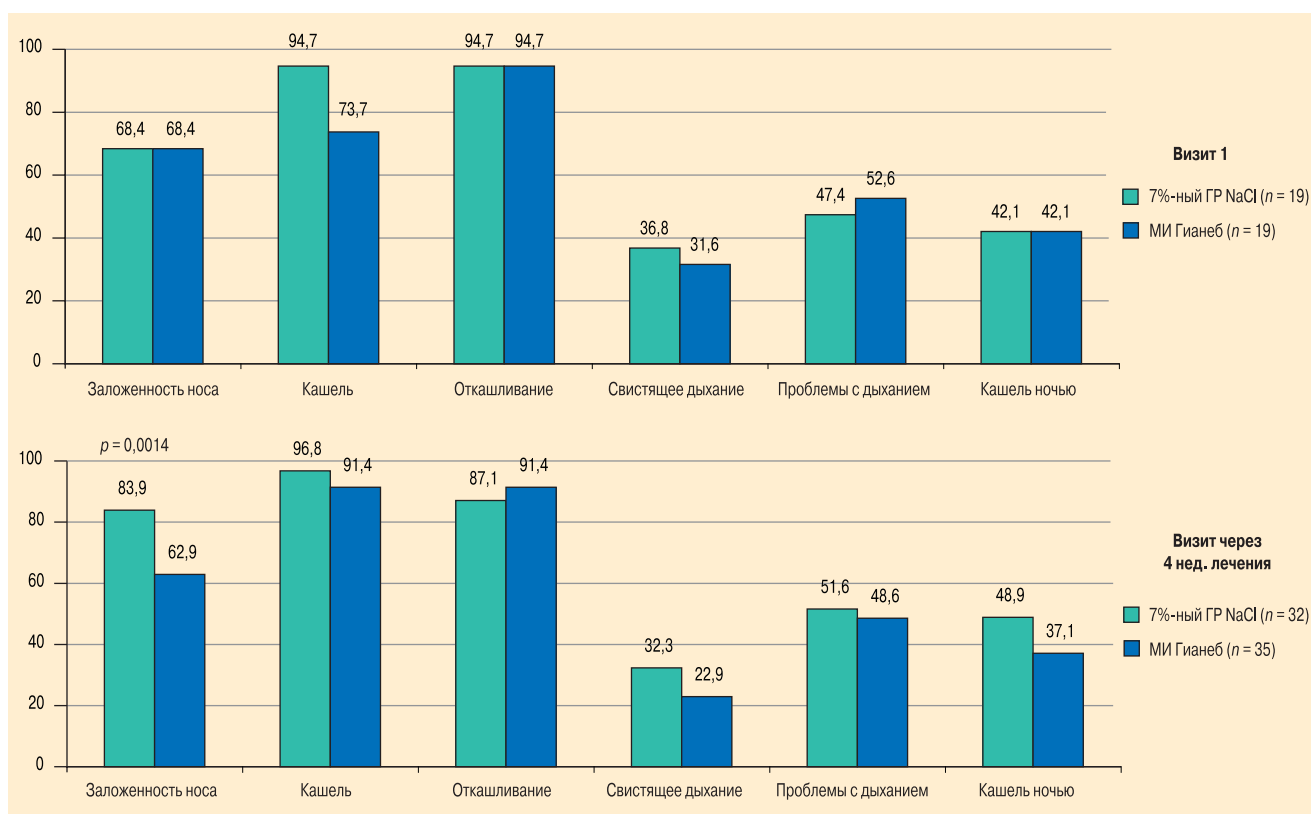


Рис. 4. Число пациентов (%), отметивших наличие или отсутствие симптомов по опроснику о проявлении заболевания в течение последних 2 нед. до визита

Примечание: ГР – гипертонический раствор; МИ – медицинское изделие.

Figure 4. Number of patients (%) responded as having or not having symptoms of the disease during 2 weeks before a visit, according to a questionnaire on symptoms

показателя не отмечено. В группе терапии 7%-ным ГР NaCl выявлено достоверное увеличение SpO<sub>2</sub> на 0,4 % ( $p = 0,044$ ). При этом достоверной разницы между группами лечения по всем показателям ФВД по окончании 4 нед. терапии не установлено.

При оценке динамики ФВД на 8-й неделе терапии в группе МИ Гианеб также установлен достоверный прирост ОФВ<sub>1</sub> на 5,5 %<sub>долж.</sub> с 4-й по 8-ю неделю лечения ( $p = 0,020$ ) и на 11,7 % – с начала лечения до окончания наблюдения ( $p < 0,001$ ); рис. 3.

## Переносимость

У 2 (6,06 %) пациентов в группе терапии 7%-ным ГР NaCl после 1 мес. приема отмечены нежелательные реакции. Один из пациентов в связи с этим отказался от дальнейшей терапии и наблюдения в проекте – при каждом применении 7%-ного ГР NaCl у него отмечались приступы удушливого кашля. В группе МИ Гианеб нежелательных явлений не выявлено.

По опросникам о проявлении заболевания, которые заполнялись на 1-м визите, через 4 и 8 нед. терапии, при сравнении показателей между группами статистически достоверные различия получены через 4 нед. лечения. В группе терапии 7%-ным ГР NaCl в течение последних 2 нед. до визита у 83,9 % пациентов установлены заложенность носа, ушей и / или скопление слизи в горле, грудной клетке и т. п., в то время как в группе больных, принимавших МИ Гианеб, данные изменения наблюдались

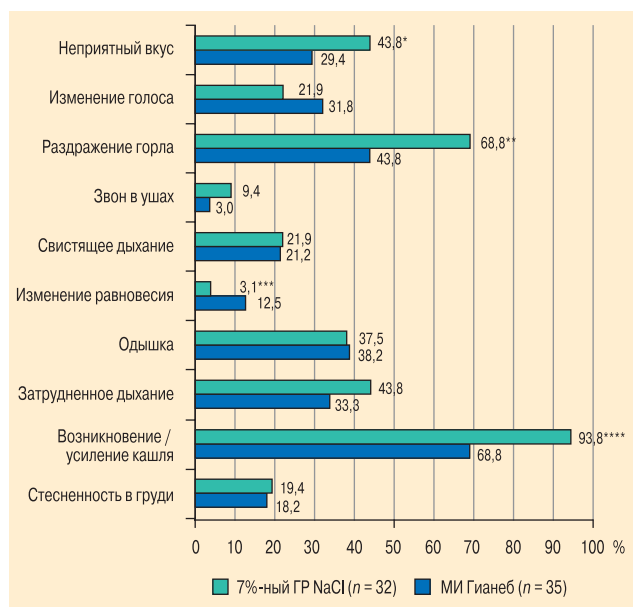


Рис. 5. Число пациентов (%), отметивших наличие или отсутствие симптомов по опроснику о переносимости препарата через 4 нед. терапии в группе принимавших 7%-ный гипертонический раствор NaCl или медицинское изделие Гианеб

Примечание: ГР – гипертонический раствор; МИ – медицинское изделие; достоверность различий: \* –  $p = 0,0398$ ; \*\* –  $p = 0,0006$ ; \*\*\* –  $p = 0,0317$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ .

Figure 5. Number of patients (%) responded as having or not having symptoms of the disease after 4 weeks of therapy, according to a questionnaire on drug tolerability, in patients treated with hypertonic saline or hypertonic saline with hyaluronic acid

Notes. Statistically significant difference: \*,  $p = 0,0398$ ; \*\*,  $p = 0,0006$ ; \*\*\*,  $p = 0,0317$ ; \*\*\*\*,  $p < 0,0001$ .



Рис. 6. Число пациентов (%), отметивших наличие или отсутствие симптомов по опроснику о переносимости медицинского изделия Гианеб через 4 и 8 нед. терапии  
 Figure 6. Number of patients (%) responded as having or not having symptoms of the disease according to a questionnaire on drug tolerability, after 4 and 8 weeks of the treatment combination of hypertonic saline and hyaluronic acid

только в 62,9 % случаев ( $p = 0,0014$ ). По этим же жалобам отмечены статистически достоверные различия по увеличению числа жалоб в группе терапии 7%-ным ГР NaCl с 1-го визита к 4-й неделе терапии в 68,42 и 83,9 % случаев соответственно (рис. 4).

По опроснику удовлетворенности препаратом отмечалась достоверная разница между группами пациентов, получавших МИ Гианеб и 7%-ный ГР NaCl, по таким симптомам, как возникновение или увеличение интенсивности кашля (68,8 % vs 93,8 %;  $p < 0,0001$ ), раздражение горла (43,8 % vs 68,8 %;  $p = 0,0006$ ), неприятный вкус (29,4 % vs 43,8 %;  $p = 0,0398$ ), нарушение равновесия (12,5 % vs 3,1 %;  $p = 0,0317$ ) соответственно (рис. 5). При этом при продолжении лечения МИ Гианеб до 8 нед. отмечалась тенденция к снижению количества некоторых симптомов, характерных для ингалирования 7%-ного ГР NaCl (рис. 6).

При развернутом анализе ответов по опроснику переносимости препаратов лечения, показывающих степень выраженности симптомов, достоверной разницы между группами лечения (рис. 7) или в динамике показателей в группе МИ Гианеб (рис. 8) не установлено, однако выявлена тенденция лучшей переносимости МИ Гианеб по сравнению с 7%-ным ГР NaCl, а также при увеличении продолжительности терапии.

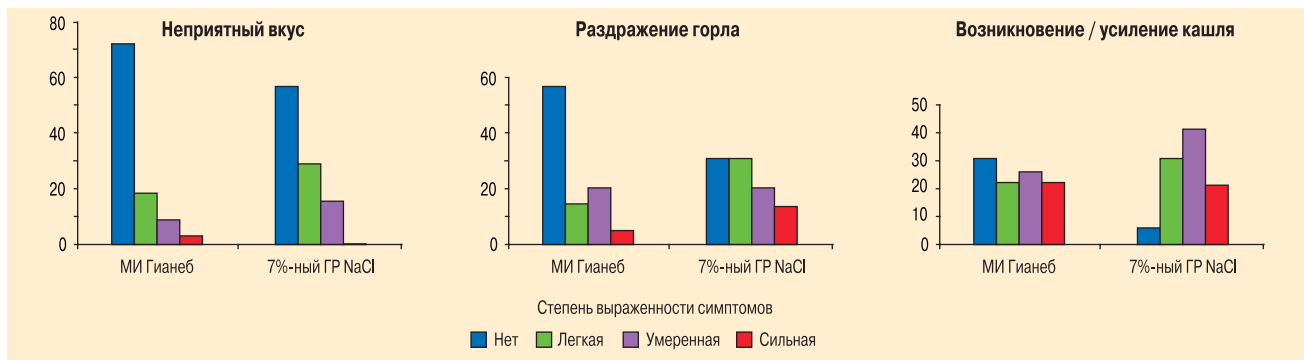


Рис. 7. Степень выраженности симптомов по опроснику удовлетворенности терапией в случае использования медицинского изделия Гианеб или 7%-го гипертонического раствора NaCl через 4 нед. лечения  
 Примечание: ГР – гипертонический раствор; МИ – медицинское изделие; указано процентное соотношение пациентов в каждой группе.  
 Figure 7. Symptom severity according to a questionnaire of treatment satisfaction, in patients treated with 7% hypertonic saline or 7% hypertonic saline with hyaluronic acid, in 4 weeks of therapy  
 Note. Percent of patients is given for each group.

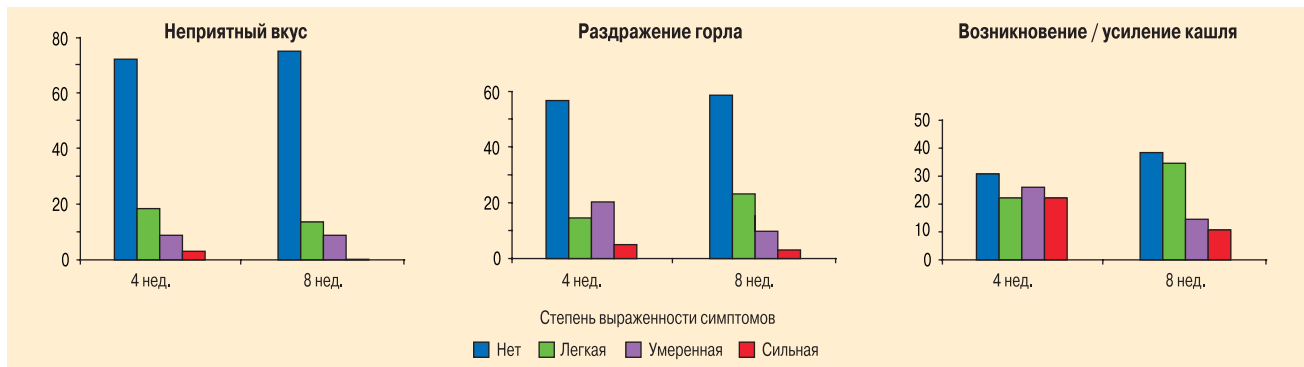


Рис. 8. Степень выраженности симптомов по опроснику удовлетворенности терапией в случае использования медицинского изделия Гианеб через 4 и 8 нед. лечения  
 Примечание: указано процентное соотношение пациентов в каждой группе.  
 Figure 8. Symptom severity according to a questionnaire of treatment satisfaction, in patients treated with combination of hypertonic saline and hyaluronic acid, in 4 and 8 weeks of therapy  
 Note. Percent of patients is given for each group.

Через 4 нед. терапии достоверных отличий между группами не отмечено. При заполнении пациентами ВАШ «Насколько было трудно откашливать мокроту на прошлой неделе?» (0 баллов — «очень трудно», 10 баллов — «очень легко») в группах лечения 7%-ным ГР NaCl и МИ Гианеб данный показатель составил 3,76 и 3,75 балла соответственно. На вопрос о приемлемости терапии в группе лечения 7%-ным ГР NaCl 25 % больных ответили, что у них возникли некоторые трудности в лечении, тогда как в группе МИ Гианеб таких ответов оказалось 14,3 %.

По результатам проведенного наблюдательного исследования эффективности и переносимости муколитической терапии 7%-ным ГР NaCl и МИ Гианеб, применяемой после ингаляции бронхолитического препарата, продемонстрированы повышение показателей ФВД при проведении спирографии и лучшая переносимость МИ Гианеб по сравнению с 7%-ным ГР NaCl, при этом выявлена достоверная разница по таким показателям, как неприятный вкус препарата, раздражение горла и возникновение или усиление кашля. Также отмечается тенденция к более легкой степени выраженности данных симптомов при применении МИ Гианеб. Выявлению статистической достоверности по всем показателям степени выраженности непереносимости терапии препятствовала немногочисленность выборки пациентов ( $n = 32$  и  $n = 35$  в группах сравнения соответственно).

Данные, полученные в наблюдательном исследовании, коррелируют с таковыми предыдущих рандомизированных контролируемых исследований, по результатам которых показано улучшение переносимости 7%-го ГР NaCl при добавлении к нему 0,1%-ной ГК [9–12]. В этих исследованиях у пациентов с МВ реже отмечалось развитие таких симптомов, как кашель, раздражение горла, соленый привкус, а также лучшая переносимость терапии в группе лечения комбинированным препаратом 7%-го ГР NaCl + 0,1%-ная ГК по сравнению с применением только 7%-го ГР NaCl. В исследовании [11] 21 пациент с МВ с непереносимостью лечения 7%-ным ГР NaCl, 17 пациентов, перешедшие на терапию МИ Гианеб, смогли продолжать лечение и переносили его хорошо.

Интересно, что в настоящей работе в группе лечения МИ Гианеб отмечалось достоверное улучшение ОФВ<sub>1</sub> как через 4, так и через 8 нед. лечения, а также тенденция к лучшей переносимости терапии к 8-й неделе лечения.

## Заключение

Таким образом, продемонстрировано, что МИ Гианеб обладает лучшими переносимостью и эффективностью по сравнению с 7%-ным ГР NaCl, при этом больные МВ получают эффективную муколитическую терапию с лучшей приверженностью и меньшим пропуском дней лечения, улучшая тем самым долгосрочный прогноз респираторной патологии.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- у пациентов с МВ отмечена лучшая переносимость терапии МИ Гианеб в сравнении с 7%-ным ГР NaCl;
- при использовании МИ Гианеб в течение 1 мес. снижаются частота и выраженность раздражения слизистой оболочки глотки, кашля и заложенности носа;
- при продлении лечения препаратом МИ Гианеб до 2 мес. переносимость лечения улучшается, а ОФВ<sub>1</sub> достоверно увеличивается.

## Благодарности

Исследование проведено при финансовой и организационной поддержке компании ООО «Къези Фармасьютикалс».

## Acknowledgement

The study was supported by Chiesi Pharmaceuticals LLC.

## Литература

1. Elkins M.R., Robinson M., Rose B. 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.
2. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014. 13 (Suppl. 1): S23–S42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
3. Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. М.: Медпрактика-М; 2018.
4. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (9): 1169–1175. DOI: 10.1164/rccm.200205-449PP.
5. Cantor J.O., Turino J.M. 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.
6. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. 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: 10.1111/j.1525-1373.2000.22508.x.
7. Akatsuka M., Yamamoto Y., Tobetto K. et al. Suppressing effects of hyaluronic acid on elastase release from rat peritoneal leucocytes. *J. Pharm. Pharmacol.* 1993; 45 (2): 110–114. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1993.tb03693.x.
8. Zahm J.M., Miliot M., Bresin A. et al. 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. DOI: 10.1016/j.matbio.2011.07.003.
9. 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.
10. 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.
11. Máiz Carro L., Lamas Ferreiro A., Ruiz de Valbuena Maiz M. et al. [Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis]. *Med. Clin. (Barc.)*



2012; 138 (2): 57–59. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.02.022 (in Spanish).

12. Furnari M.L., 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.

Поступила 25.07.18

## References

1. Elkins M.R., Robinson M., Rose B. 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.
2. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014. 13 (Suppl. 1): S23–S42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
3. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu., eds. The Register of Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation, 2016. Moscow: Medpraktika-M; 2018 (in Russian).
4. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (9): 1169–1175. DOI: 10.1164/rccm.200205-449PP.
5. Cantor J.O., Turino J.M. 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.
6. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. 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: 10.1111/j.1525-1373.2000.22508.x.
7. Akatsuka M., Yamamoto Y., Tobetto K. et al. Suppressing effects of hyaluronic acid on elastase release from rat peritoneal leucocytes. *J. Pharm. Pharmacol.* 1993; 45 (2): 110–114. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1993.tb03693.x.
8. Zahm J.M., Miliot M., Bresin A. et al. 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. DOI: 10.1016/j.matbio.2011.07.003.
9. 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.
10. 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.
11. Máiz Carro L., Lamas Ferreiro A., Ruiz de Valbuena Maiz M. et al. [Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis]. *Med. Clin. (Barc).* 2012; 138 (2): 57–59. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.02.022 (in Spanish).
12. Furnari M.L., 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.

Received July 25, 2018