

# Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза

*Н.Ю.Каширская<sup>1</sup>, В.Д.Шерман<sup>1</sup>, Н.И.Капранов<sup>1</sup>, Е.И.Кондратьева<sup>1</sup>, С.А.Красовский<sup>1-3</sup>, Е.Л.Амелина<sup>2</sup>*

1 – ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

2 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

3 – ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнева» ДЗ г. Москвы: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

## Резюме

Прогноз заболевания при муковисцидозе (МВ) в подавляющем большинстве случаев определяется выраженностью поражения бронхолегочной системы. Именно поэтому изучению новых методов терапии бронхолегочной системы уделяется самое пристальное внимание. Помимо антибактериальных средств и кинезитерапии, важную роль играют муколитические препараты, среди которых все большее значение придается применению гипертонического раствора хлорида натрия (ГРХН), который было бы более корректно отнести к регидрантам мокроты. В статье представлен систематический обзор литературы, посвященный безопасности и клинической эффективности применения ингаляций ГРХН (в комбинации с гиалуроновой кислотой или без таковой), а также возможности его длительного приема в качестве базисной терапии в сочетании с муколитическим препаратом дорназа альфа больными МВ разных возрастных групп.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, ингаляционная терапия, муколитические препараты, гипертонический раствор хлорида натрия, гиалуроновая кислота, Гианеб.

DOI:

# A role of hypertonic saline solution in treatment of cystic fibrosis

*N. Yu. Kashirskaya<sup>1</sup>, V. D. Sherman<sup>1</sup>, N. I. Kapranov<sup>1</sup>, E. I. Kondrat'eva<sup>1</sup>, S. A. Krasovskiy<sup>1-3</sup>, E. L. Amelina<sup>2</sup>*

1 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: 1, Moskvorech'e str., Moscow, 1115478, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11<sup>th</sup> Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

3 – D. D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: 32, 11<sup>th</sup> Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

## Summary

Outcomes and prognosis in cystic fibrosis (CF) are generally related to severity of respiratory system injury. That is why new therapeutic methods are in focus. Mucolytic agents play an important role along with antibacterial therapy and kinesiotherapy. Hypertonic saline solution (HSS) is one of the most important mucolytic agents though it should be referred to as sputum rehydratant. A systematic review of safety and clinical efficacy of inhaled HSS (alone or in combination with hyaluronic acid) has been done in this article. A long-term treatment with inhaled HSS in combination with dornase alfa as a basic therapy of CF in various age groups of patients has been also discussed.

**Key words:** cystic fibrosis, inhalation therapy, mucolytics, hypertonic saline solution, hyaluronic acid, Hyaneb.

Муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, наиболее распространенное в популяции европеоидов, без адекватного лечения резко сокращающее продолжительность и качество жизни (КЖ) пациентов. Клинически МВ проявляется поражением дыхательной системы, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, гепатобилиарными осложнениями, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике, а также снижением репродуктивной функции.

Прогноз заболевания в подавляющем большинстве случаев определяется выраженностью поражения бронхолегочной системы. Именно поэтому изучению новых методов терапии бронхолегочной системы уделяется самое пристальное внимание. Помимо антибактериальных средств и кинезитерапии, важное место занимают муколитические препараты, среди которых все большее значение придается гипертоническому раствору хлорида натрия

(ГРХН), который было бы более корректно отнести к регидрантам мокроты [1, 2].

Мукоцилиарный клиренс как в норме, так и при патологии является основным механизмом очищения респираторной системы от вдыхаемых частиц и других веществ, содержащихся в бронхах. Основными составляющими этого механизма являются цилиарный эпителий и покрывающая его жидкость – бронхиальный секрет (БС). БС представляет собой гетерогенное вещество, состоящее из легко растворимых в воде компонентов (растворимая фаза) – 89–95 % состава и нерастворимой в воде фибриллярной фазы, состоящей в основном из гликопротеидов с высокой молекулярной массой. Макромолекулярными компонентами фибриллярной фазы трахеобронхиального секрета являются протеины, муцины, гликопротеиды, липиды, нуклеиновые кислоты [3].

Физико-химические характеристики БС, в т. ч. его реология и вязкость, определяются качествен-

ным и количественным содержанием в ней муцинов. Муцины (гликопротеиды) являются главными макромолекулярными составляющими мокроты и в основном определяют ее вязкость [3]. Состав муцинов (60–80 % углеводов и 20–40 % белков) определяется экспрессией 4 основных генов, реализующих себя в экзокринных тканях, в т. ч. респираторном эпителии. [4]. Ген *MUC4* определяет синтез трахеобронхиальных муцинов. Эпителиальные клетки дыхательных путей выделяют 3 гелеобразующих муцина, включая *MUC2*, *MUC5AC* и *MUC5B*, последние 2 считаются основными гелеобразующими муцинами респираторной системы у здоровых лиц [5].

У больных МВ вследствие дефекта CFTR слизь респираторного тракта существенно меняет свои физические и химические свойства, и кроме пониженной влажности, обладает рядом биохимических изменений, включая снижение pH [6]. При повышении вязкости БС у больных МВ удаляется периллиарный слой БС, что приводит к деструкции цилиарного эпителия, вязкая слизь блокирует эпителий, замедляя движение слизи [7]. Движение нейтрофилов также нарушается, и местные антибактериальные вещества, такие как лактоферрин и лизоцим, не могут остановить инфицирование респираторной системы патогенными бактериями.

Показано, что концентрация муцинов *MUC5AC* и *MUC5B* в мокроте больных МВ снижена [4, 5]. При этом железами респираторного тракта и бокаловидными клетками выделяется очень вязкий секрет с повышенным содержанием муцинов, белка, что вызывает обструкцию бронхов и нарушает процесс самоочистки легких. В субмукозных железах больных МВ повышен уровень CFTR, mRNA и белка [8]. Выявлено повышенное содержание сополимеров ДНК и F-актина в БС [9]. Кроме того, в образцах мокроты больных МВ обнаружены повышенные концентрации анионных гликозаминогликанов [10, 11]. Имеются данные о значительно больших уровнях гиалуроновой кислоты (ГК) [9], хондроитина [12] и гепарансульфата [13]. Выявлено, что различные патогенные бактерии, например *Pseudomonas aeruginosa*, способны вызывать выход гликозаминогликанов с поверхности эпителия [14].

## Мукоактивная терапия

Мукоактивная терапия проводится препаратами 2 групп — муколитическими и регидратантами, или гиперосмолитическими.

**Муколитические препараты.** Целью муколитической терапии является нормализация вязкоэластических свойств секрета и оптимизация мукоцилиарного транспорта, обеспечивающего эвакуацию секрета из легких и придаточных пазух носа. В России применяются муколитические препараты различных групп, часто в сочетании, особенно при тяжелых состояниях. Традиционно назначаются муколитические препараты из группы тиолов (N-ацетилцистеин), амброксол и дорназа альфа [1]. Возможна комбинация способов введения (ингаляционный,

внутривенный, пероральный). Однако в большинстве зарубежных исследований дорназа альфа считается единственным муколитическим препаратом, положительное действие которого доказано в контролируемых исследованиях при длительном применении у больных МВ различной тяжести течения всех возрастных групп. Показано, что при использовании дорназы альфа улучшается легочная функция, снижается частота бронхолегочных обострений, а прогрессирование патологического процесса в легких замедляется [15, 16].

По другим муколитическим препаратам, включая N-ацетилцистеин и амброксол, достаточных доказательств их эффективности при МВ до сих пор нет [2, 17–19].

**Регидранты (гиперосмолярные препараты).** В последнее время появились препараты особой группы, при воздействии которых, как и при терапии муколитическими препаратами, мокрота разжижается и улучшается ее клиренс. Это т. н. гиперосмолярные препараты, или регидранты. При воздействии указанных препаратов увеличивается водная составляющая БС, компенсируя дефект хлорных каналов, обусловленный геном МВ. Наиболее хорошо изученным препаратом этой группы является ГРХН, рекомендованный к применению больными МВ [19].

Маннитол в форме сухого порошка для ингаляций, проходящий в настоящее время клинические испытания III фазы, обладает осмотическим действием, задерживая жидкость в БС, покрывающем слизистую оболочку бронхов. В исследованиях [1, 18, 20, 21] сообщается, что при воздействии препарата улучшается функция легких у некоторых больных МВ; препарат применяется в случае отсутствия у больных значимого эффекта при лечении дорназой альфа и плохой переносимости ГРХН.

## Гипертонический раствор хлорида натрия

Экспериментальные данные по применению ГРХН начались еще в 1970-е годы. Одним из пионеров явился *С.В.Рачинский*, отметивший успешное применение повышенной концентрации ингаляционного раствора натрия хлорида у детей с МВ [22]. При краткосрочных исследованиях подтвердилась способность ГРХН улучшать реологические свойства и транспортабельность мокроты [23, 24], увеличивать влажность поверхности дыхательных путей с тенденцией к нормализации периллиарного слоя на эпителии бронхов [25], улучшать мукоцилиарный клиренс и функцию легких у пациентов с МВ [26–29]. Тогда же были определены возможные для использования концентрации ГРХН — от 3, но не выше 12 % [26].

По результатам последующих исследований подтвердилось, что повышение концентрации соли в БС приводит к его активному увлажнению и улучшению функции мукоцилиарного транспорта, снижая частоту обострений бронхолегочного процесса, риск инфицирования и улучшая КЖ у больных МВ старше 6 лет [30, 31]. Первоначальные опасения,

что для поддержания эффекта терапии потребуются частые ингаляции ГРХН [26], не подтвердились. В исследовании *S. Donaldson et al.* показано, что достоверное повышение мукоцилиарного клиренса продолжается как минимум в течение 8 ч после ингаляции 7%-го раствора [32]. Разработанные схемы ингаляций ГРХН обязательно включают сочетание назначения бронхолитических препаратов короткого действия, препятствующих развитию бронхоспазма [2, 10, 32–34].

В дальнейшем установлено, что ГРХН не только увлажняет БС, но и обладает противовоспалительным действием [10]. Такой эффект опосредуется электростатическим взаимодействием ГРХН с катионным провоспалительным цитокином интерлейкином (IL) 8, являющимся нейтрофильным хемотрактантом, а также с катионным мультифункциональным иммуномодулятором кателицидином LL-37, обладающим антимикробной активностью, которые связаны с анионными гликозаминогликанами [35–37].

Таким образом, достоверно доказано, что у взрослых больных при воздействии ГРХН улучшается мукоцилиарный клиренс [32], однако вопрос об эффективности и безопасности его применения у детей остается не до конца решенным. Так, в работе *B. Laube et al.* (средний возраст пациентов – 10,5 года) статистически значимого улучшения мукоцилиарного клиренса при ГРХН не выявлено [38]. В 48-недельном исследовании *M. Rosenfeld et al.* в группе больных младше 6 лет достоверного преимущества ГРХН перед изотоническим раствором в отношении частоты обострений бронхолегочного процесса не получено [39]. В работе [40] при сравнении эффективности гипертонического и изотонического растворов хлорида натрия у детей младше 6 лет по результатам индивидуального анализа показано небольшое увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у больных, получавших лечение ГРХН, и улучшение индекса клиренса легкого, что свидетельствовало о снижении неоднородности вентиляции легких. Различия между взрослыми и детьми в терапевтической эффективности ГРХН, возможно, связаны со степенью поражения дыхательных путей.

Исходя из предположения, что ГРХН улучшает мукоцилиарный клиренс, воздействует на основной дефект гидратации и поддерживает в рабочем состоянии респираторный эпителий, тем самым сохраняя легкие, перспективным методом лечения является назначение ГРХН в самые ранние сроки жизни ребенка. С этой целью *M. Rosenfeld et al.* (2011) в исследовании, в котором принимали участие дети в возрасте 12–30 мес. ( $n = 18$ ), получавшие 7%-ный ГРХН 2 раза в день в течение 14 дней, показано, что ГРХН хорошо переносился пациентами этой возрастной группы [39].

С 2011 г. в московском отделении Российского центра муковисцидоза начато активное применение ГРХН в комплексной терапии бронхиальной обструкции наряду с дорназой альфа. К апрелю 2013 г.

57,4 % больных МВ детей и подростков ( $n = 190$ ) постоянно получали ингаляции ГРХН 3–7%-ной концентрации. Особое клиническое значение представляло его применение у детей раннего возраста, т. к. ГРХН стимулирует кашлевой рефлекс во время ингаляций, что способствует отхождению мокроты у малышей. Пациентам первого года жизни ( $n = 20$ ) постоянно проводились ингаляции ГРХН 3–7%-ной концентрации. В большинстве случаев 7%-ный раствор переносился хорошо, однако у 5 (25 %) больных, у которых лечение начато 7%-ным раствором, концентрация была снижена по причине индивидуальной непереносимости [41].

Важным вопросом остается комбинированное ингаляционное применение мукоактивных препаратов, тем более что ГРХН и дорназа альфа, воздействуя на разные звенья патогенеза, логически должны взаимно усиливать отхаркивающий эффект. В отечественном консенсусе комбинированное использование ГРХН и дорназы альфа не обсуждается, но при этом не рекомендуется их смешивать в одном ингаляторе [18]. В США в 2014 г. среди больных старше 6 лет применение дорназы альфа составило 86,0 %, а ГРХН – 65,7 %, при этом убедительно продемонстрировано, что как минимум у 50 % больных МВ в США применялся и тот, и другой препарат [42]. К странам с высокой долей комбинированной терапии относятся Бельгия, Израиль, Румыния [43]. По данным национального Регистра больных муковисцидозом, в 2014 г. 45,9 % больных ингалировали ГРХН и 92,8 % – дорназу альфа, что, безусловно, говорит о существенной доле комбинированной мукоактивной терапии в России [44, 45].

И международный, и собственный опыт указывают на то, что при применении 7%-го ГРХН, несмотря на сочетанное применение бронхолитических препаратов, довольно часто (по разным данным – от 8 до 30 %) возникают побочные эффекты в виде сильного кашля, фарингита и бронхоспазма; многие пациенты отмечают длительно сохраняющийся неприятный соленый вкус вдыхаемого раствора, при этом комплаентность значительно снижается [1, 18, 30, 46].

### Гипертонический раствор хлорида натрия и ГК

Для улучшения комплаенса при использовании ГРХН в оптимальной терапевтической концентрации 7 % исследованы в т. ч. различные добавки, в частности ГК – полисахарид, присутствующий в тканях человека. ГК – компонент внеклеточного матрикса, является высокомолекулярным гликозаминогликаном, который состоит из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. Интересные исследования по применению ГК проведены не только при МВ, но и при бронхиальной астме, и при эмфиземе легких [47–49]. На мышинных моделях МВ получено снижение легочного воспаления после 3 дней ингаляционного введения ГРХН [50]. Показано, что ГК не только блокирует возникновение бронхоспазма, вызывает

мого нейтрофильной эластазой [51], но и облегчает вентиляцию и газообмен, регулируя баланс жидкости в интерстиции легких. Кроме того, вдыхание ГРХН с добавлением 0,1%-го раствора ГК оказалось значительно приятнее по вкусу, чем без таковой [52, 53]. В Российской Федерации 7%-ный ГРХН в сочетании с 0,1%-ной ГК в 2015 г. зарегистрирован под торговым названием Гианеб®.

Печатных сообщений о клиническом применении ГРХН в сочетании 0,1%-ным раствором ГК достаточно, чтобы результаты считать обнадеживающими [52–56]. В открытом исследовании, проведенном группой испанских врачей под руководством *L.Maiz Carro*, сравнивалась немедленная переносимость 7%-го ГРХН и ГРХН в сочетании с 0,1%-ной ГК у больных МВ ( $n = 81$ ) в возрасте от 6 лет до 51 года. До получения терапии ГРХН все пациенты вдыхали 400 мг салбутамола. У 21 (26 %) пациента ингаляцию 7%-ным ГРХН сразу же пришлось отменить в основном из-за сильного кашля, причем 81 % указанных больных смогли получить терапию с добавлением ГК [56]. Дети и подростки лучше переносят ингаляции ГРХН, чем взрослые. В работе *M.Ros* (Италия) сообщается о мультицентровом контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании с участием пациентов ( $n = 40$ ) в возрасте старше 8 лет. Ингаляции проводились 2 раза в день в течение 28 дней. Получены достоверные данные о лучшей переносимости комбинированного препарата ГРХН + ГК [53]. Интересно, что в недавно завершенной пилотной работе группы специалистов не удалось выявить выраженного влияния на воспалительный процесс ни при изолированном применении ГРХН, ни при добавлении к нему ГК [57], хотя противовоспалительный эффект описан в более ранних работах [10]. В исследовании *A.Brivio et al.* в качестве маркеров воспаления в мокроте изучались интерлейкины – IL-8, IL-1b, IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли- $\alpha$  и сосудистый эндотелиальный фактор роста до начала и после 28-дневного курса терапии; при этом сделано предположение, что такие несоответствия могут быть связаны с различиями в дизайне исследований [57].

## Заключение

Таким образом, в систематическом обзоре, посвященном применению ГРХН у больных МВ, показано, что при ингаляционном его введении улучшаются мукоцилиарный транспорт, функции легких и КЖ больных в возрасте старше 6 лет по сравнению с контрольной группой, снижаются частота обострений бронхолегочного процесса и риск инфицирования. Отмечено, что помимо неприятных вкусовых ощущений, при лечении ГРХН имеет место высокая вариабельность результатов в зависимости от возраста пациентов и значительная (до 30 %) частота побочных эффектов в виде кашля и бронхоспазма, несмотря на обязательное использование бронхоспазмолитических препаратов. При использовании комбинированного препарата ГРХН + ГК снижает-

ся число побочных явлений и улучшается приверженность терапии. В настоящее время обсуждается эффективность длительного приема ингаляций ГРХН больными МВ разных возрастных групп (в комбинации с ГК или без таковой) в качестве базисной терапии в сочетании с муколитическим препаратом дорназа альфа [19, 58].

## Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
2. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 680–689.
3. Кобылянский В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Бином; 2008.
4. Coakley R.D., Boucher R.C. Pathophysiology: epithelial cell biology and ion channel function in the lung, sweat gland and pancreas. In: Hodson M., Geddes D., Bush A., eds. *Cystic fibrosis*. London: Hodder Arnold; 2007: 59–68.
5. Horsley A., Rousseau K., Ridley C. et al. Reassessment of the importance of mucins in determining sputum properties in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13: 260–266.
6. Abou Alaiwa M.H., Launspach J.L., Sheets K.A. et al. Repurposing tromethamine as inhaled therapy to treat CF airway disease. *JCI Insight*. 2016; 1 (8): e87535. DOI:10.1172/jci.insight.87535.
7. Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*. 1998; 95: 1005–1015.
8. Kater A., Henke M.O., Rubin B.K. The role of DNA and actin polymers on the polymer structure and rheology of cystic fibrosis sputum and depolymerization by gelsolin or thymosin beta 4. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1112: 140–153.
9. Hilliard T.N., Regime N., Shute J.K. et al. Airway remodeling in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2007; 62 (12): 1074–1080.
10. Shoseyov D., Cohen-Cymbarknoh M., Kerem E. Could you please pass the salt? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1444–1446.
11. Schulz T., Schumacher U., Prante C. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator can export hyaluronan. *Pathobiology*. 2010; 77 (4): 200–209.
12. Rahmoune H., Lamblin G., Lafitte J.J. et al. Chondroitin sulfate in sputum from patients with cystic fibrosis and chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991; 5 (4): 315–320.
13. Solic N., Wilson J., Wilson S.J., Shute J.K. Endothelial activation and increased heparan sulfate expression in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (7): 892–898.
14. Park P., Pier G., Preston M. et al. Syndecan-1 shedding is enhanced by LasA, a secreted virulence factor of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 3057–3064.
15. Jones A.P., Wallis C.E. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (3): CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127.pub2.
16. Konstan M.W., Wagener J.S., Pasta D.J. et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulm.* 2011; 46: 545–553. DOI: 10.1002/ppul.21388.
17. Tam J., Nash E.F., Ratjen F. et al. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (7): CD007168. DOI: 10.1002/14651858.CD007168.pub3.
18. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определе-

- ние, диагностические критерии, терапия». Раздел «Ингаляционная терапия» (печатается с сокращениями). *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (6): 89–95.
19. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibrosis*. 2014; 13 (Suppl. 1): 23–42.
  20. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1071–1080.
  21. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (10): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub2.
  22. Рачинский С.В. Актовая речь. Современные проблемы пульмонологии детского возраста. М.: Типография метроснаба; 1970.
  23. King M., Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Brown N.E. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 173–177.
  24. Wills P.J., Hall R.L., Chan W., Cole P.J. Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 9–13.
  25. Tarran R., Grubb B.R., Parsons D. et al. The CF salt controversy: in vivo observations and therapeutic approaches. *Mol. Cell.* 2001; 8: 149–158.
  26. Robinson M., Regnis J.A., Bailey D.L. et al. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1503–1509.
  27. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997; 52: 900–903.
  28. Eng P.A., Morton J., Douglass J.A. et al. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulm.* 1996; 21: 77–83.
  29. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1: 35–37.
  30. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 229–240.
  31. Henkel M.O., Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Pediatr. Respir. Rev.* 2007; 8: 24–29.
  32. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–250.
  33. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 957–969.
  34. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (2): CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub3.
  35. Reeves E.P., Williamson M., O'Neill S.J. et al. Nebulised hypertonic saline decreases interleukin-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1517–1523.
  36. Bergsson G., Reeves E.P., McNally P. et al. LL-37 complexation with glycosaminoglycans in cystic fibrosis lungs inhibits antimicrobial activity, which can be restored by hypertonic saline. *J. Immunol.* 2009; 183: 543–551.
  37. Bucki R., Byfield F.J., Janmey P.A. Release of the antimicrobial peptide LL-37 from DNA/F-actin bundles in cystic fibrosis sputum. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 624–632.
  38. Laube B.L., Sharpless G., Carson K.A. et al. Acute inhalation of hypertonic saline does not improve mucociliary clearance in all children with cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2011; 11: 45. DOI: 10.1186/1471-2466-11-45.
  39. Rosenfeld M., Ratjen F., Brumback L. et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307 (21): 2269–2277. DOI: 10.1001/jama.2012.5214.
  40. Subbarao P., Stanojevic S., Brown M. et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (4): 456–460. DOI: 10.1164/rccm.201302-0219OC.
  41. Шерман В.Д., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Ингаляционное применение гипертонического раствора хлорида натрия в комплексной терапии муковисцидоза. В кн.: XI Национальный конгресс по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее»: сборник тезисов. М.; 2013: 92–93.
  42. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2014 Annual Report. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2015. [www.cff.org](http://www.cff.org)
  43. ECFS Patient Registry. Annual Data Report, 2013. [www.ecfs.eu](http://www.ecfs.eu)
  44. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2014; 93 (4): 44–55.
  45. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. М.: Медпрактика-М; 2015.
  46. Ratjen F. Inhaled hypertonic saline produces small increases in lung function in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2006; 149: 142.
  47. Kunz L.I., van Rensen E.L., Sterk P.J. Inhaled hyaluronic acid against exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 286–291.
  48. 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: 65–71.
  49. Cantor J.O., Turino G.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest*. 2004; 125: 288–292.
  50. Gavina M., Luciani A., Villella V.R. et al. Nebulized hyaluronan ameliorates lung inflammation in cystic fibrosis mice. *Pediatr. Pulm.* 2013; 48: 761–771.
  51. Scuri M., Abraham W.M. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 335–340.
  52. 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: 870–878.
  53. 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.
  54. Furnari M., 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.
  55. Cresta F., Naselli A., Favilli F. et al. Inhaled hypertonic saline+hyaluronic acid in cystic fibrosis with asthma-like symptoms: a new therapeutic chance. *BMJ Case Rep.* Published online 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-009042.
  56. Maíz Carro L., Lamas Ferreiro A., Ruiz de Valbuena Maíz M. et al. Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in

patients with cystic fibrosis. *Med. Clin. (Barc.)*. 2012; 138 (2): 57–59.

57. Brivio A., Conese M., Gambazza S. et al. Pilot randomized controlled trial evaluating the effect of hypertonic saline with and without hyaluronic acid in reducing inflammation in cystic fibrosis. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016. [Epub ahead of print]. PMID: 27149365.
58. Bilton D., Stanford G. The expanding armamentarium of drugs to aid sputum clearance: how should they be used to optimize care? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (6): 601–606. DOI: 10.1097/MCP.000000000000104.

Поступила 25.10.16  
УДК [616.24-003-004]-085.2

## References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic Fibrosis. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
2. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 680–689.
3. Kobylanskiy V.I. Mucociliary system. Basic and applied aspects. Moscow: Binom; 2008 (in Russian).
4. Coakley R.D., Boucher R.C. Pathophysiology: epithelial cell biology and ion channel function in the lung, sweat gland and pancreas. In: Hodson M., Geddes D., Bush A., eds. *Cystic fibrosis*. London: Hodder Arnold; 2007: 59–68.
5. Horsley A., Rousseau K., Ridley C. et al. Reassessment of the importance of mucins in determining sputum properties in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13: 260–266.
6. Abou Alaiwa M.H., Launspach J.L., Sheets K.A. et al. Repurposing tromethamine as inhaled therapy to treat CF airway disease. *JCI Insight*. 2016; 1 (8): e87535. DOI: 10.1172/jci.insight.87535.
7. Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*. 1998; 95: 1005–1015.
8. Kater A., Henke M.O., Rubin B.K. The role of DNA and actin polymers on the polymer structure and rheology of cystic fibrosis sputum and depolymerization by gelsolin or thymosin beta 4. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1112: 140–153.
9. Hilliard T.N., Regime N., Shute J.K. et al. Airway remodeling in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2007; 62 (12): 1074–1080.
10. Shoseyov D., Cohen-Cymerknoh M., Kerem E. Could you please pass the salt? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1444–1446.
11. Schulz T., Schumacher U., Prante C. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator can export hyaluronan. *Pathobiology*. 2010; 77 (4): 200–209.
12. Rahmoune H., Lamblin G., Lafitte J.J. et al. Chondroitin sulfate in sputum from patients with cystic fibrosis and chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991; 5 (4): 315–320.
13. Solic N., Wilson J., Wilson S.J., Shute J.K. Endothelial activation and increased heparan sulfate expression in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (7): 892–898.
14. Park P., Pier G., Preston M. et al. Syndecan-1 shedding is enhanced by LasA, a secreted virulence factor of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 3057–3064.
15. Jones A.P., Wallis C.E. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (3): CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127.pub2.
16. Konstan M.W., Wagener J.S., Pasta D.J. et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulm.* 2011; 46: 545–553. DOI: 10.1002/ppul.21388.
17. Tam J., Nash E.F., Ratjen F. et al. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (7): CD007168. DOI:10.1002/14651858.CD007168.pub3.
18. Amelina E.L., Asherova I.K., Volkov I.K. et al. A project of the National Consensus on Cystic Fibrosis (definition, diagnostic criteria, therapy). The chapter «Inhaled Therapy» (abridged). *Voprosy sovremennoy terapii*. 2014; 13 (6): 89–95 (in Russian).
19. 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): 23–42.
20. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1071–1080.
21. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (10): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649. pub2.
22. Rachinskiy S.V. Current problems of pediatric pulmonology. A commencement speech. Moscow: *Tipografiya metrosnaba*; 1970 (in Russian).
23. King M., Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Brown N.E. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 173–177.
24. Wills P.J., Hall R.L., Chan W., Cole P.J. Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 9–13.
25. Tarran R., Grubb B.R., Parsons D. et al. The CF salt controversy: in vivo observations and therapeutic approaches. *Mol. Cell*. 2001; 8: 149–158.
26. Robinson M., Regnis J.A., Bailey D.L. et al. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1503–1509.
27. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997; 52: 900–903.
28. Eng P.A., Morton J., Douglass J.A. et al. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulm.* 1996; 21: 77–83.
29. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1: 35–37.
30. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 229–240.
31. Henkel M.O., Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Pediatr. Respir. Rev.* 2007; 8: 24–29.
32. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–250.
33. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 957–969.
34. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (2): CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub3.
35. Reeves E.P., Williamson M., O'Neill S.J. et al. Nebulised hypertonic saline decreases interleukin-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1517–1523.
36. Bergsson G., Reeves E.P., McNally P. et al. LL-37 complexation with glycosaminoglycans in cystic fibrosis lungs inhibits antimicrobial activity, which can be restored by hypertonic saline. *J. Immunol.* 2009; 183: 543–551.
37. Bucki R., Byfield F.J., Janmey P.A. Release of the antimicrobial peptide LL-37 from DNA/F-actin bundles in cystic fibrosis sputum. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 624–632.

38. Laube B.L., Sharpless G., Carson K.A. et al. Acute inhalation of hypertonic saline does not improve mucociliary clearance in all children with cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2011; 11: 45. DOI: 10.1186/1471-2466-11-45.
39. Rosenfeld M., Ratjen F., Brumback L. et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 307 (21): 2269–2277. DOI: 10.1001/jama.2012.5214.
40. Subbarao P., Stanojevic S., Brown M. et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (4): 456–460. DOI: 10.1164/rccm.201302-0219OC.
41. Sherman V.D., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Inhaled hypertonic saline solution in therapy of cystic fibrosis. In: "Cystic Fibrosis in Adults and Children. A Look to the Future". The 11<sup>th</sup> Russian National Congress on cystic fibrosis. Abstract Book. Moscow; 2013: 92–93 (in Russian).
42. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2014 Annual Report. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2015. [www.cff.org](http://www.cff.org)
43. ECFS Patient Registry. Annual Data Report, 2013. [www.ecfs.eu](http://www.ecfs.eu)
44. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in Russia: development of the national register. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo.* 2014; 93 (4): 44–55 (in Russian).
45. A register of cystic fibrosis patients in Russian Federation, 2014. Moscow: Medpraktika-M; 2015 (in Russian).
46. Ratjen F. Inhaled hypertonic saline produces small increases in lung function in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2006; 149: 142.
47. Kunz L.I., van Rensen E.L., Sterk P.J. Inhaled hyaluronic acid against exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 286–291.
48. 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: 65–71.
49. Cantor J.O., Turino G.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest.* 2004; 125: 288–292.
50. Gavina M., Luciani A., Vilella V.R. et al. Nebulized hyaluronan ameliorates lung inflammation in cystic fibrosis mice. *Pediatr. Pulm.* 2013; 48: 761–771.
51. Scuri M., Abraham W.M. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 335–340.
52. 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: 870–878.
53. 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.
54. Furnari M., 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.
55. Cresta F., Naselli A., Favilli F. et al. Inhaled hypertonic saline+hyaluronic acid in cystic fibrosis with asthma-like symptoms: a new therapeutic chance. *BMJ Case Rep.* Published online 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-009042.
56. 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.
57. Brivio A., Conese M., Gambazza S. et al. Pilot randomized controlled trial evaluating the effect of hypertonic saline with and without hyaluronic acid in reducing inflammation in cystic fibrosis. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016. [Epub ahead of print]. PMID: 27149365.
58. Bilton D., Stanford G. The expanding armamentarium of drugs to aid sputum clearance: how should they be used to optimize care? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (6): 601–606. DOI: 10.1097/MCP.000000000000104.

Received October 25, 2016  
UDC [616.24-003-004]-085.2

#### Информация об авторах

*Каширская Наталья Юрьевна* – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

*Шерман Виктория Давидовна* – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: tovika@yandex.ru  
*Капранов Николай Иванович* – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com

*Кондратьева Елена Ивановна* – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

*Красовский Станислав Александрович* – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнева» ДЗМ города Москвы; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

*Амелина Елена Львовна* – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

#### Author information

*Kashirskaya Nataliya Yur'evna*, MD, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

*Sherman Viktoriya Davidovna*, PhD, Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: tovika@yandex.ru

*Kapranov Nikolay Ivanovich*, MD, Professor, Principal Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com

*Kondrat'eva Elena Ivanovna*, MD, Professor, Principal Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

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

*Amelina Elena L'vovna*, PhD, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru