

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ІНГАЛЯЦІЙНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОГО РОЗЧИНУ ХЛОРИДУ НАТРІЮ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ГІАЛУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

О. Б. Яременко¹, Н. М. Кузьменко¹, Д. В. Добрянський¹, Р. І. Ільницький¹, Г. Л. Гуменюк^{2,3}, П. Ф. Дудка¹

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, Київ, Україна

³Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна

Резюме. Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є серйозною соціально-економічною проблемою та на сьогодні посідає одне з провідних місць серед основних причин захворюваності та смертності у світі. У частини пацієнтів на фоні регулярного застосування базисної інгаляційної терапії залишаються скарги на хронічний продуктивний кашель. Цій категорії пацієнтів доцільне додаткове призначення мукоактивних препаратів. *Метою дослідження* було оцінити ефективність та безпечність інгаляційного застосування 3 % розчину хлориду натрію та його комбінації з гіалуроновою кислотою у хворих на ХОЗЛ поза загостренням. *Об'єкт і методи дослідження.* Було включено 33 хворих у віці від 40 до 79 років зі встановленим діагнозом ХОЗЛ, клінічних груп В і D, з тривалістю захворювання ≥ 12 місяців, скаргами на кашель з виділенням в'язкого мокротиння, незважаючи на стандартну інгаляційну терапію в незмінному режимі протягом щонайменше останніх 4 тижнів. *Результати та їх обговорення.* Після курсу інгаляцій 3 % розчину хлориду натрію спостерігалось значне поліпшення стану пацієнтів, про що свідчили вірогідне зниження величин бальної оцінки тяжкості ХОЗЛ та динаміки респіраторних симптомів за результатами опитувальників САТ (на 15,6 %), ССQ (на 13,2 %) та SGRO (на 6,4 %) та зменшення вираженості як денного, так і нічного кашлю. У пацієнтів, які отримували 3 % розчин хлориду натрію в поєднанні з 0,1 % розчином гіалуронату натрію, було зафіксовано суттєві позитивні зміни за результатами опитувальників САТ (зниження на 10,8 %) та ССQ (зниження на 19,4 %), а також виявлено зменшення симптомів денного кашлю. *Висновки.* У хворих на ХОЗЛ в стадії поза загостренням інгаляційне застосування 3 % розчину хлориду натрію самостійно або в комбінації з 0,1 % розчином гіалуронату натрію протягом 10 днів має схожий позитивний вплив на основні клінічні прояви захворювання, оцінені за допомогою валідизованих опитувальників тяжкості ХОЗЛ, а також вираженість денного кашлю. Небулайзерна терапія зазначеними гіпертонічними розчинами має прийнятний ступінь безпеки і не здійснює негативного впливу на бронхіальну прохідність.

Ключові слова: ХОЗЛ, небулайзерна терапія, гіпертонічний розчин натрію хлориду, гіалуронат натрію.

О. Б. Яременко,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3
26, вул. П. Запорожця, 02125, м. Київ, Україна
Київська міська клінічна лікарня № 3
(044) 540–96–91, o.b.iaremenko@gmail.com
Астма та Алергія, 2021, № 1, С. 23–31.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — це патологічний стан, що характеризується хронічною обструкцією дихальних шляхів, яка заважає нормальному диханню і є необоротною. ХОЗЛ є серйозною соціально-економічною

проблемою та на сьогодні посідає одне з провідних місць серед захворюваності та смертності у світі [4, 15].

Ведення хворих на ХОЗЛ викликає труднощі, адже навіть на фоні регулярного застосування базисної інгаляційної терапії, згідно останніх міжнародних рекомендацій, у частини пацієнтів залишаються скарги на хронічний кашель, який є одним із провідних симптомів захворювання та може супроводжу-

ватися утрудненим виділенням мокротиння. Ці симптоми пов'язані з гіперсекрецією слизу в дихальних шляхах, що також впливає на ступінь бронхообструкції, толерантність до фізичного навантаження та підвищує ризик розвитку загострень та рівень смертності [33].

Цій категорії пацієнтів доцільне додаткове призначення муколітичних препаратів для тривалого перорального прийому у великих дозах. Насамперед це стосується ацетилцистеїну, карбоцистеїну та ердостеїну [18].

Мукоактивні препарати у різних формах активно застосовуються для лікування багатьох захворювань дихальної системи, таких, як муковісцидоз, бронхоектатична хвороба, первинна цилиарна дискінезія. В інгаляційному вигляді використовують ацетилцистеїн, дорназу-альфа, а також експекторант гіпертонічний розчин хлориду натрію в різних концентраціях та його поєднання з гіалуроновою кислотою [4, 7]. Гіпертонічний розчин хлориду натрію має декілька механізмів дії на мукоциліарний кліренс: він здатний порушувати іонні зв'язки всередині гелю слизу, таким чином зменшуючи в'язкість мокротиння та полегшуючи його евакуацію, або накопичуватися за законами осмосу у вигляді води та зберігатися в шарі слизу, що робить його реологічні властивості сприятливішими для кліренсу [12]. Гіпертонічний розчин хлориду натрію також може поліпшити кліренс дихальних шляхів завдяки провокуванню кашлю [13].

Проте слід відмітити, що в деяких дослідженнях були отримані негативні результати застосування гіпертонічного розчину хлориду натрію, коли спостерігалися такі небажані явища, як бронхоспазм та гіперінфляція легень [24].

Саме з метою покращення переносимості та зменшення ризику розвитку побічних реакцій застосовується комбінація гіпертонічного розчину хлориду натрію з гіалуроновою кислотою [14]. Гіалуроновою кислотою, застосованій інгаляційно при інших захворюваннях (муковісцидоз, стан після резекції легень, бронхоектази, емфізема легень), притаманні такі позитивні ефекти, як захисна дія проти еластолізу, що виникає при активації еластаз нейтрофілів та макрофагів, протизапальна дія, покращення бронхіальної прохідності та показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), зменшення бронхіальної реактивності та вираженості кашлю [8, 9, 31], що і вважають достатньою аргументацією для її застосування разом з гіпертонічним розчином хлориду натрію у хворих на ХОЗЛ [1, 5, 30]. Результати небулайзерної терапії гіпертонічним розчином хлориду натрію в комбінації з гіалуроновою кислотою при ХОЗЛ наведено в поодиноких роботах [2, 13], які засвідчили антиоксидантні та мембраностабілізуючі властивості цієї комбінації, зменшення на фоні лікування тривалості загострення хвороби та термінів перебування в стаціонарі, покращення функціональних показників, зменшен-

ня використання системних глюкокортикоїдів, потреби в інгаляціях салбутамолу. Проте в клінічному дослідженні Л. Д. Тодоріко брали участь хворі на ХОЗЛ тільки під час загострення хвороби [3], а в іншій публікації [2] наводиться лише опис клінічного випадку, також за умов загострення ХОЗЛ.

Отже, на сьогодні, можливість застосування експекторантів в інгаляційному вигляді самостійно чи в комбінації з гіалуроновою кислотою у хворих на ХОЗЛ поза загостренням не вивчена, залишається також відкритим питання щодо ефективності та безпечності використання цих засобів.

Мета. Оцінити ефективність та безпечність інгаляційного застосування гіпертонічного розчину хлориду натрію та його комбінації з гіалуроновою кислотою у хворих на ХОЗЛ поза загостренням.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження було включено 33 хворих у віці від 40 до 80 років зі встановленим клінічно та за допомогою спірометрії діагнозом ХОЗЛ в фазі ремісії (постбронходилатаційний показник $ОФВ_1 / ФЖЄЛ < 0,7$) [6] і тривалістю захворювання ≥ 12 місяців, зі скаргами на кашель з виділенням в'язкого мокротиння, незважаючи на стандартну інгаляційну терапію в незмінному режимі протягом щонайменше останніх 4 тижнів.

Пацієнтів з іншими хронічними захворюваннями легень, туберкульозом легень, злякисними новоутвореннями, кровохарканням, алергічними реакціями на досліджувані речовини, а також вагітних та жінок під час лактації в дослідження не включали. Методом простої рандомізації було сформовано дві групи хворих. В першій з них ($n = 16$) хворі приймали 3 % розчин хлориду натрію (Lorde Nuper, виробництва «Юрія-Фарм», Україна), в другій ($n = 17$) — 3 % розчин хлориду натрію в поєднанні з 0,1 % розчином гіалуронату натрію (Lorde Hual, виробництва «Юрія-Фарм», Україна). Режим дозування та спосіб введення ліків був однаковим в обох групах: пацієнти отримували по 4 мл розчину за 1 сеанс інгаляцій за допомогою небулайзера тривалістю 10 хвилин 2 рази на добу (вранці та ввечері). Курс лікування становив 10 днів. Базисна інгаляційна терапія хворих залишилась без змін протягом всього дослідження (β_2 -агоністи та холінолітики пролонгованої дії, інгаляційні глюкокортикоїди та їх комбінації). Перед початком участі в дослідженні всі хворі надали добровільну інформовану згоду.

Вираженість симптомів та ефективність лікування оцінювали за даними, отриманими за допомогою тесту з 6-хвилинною ходою [10] та валідизованих опитувальників: для загальної оцінки тяжкості ХОЗЛ — COPD Assessment Test (CAT) [17] та кількісний опитувальник важкості задишки — Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) [23], для оцінки динаміки респіраторних симптомів — орієнтований на хворих на ХОЗЛ Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) [19], опитувальник Госпіталю святого Георгія (SGRQ) [21, 22] та 36-пози-

ційний короткий опитувальник (SF-36) для оцінки якості життя пацієнтів [28]. Вираженість денного та нічного кашлю оцінювали за 6-бальною шкалою.

В аналізі мокротиння оцінювали кількість лейкоцитів, яку виражали цифрами 1, 2, 3, 4 відповідно до результатів квартильного розподілу отриманого варіаційного ряду. Параметри ФЗД визначали за допомогою спірометра (СПРОКОМ, ТОВ «ХАІ-МЕДИКА», Україна) за стандартним протоколом [20].

Всі перелічені дослідження виконували до початку та відразу після завершення 10-денного курсу лікування. Крім того, проводили спірометрію через 2 години після першого прийому розчину в обох групах. Оцінку переносимості гіпертонічного розчину хлориду натрію та його комбінації з 0,1 % розчином гіалуронату натрію здійснювали після першого застосування та після курсу лікування за результатами опитування хворих та лабораторно-інструментальними даними.

При статистичній обробці даних використовували методи описової статистики, характер розподілу даних оцінювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Середні величини представлено у вигляді середньої величини (\bar{X}) та стандартної похибки середньої величини ($\pm \sigma$), якісні — у відсотках (%). Для обробки даних з нормальним типом розподілу використовували параметричні методи: для порів-

няння двох незалежних груп пацієнтів – t-тест для незалежних угруповань, для порівняння результатів початкового і повторного обстеження пацієнтів – парний t-тест. При характері розподілу даних, відмінному від нормального, використовували непараметричні статистичні методи з обчисленням критерію Манна-Уїтні, критерію Вілкоксона. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Статистичний аналіз здійснено за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Результати. В дослідження було включено 30 чоловіків (90,9 %) та 3 жінки (9,1 %) у віці від 56 до 79 років (в середньому $63,9 \pm 6,5$ років), з тривалістю хвороби від 1 до 15 років ($8,1 \pm 4,9$). Пацієнти належали до клінічних груп В ($n = 20$) та D ($n = 13$). Усі вони мали спірометричні показники, що відповідали 2–4 ступеню обструкції згідно настанови GOLD [15].

Характеристику хворих на ХОЗЛ перед включенням в дослідження представлено в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, в групі хворих, які приймали 3 % розчин хлориду натрію в поєднанні з 0,1 % розчином гіалуронату натрію, кількість учасників жіночої статі була більшою порівняно з групою, що приймала 3 % розчин хлориду натрію ($p < 0,05$), хоча за кількістю чоловіків статистично значущої різниці в групах не знайдено. В цій же групі виявилась нижчою вираженість нічного кашлю. Всі інші показни-

Таблиця 1. Клініко-демографічні та спірометричні показники груп хворих на ХОЗЛ до лікування

Показники		Група з інгаляціями 3 % розчину хлориду натрію ($n = 16$)	Група з інгаляціями 3 % розчину хлориду натрію в поєднанні з 0,1 % розчином гіалуронату натрію ($n = 17$)
Жінки, %		6,3	11,8 *
Чоловіки, %		93,7	88,2
Вік, роки ($\bar{X} \pm \sigma$)		$64,5 \pm 8,1$	$63,0 \pm 4,9$
Тривалість захворювання, роки ($\bar{X} \pm \sigma$)		$8,1 \pm 6,1$	$7,9 \pm 5,0$
Тютюнокуріння, % хворих	Продовжує	43,5	47,1
	Покинув	56,5	52,9
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м ($\bar{X} \pm \sigma$)		$245,9 \pm 46,2$	$250,0 \pm 51,8$
САТ, бали		$23,2 \pm 4,2$	$24,8 \pm 5,5$
mMRC, бали		$2,25 \pm 0,68$	$2,53 \pm 0,78$
CCQ, бали		$29,8 \pm 9,4$	$31,8 \pm 8,0$
SGRQ, бали		$58,1 \pm 15,2$	$60,1 \pm 11,3$
SF-36, бали:			
Фізична активність		$43,4 \pm 3,2$	$46,4 \pm 6,3$
Роль фізичних проблем		$35,9 \pm 4,1$	$39,2 \pm 4,0$
Фізичний біль		$77,4 \pm 5,4$	$70,2 \pm 5,0$
Загальне сприйняття здоров'я		$27,9 \pm 2,3$	$30,1 \pm 2,1$
Життєдіяльність		$32,7 \pm 4,6$	$31,7 \pm 6,2$
Соціальна активність		$45,5 \pm 5,4$	$43,1 \pm 5,0$
Роль емоційних проблем		$61,5 \pm 6,2$	$68,9 \pm 8,1$
Психічне здоров'я		$57,7 \pm 6,7$	$53,5 \pm 4,8$
Денний кашель, бали		$2,35 \pm 0,48$	$2,58 \pm 0,51$
Нічний кашель, бали		$1,20 \pm 0,79$	$0,5 \pm 0,67^*$
ОФВ ₁	л	$1,43 \pm 0,65$	$1,47 \pm 0,63$
	%	$48,9 \pm 20,4$	$48,3 \pm 18,5$
Клінічна група В, %		62,5	64,7
Клінічна група D, %		37,5	35,3

Примітка. * – різниця між показниками в групах статистично підтверджена, $p < 0,05$.

ки, які оцінювалися під час дослідження, були співставними.

Всі 33 хворих завершили 10-денний курс лікування та пройшли заключне обстеження. У першій групі хворих після курсу інгаляцій Lorde Huper спостерігалось значне поліпшення стану пацієнтів, про що свідчили вірогідне зниження величин бальної оцінки тяжкості ХОЗЛ та динаміки респіраторних симптомів за результатами опитувальників CAT (на 15,6 %), CCQ (на 13,2 %) та SGRQ (на 6,4 %) та зменшення вираженості як денного, так і нічного кашлю (табл. 2). Значної динаміки за результатами опитувальника mMRC, тесту із 6-хвилинною ходою та за показниками спірометрії не виявлено. У пацієнтів другої групи, які отримували Lorde Hual, було зафіксовано суттєві позитивні зміни за результатами опитувальників CAT (зниження на 10,8 %) та CCQ (зниження на 19,4 %), а також виявлено зменшення симптомів денного кашлю. При цьому оцінка показників опитувальників mMRC, SGRQ, вираженості симптомів нічного кашлю значущої різниці не виявила. Слід зауважити, що величини бальної оцінки нічного кашлю мали тенденцію до зниження, але вона не досягла межі вірогідності, ймовірно, через значно нижчі величини показника до лікування порівняно з першою групою. Крім того, як і при лікуванні Lorde Huper, середні значення $ОФВ_1$ практично не змінилися. Статистично значущої відмінності в кількості лейкоцитів у мокротинні не спостерігалось в обох групах (див. табл. 2). Вірогідної різ-

ниці між групами в динаміці досліджених показників не знайдено.

Переносимість курсу 10-денних небулайзерних інгаляцій Lorde Huper та Lorde Hual була задовільною. Побічні явища спостерігались у 3 хворих з першої групи (18,8 %) і у 2 — з другої (11,8 %), $p = 0,14$. Двоє пацієнтів відмічали посилення кашлю під час інгаляції 3 % розчину хлориду натрію, в кожній групі по 1 пацієнту скаржилися на появу головного болю під час процедури інгаляції, а 1 хворий, який застосовував 3 % розчин хлориду натрію в поєднанні з 0,1 % розчином гіалуронату натрію, скаржився на появу ринореї. В жодному випадку це не призвело до переривання курсу лікування чи відмови від нього. Спірометрія через 2 години після першого застосування в обох групах значущих змін показника $ОФВ_1$, який відображає ступінь бронхообструкції, не виявила, що відображено в таблиці 3. Тобто, можна зробити висновок, що у хворих ні гіпертонічний розчин, ні його комбінація з гіалуронатом натрію при їх небулайзерному застосуванні не провокували погіршення бронхообструктивного синдрому.

Обговорення. Як видно з отриманих даних, інгаляційне застосування гіпертонічного розчину хлориду натрію протягом 10 днів зменшувало вираженість симптомів захворювання, покращувало якість життя хворих на ХОЗЛ, що оцінювалося за допомогою опитувальників CAT, CCQ, SGRQ, позитивно впливало на частоту кашлю в денний та ніч-

Таблиця 2. Зміни клінічних, спірометричних та лабораторних показників у групах хворих на ХОЗЛ під впливом 10-денного курсу лікування ($\bar{X} \pm \sigma$)

Показники	Група з інгаляціями 3 % розчину хлориду натрію (n = 16)			Група з інгаляціями 3 % розчину хлориду натрію в поєднанні з 0,1 % розчином гіалуронату натрію (n = 17)			P_2	
	до лікування	після лікування	p_1	до лікування	після лікування	p_1		
Тест із 6-хвилинною ходою, м	245,9 ± 46,2	249,5 ± 78,6	0,564	250,0 ± 51,8	250,1 ± 55,9	0,775	0,658	
CAT, бали	24,8 ± 5,5	20,9 ± 4,1	0,015	23,2 ± 4,2	22,0 ± 6,5	0,002	0,094	
mMRC, бали	2,25 ± 0,68	2,13 ± 0,72	0,309	2,53 ± 0,78	2,33 ± 0,90	0,100	0,523	
CCQ, бали	29,8 ± 9,4	25,9 ± 8,8	0,004	31,8 ± 8,0	28,3 ± 8,3	0,011	0,245	
SGRQ, бали	58,1 ± 15,2	54,3 ± 14,7	0,048	60,1 ± 11,3	57,5 ± 12,6	0,056	0,780	
SF-36, бали:								
Фізична активність	43,4 ± 3,2	45,0 ± 4,1	0,121	46,4 ± 6,3	48,0 ± 5,3	0,104	0,576	
Роль фізичних проблем	35,9 ± 4,1	35,8 ± 5,2	0,546	39,2 ± 4,0	37,6 ± 5,0	0,205	0,273	
Фізичний біль	77,4 ± 5,4	80,2 ± 5,0	0,098	70,2 ± 5,0	75,4 ± 5,8	0,088	0,407	
Загальне сприйняття здоров'я	27,9 ± 2,3	30,0 ± 4,2	0,190	30,1 ± 2,1	32,1 ± 3,2	0,223	0,273	
Життєдіяльність	32,7 ± 4,6	32,0 ± 5,2	0,423	31,7 ± 6,2	33,0 ± 5,9	0,154	0,355	
Соціальна активність	45,5 ± 5,4	49,1 ± 4,1	0,084	43,1 ± 5,0	44,9 ± 6,0	0,342	0,098	
Роль емоційних проблем	61,5 ± 6,2	64,8 ± 4,1	0,201	68,9 ± 8,1	70,9 ± 7,0	0,193	0,470	
Психічне здоров'я	57,7 ± 6,7	58,8 ± 5,7	0,398	53,5 ± 4,8	56,0 ± 7,1	0,194	0,208	
Денний кашель, бали	2,35 ± 0,48	1,90 ± 0,57	0,018	2,58 ± 0,51	2,08 ± 0,67	0,002	0,198	
Нічний кашель, бали	1,20 ± 0,79	0,80 ± 0,89	0,018	0,50 ± 0,67	0,42 ± 0,67	0,382	0,463	
$ОФВ_1$	л	1,43 ± 0,65	1,54 ± 0,68	0,109	1,47 ± 0,63	1,43 ± 0,66	0,306	0,347
	%	48,9 ± 20,4	50,5 ± 21,5		48,3 ± 18,5	48,1 ± 20,1		
Кількість лейкоцитів у мокротинні, квартали	3,09 ± 0,94	3,11 ± 0,76	0,547	2,99 ± 0,98	3,03 ± 1,02	0,453	0,409	

Примітки: p_1 — статистична значущість відмінності показників до та після лікування в відповідній групі; p_2 — статистична значущість відмінності у змінах показників під впливом лікування між групами.

Таблиця 3. Зміни показника $ОФВ_1$ через 2 години після першого застосування 3 % розчину хлориду натрію та його комбінації з 0,1 % розчином гіалуронатом натрію

Досліджувана речовина		ОФВ ₁ до лікування	ОФВ ₁ після першого застосування
Група хворих з інгаляціями 3 % розчину хлориду натрію	л	1,43 ± 0,65	1,40 ± 0,98
	%	44,7 ± 19,3	43,3 ± 21,4
Група хворих з інгаляціями 3 % розчину хлориду натрію в комбінації з 0,1 % розчином гіалуронатом натрію	л	1,47 ± 0,63	1,48 ± 0,56
	%	46,6 ± 21,4	47,0 ± 19,0

Примітка. Всі зміни статистично не значущі ($p > 0,05$).

ний час, хоча це не впливало на ступінь задишки та толерантність до фізичних навантажень. Суттєвих змін показників спірометрії на фоні проведеного лікування виявлено не було. Призначення небулайзерної терапії гіпертонічним розчином хлориду натрію в поєднанні з натрієвою сіллю гіалуронової кислоти також супроводжувалося значним зменшенням симптомів ХОЗЛ, які були оцінені за допомогою опитувальників САТ та ССQ, зменшення проявів денного кашлю, але, на відміну від першої групи, не впливало на прояви кашлю в нічний час, що може бути пояснено значно меншою маніфестацією цього симптому на початку дослідження в другій групі пацієнтів. Аналогічно показникам ФЗД, показники опитувальника mMRC, тест із 6-хвилинною ходою не продемонстрували значних змін протягом лікувального періоду в обох дослідницьких групах.

Отже, інгаляційне застосування обох мукоативних засобів мало позитивний вплив на клінічний стан пацієнтів з ХОЗЛ в стабільному стані, 10-денний курс небулайзерної терапії поліпшував перебіг хвороби, зменшував ступінь вираженості симптомів. Побічні ефекти спостерігались у поодиноких хворих, минали самостійно та не призвели до припинення курсу лікування. Загалом призначене лікування переносилося задовільно і відмічене хворими посилення кашлю одразу після проведеної інгаляції не може бути оцінене як побічне явище бо це і є метою призначення експекторантів. При порівнянні відмінностей динаміки досліджуваних параметрів між групами статистичної різниці не було виявлено, імовірно, через малу вибірку хворих.

В попередніх дослідженнях було отримано неоднозначні дані. Так, в дослідженні Cole et al. у хворих на ХОЗЛ з середнім та тяжким ступенем бронхообструкції інгаляційне застосування 7 % розчину хлориду натрію було безпечним і добре переносилося пацієнтами [11]. Дослідження, в яких вивчали тривалий вплив інгаляційного застосування 7 % гіпертонічного розчину натрію хлориду у хворих на муковісцидоз, продемонстрували позитивні зміни у спірометричних показниках (підвищення $ОФВ_1$ та ФЖЕЛ) та зменшення кількості загострень, підвищення рівня антиоксидантів у рідині бронхоальвеолярного лаважу, зниження концентрації IL-8 в

мокротинні [13, 16, 27]. Як висловились Elkins та Вуе, «гіпертонічний розчин хлориду натрію широко застосовується як недорога терапія для більшості хворих на муковісцидоз» [26] та має величезне значення для пацієнтів з непереносимістю дорназиальфа [32]. Інгаляції з гіпертонічним розчином хлориду натрію протягом 12 тижнів у хворих дорослого віку з первинною циліарною дискінезією привело до покращення якості життя, а також незначного зменшення вираженості болю у грудній клітці [25]. Однак в одному з досліджень виявлено, що побічна реакція на гіпертонічний розчин хлориду натрію є поширеною у пацієнтів із ХОЗЛ та включає бронхоспазм та гіперінфляцію легень і може бути опосередкована, принаймні частково, шляхом активації тучних клітин [29].

Для покращення переносимості інгаляційного застосування гіпертонічного розчину хлориду натрію та в подальшому підвищення комплаєнсу додатково використовують гіалуронову кислоту, яка зменшує бронхоконстрикторні властивості препарату, що було продемонстровано на вибірці хворих з муковісцидозом, які отримували 7 % розчин хлориду натрію [14]. В дослідженні Л. Д. Тодоріко [3] також було отримано позитивні результати впливу інгаляційного застосування 7 % гіпертонічного розчину хлориду натрію в комбінації з гіалуроновою кислотою у хворих із загостренням ХОЗЛ у вигляді поліпшення функціональних параметрів, зменшення застосування системних глюкокортикоїдів, скорочення тривалості загострення та стаціонарного лікування, а також потреби в інгаляції сальбутамолу. Варто зауважити, що пряме порівняння результатів цього дослідження з отриманими нами даними не може бути коректним з кількох причин: в роботі Л. Д. Тодоріко брали участь хворі на ХОЗЛ під час загострення; інгаляції комбінації гіпертонічного розчину хлориду натрію з гіалуроновою кислотою застосовувались один раз на день «як ранкова санація бронхів на піці кашлю з відхаркуванням» протягом 1 місяця, тоді як наші пацієнти отримували інгаляції 2 рази на день протягом 10 днів в фазі ремісії захворювання; ми застосовували 3 %, а не 7 % розчин хлориду натрію.

Отже, отримані нами позитивні результати впливу інгаляцій 3 % розчину хлориду натрію та його комбінації з гіалуронатом натрію на перебіг ХОЗЛ у хворих поза загостренням захворювання не протирічать даним проведених раніше досліджень, хоча відмінності у дизайні не дозволяють зробити коректні порівняння. Хоча нами спостерігалася тенденція до кращої переносимості лікування комбінацією гіпертонічного розчину хлориду натрію з гіалуронатом натрію порівняно з монотерапією гіпертонічним сольовим розчином, однак статистично значущої різниці в параметрах переносимості між двома групами не виявлено, що може бути обумовлено малою вибіркою хворих і, відповідно, незначною кількістю хворих, що взагалі мали побічні ефекти від небулайзерної терапії експекторантами, а

також застосуванням 3 %, а не 7 % (як у попередніх роботах) розчину хлориду натрію.

Висновки

У хворих на ХОЗЛ поза загостренням інгаляційне застосування 3 % гіпертонічного розчину хлориду натрію самостійно або в комбінації з 0,1 % розчином гіалуронату натрію протягом 10 днів має схо-

жий достовірний позитивний вплив на основні клінічні прояви захворювання, оцінені за допомогою валідизованих опитувальників тяжкості ХОЗЛ, а також на вираженість денного кашлю.

Небулайзерна терапія зазначеними гіпертонічними розчинами має прийнятний ступінь безпеки і не здійснює негативного впливу на бронхіальну прохідність.

EFFICACY AND SAFETY OF INHALATION OF HYPERTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION AND ITS COMBINATION WITH HYALURONIC ACID IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O. B. Iaremenko¹, N. M. Kuzmenko¹, D. V. Dobrianskiy¹, R. I. Ilnytskyi¹, G. L. Gumeniuk^{2, 3}, P. F. Dudka¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Shupik National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a serious socio-economic problem and currently occupies one of the leading morbidity and mortality rates in the world. Some patients have complaints of chronic productive cough on the background of regular use of basic inhalation therapy. Mucoactive drugs should be prescribed for this category of patients. The *aim* of the study was to evaluate the efficacy and safety of inhaled hypertonic sodium chloride solution and its combination with hyaluronic acid in patients with stable COPD. *Object and methods of study.* There were included 33 patients aged 40 to 80 years with a diagnosis of COPD and a disease duration longer than 12 months. They had complaints of cough with viscous sputum despite standard inhalation therapy in the same dose for at least the last 4 weeks. *Results and discussion.* After a course of inhalation of 3 % sodium chloride solution the patients showed a significant improvement, evidenced by a reliable decrease in the score of the severity of COPD and the dynamics of respiratory symptoms according to the CAT (by 15.6 %), CCQ (by 13.2 %) and SGRO (by 6.4 %) questionnaires and a decrease in the severity of day and night cough. In patients receiving 3 % sodium chloride solution in combination with 0.1 % sodium hyaluronate solution, significant positive changes were recorded in the CAT (decrease by 10.8 %) and CCQ (decrease by 19.4 %) questionnaires, and there was also a reduction in the symptoms of daytime cough. *Conclusions.* In patients with stable COPD inhalation of 3 % sodium chloride solution alone or in combination with 0.1 % sodium hyaluronate solution for 10 days has a similar positive effect on the manifestations of the disease assessed by validated COPD severity questionnaires, as well as on the severity of daytime cough. Nebulizer therapy with these hypertonic solutions has an acceptable degree of safety and does not adversely affect bronchial patency.

Key words. COPD, nebulizer therapy, hypertonic sodium chloride solution, sodium hyaluronate.

O. B. Iaremenko,
Head of the Department of Internal Medicine № 3
Bogomolets National Medical University
26, P. Zaporozhets str., Kyiv, Ukraine, 02125,
Kyiv City Clinical Hospital № 3.
tel.: (044) 540-96-91,
e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com
Asthma and Allergy, 2021, 1, P. 23-31.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА ХЛОРИДА НАТРИЯ И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

О. Б. Яременко¹, Н. М. Кузьменко¹, Д. В. Добрянский¹, Р. И. Ильницький¹, Г. Л. Гуменюк^{2,3}, П. Ф. Дудка¹

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

²Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины, Киев, Украина

³Национальный университет здравоохранения Украины им. П. Л. Шупика, Киев, Украина

Резюме. Введение. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является серьезной социально-экономической проблемой и сегодня занимает одно из ведущих мест среди заболеваемости и смертности в мире. У части пациентов на фоне регулярного применения базисной ингаляционной терапии остаются жалобы на хронический продуктивный кашель. Этой категории пациентов целесообразно дополнительное назначение мукоактивных препаратов. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность ингаляционного применения 3 % раствора хлорида натрия и его комбинации с гиалуроновой кислотой у больных ХОЗЛ вне обострения. Объект и методы исследования. Были включены 33 больных в возрасте от 40 до 79 лет с установленным диагнозом ХОЗЛ и длительностью заболевания ≥ 12 месяцев, жалобами на кашель с выделением вязкой мокроты, несмотря на стандартную ингаляционную терапию в неизменном режиме в течение как минимум последних 4 недель. Результаты и их обсуждение. После курса ингаляций 3 % раствора хлорида натрия наблюдалось значительное улучшение состояния пациентов, о чем свидетельствовали достоверное снижение величин балльной оценки тяжести ХОЗЛ и динамики респираторных симптомов по результатам опросников САТ (на 15,6 %), ССQ (на 13,2 %) и SGRO (на 6,4 %) и уменьшение выраженности как дневного, так и ночного кашля. У пациентов, получавших 3 % раствор хлорида натрия в сочетании с 0,1 % раствором гиалуроната натрия, были зафиксированы существенные положительные изменения по результатам опросников САТ (снижение на 10,8 %) и ССQ (снижение на 19,4 %), а также выявлено уменьшение симптомов дневного кашля. Выводы. У больных ХОЗЛ в стадии вне обострения ингаляционное применение 3 % раствора хлорида натрия самостоятельно или в комбинации с 0,1 % раствором гиалуроната натрия в течение 10 дней имеет схожее положительное влияние на клинические проявления заболевания, оцененных с помощью валидированных опросников тяжести ХОЗЛ, а также выраженности дневного кашля. Небулайзерная терапия указанными гипертоническими растворами имеет приемлемую степень безопасности и не оказывает негативного влияния на бронхиальную проходимость.

Ключевые слова: ХОЗЛ, небулайзерная терапия, гипертонический раствор натрия хлорида, гиалуронат натрия.

О. Б. Яременко,
д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой
внутренней медицины № 3,
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца
02125, г. Киев, ул. П. Запорожца, 26,
Киевская городская клиническая больница № 3,
Тел: (044) 540-96-91,
Эл. адрес: o.b.iaremenko@gmail.com
Астма и Аллергия, 2021, № 1, С. 23-31.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова ІВ, Ілюк ІА, Лещенко СІ, та ін. Сухий кашель: сучасний підхід до лікування. Астма та алергія. 2018;1:20-26.
2. Игнатова ГЛ, Антонов ВН. Новые возможности ингаляционной терапии при воспалительных заболеваниях респираторной системы. Терапевтический архив. 2017;8. doi.org/10.17116/terarkh2017898110-112.
3. Тодоріко ЛД. Оцінка впливу та переносимості інгаляційного введення гіпертонічного 7 % натрію хлориду з гіалуроновою кислотою при хронічному обструктивному захворюванні легень. Infusion & Chemotherapy. 2020;2:34-43. DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43.
4. Яшина ЛО, Гуменюк МІ, Ігнат'єва ВІ, та ін. Особливості етіології та патогенезу остеопорозу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Астма та алергія. 2013;2:35-41.
5. Allegra L, Patrona SD, Petrigni G. Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases. Handb Exp Pharmacol. 2012;207:385-401. doi: 10.1007/978-3-642-23056-1_17.
6. Allegra L, Petrigni G. Aerosolised hyaluronic acid prevents exercise-induced bronchoconstriction, suggesting novel hypotheses on the correction of matrix

REFERENCES

1. Baranova IV, Ilyuk IA, Leshchenko SI, et al. Sukhyy kashel: suchasnyy pidkhd do likuvannya (Dry cough: a modern approach to treatment). Asthma and allergy. 2018;1:20-26.
2. Yhnatova HL, Antonov VN. Novye vozmozhnosti ynhalyatsyonnoy terapiyy pry vospalytelnykh zabolevaniyakh respyratornoy systemy (New possibilities of inhalation therapy for inflammatory diseases of the respiratory system). Terapevticheskyy arkhiv. 2017;8. doi.org/10.17116/terarkh2017898110-112.
3. Todoriko LD. Otsinka vplyvu ta perenosymosti inhalyatsiynoho vvedennya hipertonichnoho 7 % natriyu khlorydu z hialuronovoyu kyslotoyu pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni lehen (Evaluation of the effect and tolerability of inhalation of hypertonic 7% sodium chloride with hyaluronic acid in chronic obstructive pulmonary disease). Infusion & Chemotherapy. 2020;2:34-43. DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-34-43.
4. Yashyna LO, Gumeniuk MI, Ihnatyeva VI, et al. Osoblyvosti etiolohiyi ta patohenezu osteoporozu u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen (Features of etiology and pathogenesis of osteoporosis in patients with

- defects in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19(3):166–71. doi: 10.1016/j.pupt.2005.03.00.
7. Balsamo R, et al. Mucoactive drugs. *European Respiratory Review.* 2010;19:127–133. DOI: 10.1183/09059180.00003510.
 8. 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):870–8. doi: 10.1007/s12325-010-0076-8.
 9. Carro LM, et al. Nebulized hypertonic saline in noncystic fibrosis bronchiectasis: a comprehensive review. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466619866102. doi: 10.1177/1753466619866102.
 10. Celli B, Tetzlaff K, Criner, et al. The 6–Minute–Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(12):1483–1493. 10.1164/rccm.201508-1653OC.
 11. Cole E, et al. Inhaled 7% Hypertonic Saline Is Safe to Administer in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. C49. COPD: TREATMENT. 2017;A5714–A5714.
 12. Elkins MR, Bye P. Mechanisms and applications of hypertonic saline. *J R Soc Med.* 2011;104(Suppl 1):S2–S5.
 13. Elkins MR, et al. A Controlled Trial of Long–Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis. *Engl J Med.* 2006;354:229–240. DOI: 10.1056/NEJMoa043900.
 14. Furnari ML. 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. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* 2012;6(6). DOI: 10.1177/1753465812458984.
 15. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0_FINAL-WMV.pdf (last accessed 04.01.2021).
 16. Gould NS, et al. Hypertonic saline increases lung epithelial lining fluid glutathione and thiocyanate: two protective CFTR–dependent thiols against oxidative injury. *Respir Res.* 2010;11(1):119.
 17. Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPD assessment test: a systematic review. *Eur Respir J.* 2014;44(4):873–884. <https://doi.org/10.1183/09031936.00025214>.
 18. Hoi Nam Tse, et al. High–Dose N–Acetylcysteine in Stable COPD / The 1–Year, Double–Blind, Randomized, Placebo–Controlled HIACE Study. *Chest.* 2013;144(1):106–118.
 19. Kon S, Dilaver D, Mittal M, et al. The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and minimal clinically important difference. *Thorax.* 2014;69:793–798. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204119>.
 20. Moore VC. Spirometry: step by step. *Breathe.* 2012;8:232–240. <https://doi.org/10.1183/20734735.0021711>.
 21. Morishita–Katsu M, Nishimura K. The COPD assessment test and St George’s Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1543–1551. DOI: 10.2147/COPD.S104947.
 22. Müllerova H, Gelhorn H, Wilson H, et al. St George’s Respiratory Questionnaire Score Predicts Outcomes in Patients with COPD: Analysis of Individual Patient Data in the COPD Biomarkers Qualification Consortium Database. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2017;4(2):141–149. 10.15326/jcopdf.4.2.2017.0131.
 23. Munari AB, et al. Modified Medical Research Council Dyspnea Scale in GOLD Classification Better Reflects Physical Activities of Daily Living. *Respir Care.* 2018;63(1):77–85. doi: 10.4187/respcare.05636.
 24. López, Chocrón I, et al. Nebulized hyaluronic acid improves tolerability of hypertonic saline solution after lung resection. *European Journal of Anaesthesiology (EJA).* 2014;31:87.
 25. Paff T, et al. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49:1601770. DOI: 10.1183/13993003.01770-2016
 26. Reeves EP, et al. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis: Reviewing the potential evidence for modulation of neutrophil signalling and function. *World J Crit Care Med.* 2015;4(3):179–191.
 27. Reeves EP, et al. Nebulized hypertonic saline decreases IL–8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2011;183(11):1517–1523. DOI: 10.1164/rccm.201101-0072oc.
 28. Soyüğüit S, Erk M, Güler N, Kilinç G. The value of SF–36 questionnaire for the measurement of life quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks.* 2006;54(3):259–266.
 29. Taube C, et al. Airway Response to Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1810–1815. DOI: 10.1164/rccm.2104024.
 30. Turino GM, et al. The Therapeutic Potential of Hyaluronan in COPD. *Chest.* 2018;153(4):792–798. doi: 10.1016/j.chest.2017.12.01.
 - chronic obstructive pulmonary disease). *Asthma and allergy.* 2013;2:35–41.
 5. Allegra L, Patrona SD, Petrigli G. Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;207:385–401. doi: 10.1007/978-3-642-23056-1_17.
 6. Allegra L, Petrigli G. Aerosolised hyaluronic acid prevents exercise–induced bronchoconstriction, suggesting novel hypotheses on the correction of matrix defects in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19(3):166–71. doi: 10.1016/j.pupt.2005.03.00.
 7. Balsamo R, et al. Mucoactive drugs. *European Respiratory Review.* 2010;19:127–133. DOI: 10.1183/09059180.00003510.
 8. 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):870–8. doi: 10.1007/s12325-010-0076-8.
 9. Carro LM, et al. Nebulized hypertonic saline in noncystic fibrosis bronchiectasis: a comprehensive review. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466619866102. doi: 10.1177/1753466619866102.
 10. Celli B, Tetzlaff K, Criner, et al. The 6–Minute–Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(12):1483–1493. 10.1164/rccm.201508-1653OC.
 11. Cole E, et al. Inhaled 7% Hypertonic Saline Is Safe to Administer in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. C49. COPD: TREATMENT. 2017;A5714–A5714.
 12. Elkins MR, Bye P. Mechanisms and applications of hypertonic saline. *J R Soc Med.* 2011;104(Suppl 1):S2–S5.
 13. Elkins MR, et al. A Controlled Trial of Long–Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis. *Engl J Med.* 2006;354:229–240. DOI: 10.1056/NEJMoa043900.
 14. Furnari ML. 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. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* 2012;6(6). DOI: 10.1177/1753465812458984.
 15. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0_FINAL-WMV.pdf (last accessed 04.01.2021).
 16. Gould NS, et al. Hypertonic saline increases lung epithelial lining fluid glutathione and thiocyanate: two protective CFTR–dependent thiols against oxidative injury. *Respir Res.* 2010;11(1):119.
 17. Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPD assessment test: a systematic review. *Eur Respir J.* 2014;44(4):873–884. <https://doi.org/10.1183/09031936.00025214>.
 18. Hoi Nam Tse, et al. High–Dose N–Acetylcysteine in Stable COPD / The 1–Year, Double–Blind, Randomized, Placebo–Controlled HIACE Study. *Chest.* 2013;144(1):106–118.
 19. Kon S, Dilaver D, Mittal M, et al. The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and minimal clinically important difference. *Thorax.* 2014;69:793–798. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204119>.
 20. Moore VC. Spirometry: step by step. *Breathe.* 2012;8:232–240. <https://doi.org/10.1183/20734735.0021711>.
 21. Morishita–Katsu M, Nishimura K. The COPD assessment test and St George’s Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1543–1551. DOI: 10.2147/COPD.S104947.
 22. Müllerova H, Gelhorn H, Wilson H, et al. St George’s Respiratory Questionnaire Score Predicts Outcomes in Patients with COPD: Analysis of Individual Patient Data in the COPD Biomarkers Qualification Consortium Database. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2017;4(2):141–149. 10.15326/jcopdf.4.2.2017.0131.
 23. Munari AB, et al. Modified Medical Research Council Dyspnea Scale in GOLD Classification Better Reflects Physical Activities of Daily Living. *Respir Care.* 2018;63(1):77–85. doi: 10.4187/respcare.05636.
 24. López, Chocrón I, et al. Nebulized hyaluronic acid improves tolerability of hypertonic saline solution after lung resection. *European Journal of Anaesthesiology (EJA).* 2014;31:87.
 25. Paff T, et al. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49:1601770. DOI: 10.1183/13993003.01770-2016
 26. Reeves EP, et al. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis: Reviewing the potential evidence for modulation of neutrophil signalling and function. *World J Crit Care Med.* 2015;4(3):179–191.
 27. Reeves EP, et al. Nebulized hypertonic saline decreases IL–8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2011;183(11):1517–1523. DOI: 10.1164/rccm.201101-0072oc.
 28. Soyüğüit S, Erk M, Güler N, Kilinç G. The value of SF–36 questionnaire for the measurement of life quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks.* 2006;54(3):259–266.
 29. Taube C, et al. Airway Response to Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1810–1815. DOI: 10.1164/rccm.2104024.
 30. Turino GM, et al. The Therapeutic Potential of Hyaluronan in COPD. *Chest.* 2018;153(4):792–798. doi: 10.1016/j.chest.2017.12.01.

31. Turino GM, Cantor JO. Hyaluronan in Respiratory Injury and Repair. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1169–75. doi: 10.1164/rccm.200205–449PP.
32. Warkcorresponding P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(9):CD001506.
33. Yongchun Shen, et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:399–407. doi:10.2147/COPD.S144312.
29. Taube C, et al. Airway Response to Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1810–1815. DOI: 10.1164/rccm.2104024.
30. Turino GM, et al. The Therapeutic Potential of Hyaluronan in COPD. *Chest.* 2018;153(4):792–798. doi: 10.1016/j.chest.2017.12.01.
31. Turino GM, Cantor J.O. Hyaluronan in Respiratory Injury and Repair. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1169–75. doi: 10.1164/rccm.200205–449PP.
32. Warkcorresponding P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(9):CD001506.
33. Yongchun Shen, et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:399–407. doi:10.2147/COPD.S144312.

Надійшла до редакції: 13.12.2020 р.

Прийнято до друку: 14.01.2021 р.

О. Б. Яременко

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

Н. М. Кузьменко

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0001-5894-0968>

Д. В. Добрянський

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-9513-9966>

Р. І. Ільницький

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0003-0264-4814>

Г. Л. Гуменюк

ORCID iD

<http://orcid.org/0000-0001-8160-7856>

П. Ф. Дудка

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-4987-4994>