

Гипертонический раствор в терапии больных муковисцидозом в Российской Федерации

Е.И. Кондратьева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

В.Д. Шерман^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>, tovika@yandex.ru

В.В. Шадрина³, <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>, verashadrina@mail.ru

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1

³ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Резюме

Введение. Муколитическая терапия является базисной в лечении пациентов с муковисцидозом. В настоящее время гипертонический раствор (ГР) NaCl рекомендован для лечения больных муковисцидозом.

Цель исследования. Изучение опыта применения ГР для ингаляций при терапии муковисцидоза в Российской Федерации.

Материал и методы. Для оценки частоты применения ГР использовали данные национальных регистров за 2011–2019 гг. Фармакоэкономический анализ медицинских изделий ГР 7%-ный NaCl + 0,1%-ный гиалуроната натрия, представленных на российском рынке, проводили согласно оценке затрат на курс терапии исходя из стоимости с сайта Единой информационной системы в сфере закупок.

Результаты. С 2011 по 2019 г. наблюдается увеличение количества пациентов, получающих ингаляции гипертонического раствора: 2011 г. – у 8,7% пациентов с муковисцидозом, к 2019 г. – у 71,5% пациентов. В 25 регионах РФ ГР применяли более чем у 80% больных. Анализ стоимости средств медицинского назначения российского производства, содержащих 7%-ный ГР и 0,1%-ный раствор гиалуроната натрия, и средства с аналогичным составом зарубежного производителя показал, что стоимость средства российского производства на год терапии была ниже средства зарубежного производства в 2,15 раза. Что касается лекарственного средства маннитол, то годовая стоимость терапии препаратом зарубежного производства превышает стоимость средства российского производства в 8,1 раза.

Выводы. Отечественная клиническая практика лечения пациентов с муковисцидозом накопила положительный опыт применения ГР в ингаляциях, применение которого значительно возросло с 2011 г. Изделия медицинского назначения 3 и 7%-ного ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия назначаются с момента установления диагноза и имеют преимущества перед ГР аптечного производства по переносимости и удобству применения. Использование средства медицинского назначения 7%-ного ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия определяется в основном финансовой доступностью.

Ключевые слова: муковисцидоз, муколитическая терапия, гипертонический раствор, гиалуронат натрия, фармакоэкономический анализ

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Шадрина В.В. Гипертонический раствор в терапии больных муковисцидозом в Российской Федерации. *Медицинский совет.* 2021;(16):156–165. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-156-165>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypertonic saline in the treatment of patients with cystic fibrosis in Russian Federation

Elena I. Kondatyeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

Victoria D. Sherman^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>, tovika@yandex.ru

Vera V. Shadrina³, <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>, verashadrina@mail.ru

¹ Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia

² Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia

³ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

Abstract

Introduction. Mucolytic therapy is basic in the treatment of patients with cystic fibrosis (CF). Currently, inhalation of hypertonic saline (HS) of NaCl is recommended for the treatment of CF patients.

The aim of the study was to investigate the experience of the use of HS NaCl for inhalations CF patients in the Russian Federation.

Material and methods. To estimate the use of HS NaCl, data of national registers for 2011–2019 were used. Pharmacoeconomic analysis of "HS 7% NaCl + 0.1% sodium hyaluronate", presented in the Russian market, carried out according to the cost estimate for the course of therapy based on the cost from the site of the unified information system in the sphere of procurement.

Results. From 2011 to 2019, an increase in the number of patients receiving the inhalation of a HS is observed. 2011 – 8.7% of patients with CF, by 2019 – in 71.5% of CF patients. In 25 regions of the Russian Federation more than 80% of CF patients used HS NaCl. The cost analysis of Russian-made medicinal products for human use containing 7% HS and 0.1% sodium hyaluro-

nate solution, and foreign-made products of similar composition showed that the annual cost of therapy with Russian-made products was 2.15 times lower than that with the foreign-made products. As for the medicinal product mannitol, the annual cost of therapy with a foreign-made product is 8.1 times higher than the cost of a Russian-made product.

Conclusions. The clinical practice of treating patients with CF has accumulated positive use of HS in inhalations, the use of which has increased significantly since 2011. Medical products 3 and 7% HS with a 0.1% solution of sodium hyaluronate are prescribed from the moment of diagnosis and have advantages over the HS pharmacy production over portability and ease of use. The use of the “7% HS with a 0.1% solution of sodium hyaluronate” is mainly determined by the financial accessibility.

Keywords: cystic fibrosis, mucolytic therapy, hypertonic solution, sodium hyaluronate, pharmacoeconomic analysis, hypertonic saline, sodium hyaluronate

For citation: Kondatyeva E.I., Sherman V.D., Shadrina V.V. Hypertonic saline in the treatment of patients with cystic fibrosis in Russian Federation. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):156–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-156-165>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, — распространенное наследственное моногенное с аутосомнорецессивным типом передачи заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* трансмембранного регулятора проводимости, связанного с развитием муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator — *CFTR*). Ген *CFTR* расположен на длинном плече хромосомы 7 в области q31, имеет протяженность около 250 т.п.н. и включает в себя 27 экзонов. Ген *CFTR* регулирует синтез, сохранение структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости ионов хлора (белок CFTR). Нарушение функции белка CFTR приводит к снижению пассажа ионов хлора через мембраны клеток, а также в связи с этим к нарушению пассажа ионов натрия, бикарбонатионов, воды. Происходят дегидратация апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости всех секретов. Выработка густого вязкого секрета в дыхательных путях приводит к нарушению дренирования бронхиального дерева и создает благоприятные условия для развития патогенной флоры. В результате хронического воспаления, максимально выраженного в дистальных отделах бронхиального дерева, изменяется геометрия бронхов, что приводит к развитию бронхообструктивного синдрома и бронхоэктазов. Рецидивирующие респираторные обострения формируют порочный круг, включающий вирусно-бактериальные инфекции, хроническое воспаление и обструкцию дыхательных путей. При этом отмечается избыточное накопление ДНК в дыхательных путях за счет ядер распадающихся полиморфноядерных нейтрофилов, которые скапливаются в респираторном тракте в ответ на хроническую бактериальную инфекцию, вызванную чаще всего золотистым стафилококком и синегнойной палочкой.

Таким образом, повышение вязкости бронхиального секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического бронхолегочного воспалительного процесса у больных МВ.

Муколитическая терапия является базисной в лечении пациентов с МВ [1]. Мукоактивные препараты делят на две группы: истинные муколитики (дорназа альфа, N-ацетилцистеин и амброксол гидрохлорид) и регидра-

танты или гиперосмолитики. Первая группа препаратов способствует нормализации вязкоэластических свойств бронхиального секрета за счет разных механизмов. Дезоксирибонуклеаза человека (ДНaza) проявляет муколитические свойства за счет расщепления ДНК на более мелкие фрагменты, что способствует более эффективно-му очищению дыхательных путей.

Муколитический препарат дорназа альфа (Pulmozyme®) является первым лекарственным препаратом, разработанным специально для лечения МВ [2].

Что касается N-ацетилцистеина, то основной точкой его приложения в современных международных рекомендациях является профилактика ототоксичности аминогликозидных антибактериальных препаратов, которой удается добиться в 80% случаев на фоне применения ацетилцистеина. Кроме того, исследуются его антиоксидантные свойства [2].

Амброксол гидрохлорид имеет низкую доказательную базу при МВ [3].

К группе регидрантов или гиперосмолитиков относятся гипертонический раствор хлорида натрия и ингаляционный маннитол. Механизм действия обоих молекул связан с осмотическим эффектом, привлечением воды в бронхиальный секрет, что способствует его разжижению.

Исследования в Австралии и Университете Северной Каролины показали, что ингаляции гипертонического раствора улучшают мукоцилиарный клиренс и повышают функцию легких при МВ. Исследователи обнаружили, что у пациентов, которым назначали гипертонический раствор (ГР) в ингаляциях, было меньше легочных обострений, чем в группе, получавшей 0,9%-ный раствор натрия хлорида. Результаты исследования, опубликованные в 2006 г. M. Elkins et al., продемонстрировали существенную разницу абсолютных показателей функции внешнего дыхания (форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФV₁)) [4]. Это исследование представило первые доказательства долгосрочной эффективности ГР и заметного влияния на количество обострений. Аналогичным образом в исследовании, проведенном S. Donaldson et al., пациенты, получавшие ингаляции 7% ГР четыре раза в день в течение 14 дней в комбинации с амироридом (ингибитор ENaC)

или в монотерапии, продемонстрировали улучшение мукоцилиарного клиренса и ОФВ₁ при применении ГР отдельно, а не в комбинации с амилоридом [5].

Наблюдательные исследования у детей раннего возраста продемонстрировали раннее начало и прогрессирование бронхолегочной патологии при МВ, несмотря на терапию заболевания и наблюдение пациентов с помощью мультидисциплинарных команд, в соответствии с принятыми международными стандартами. Показано, что бронхиальная обструкция, наличие «воздушных ловушек», утолщение стенок бронхов, нейтрофильное воспаление присутствуют у детей первых месяцев жизни, а необратимые изменения, такие как бронхоэктазы, выявляются у более чем 30% детей старше трех лет [6].

Ранняя диагностика муковисцидоза с помощью скрининга новорожденных позволяет как можно раньше начинать терапию заболевания, создает т. н. окно возможностей, когда с помощью наиболее эффективных терапевтических подходов можно отсрочить развитие необратимых изменений и осложнений. В основном это касается профилактики бронхиальной обструкции. В связи с этим особый интерес специалистов по МВ во всем мире вызвали результаты рандомизированного клинического исследования PRESIS, в котором приняло участие 42 ребенка первых месяцев жизни, получавших ингаляции 6%-ным ГР NaCl ($n = 21$) или 0,9%-ным физиологическим раствором ($n = 21$) в течение 52 нед. Исследователи пришли к выводу, что профилактическое назначение ингаляций ГР NaCl с первых месяцев жизни было безопасным, хорошо переносилось и приводило к улучшению показателей индекса легочного клиренса и увеличению массы тела детей [7]. Ранее безопасность и переносимость ингаляционных гипертонических растворов 3 и 7% были продемонстрированы у детей с МВ 4–7 и 17 лет [8].

В настоящее время ГР хлорида натрия широко применяется для лечения больных МВ, входит в состав базисной терапии заболевания, наряду с дорназой альфа, не только благодаря влиянию на реологические свойства мокроты, но и из-за своего противовоспалительного эффекта [9–11].

В РФ с 2011 г. накоплен значительный опыт применения ГР NaCl (3–7%) наряду с дорназой альфа в муколитической терапии МВ [12]. При этом необходимо отметить, что широкое применение ГР российскими пациентами с МВ ограничивается из-за плохой переносимости ингаляций у 8–30%, несмотря на использование бронхолитиков, а также отсутствия в РФ готовых стерильных форм ГР. В связи с этим в нашей стране получило значительное распространение ингаляционное применение 7%-ного ГР NaCl в комплексе с 0,1%-ным гиалуронатом натрия по 5 мл 2 раза в день. Добавление гиалуроната натрия повышает переносимость ингаляций ГР NaCl, снижает потребность в бронхолитиках, повышая, таким образом, комфортность терапии и комплаентность пациентов [13–16]. В настоящее время ГР совместно с гиалуроновой кислотой включен в клинические рекомендации для терапии МВ как за рубежом, так и в РФ [1, 3].

Маннитол, как и ГР NaCl, применяют в качестве муколитической терапии быстрого действия в комплексе

с ингаляциями дорназы альфа. D-маннитол является изомером D-сорбитола, он не гигроскопичен, стабилен и обладает приятным сладковатым вкусом. Размер частиц D-маннитола 3 микрона – оптимально для распределения в дыхательных путях. Действие маннитола основано на регидратации обедненного слоя поверхностной жидкости в дыхательных путях; снижении вязкости слизи; изменении поверхностных свойств слизи; повышении частоты биения ресничек; повышении эффективности кашля [16–20]. В совокупности это дает улучшение мукоцилиарного клиренса. Назначению маннитола для ингаляции обязательно должно предшествовать проведение теста на его переносимость. Маннитол в наибольшей степени востребован у подростков и взрослых в связи с тем, что ингаляция сухого вещества занимает меньше времени, чем ингаляция раствора, и не требует подготовки и обработки небулайзера. В то же время стоимость препарата маннитол значительно выше, чем ГР, что ограничивает его применение.

В настоящее время российские специалисты рекомендуют всем пациентам с МВ (за исключением имеющих медицинские противопоказания) проведение активной муколитической терапии с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации [2, 16, 17, 21]. При этом выбор лекарственных средств определяется индивидуально. Все способы разжижения мокроты в обязательном порядке должны сочетаться с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии. Для повышения эффективности кинезитерапии, особенно при наличии бронхообструкции, – обязательно проведение ингаляции бронхолитиков перед ингаляциями муколитиков.

Несмотря на то что наибольшим муколитическим эффектом обладает 7%-ный ГР NaCl, в клинической практике в ряде случаев применяется 3%-ный ГР NaCl с гиалуроновой кислотой, особенно у детей младшего возраста, не переносящих ингаляции более высокой концентрации или в качестве переходного этапа терапии. Первая ингаляция муколитического препарата проводится согласно клиническим рекомендациям в присутствии врача [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение опыта применения гипертонического раствора для ингаляций при терапии муковисцидоза в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Использовали данные национальных регистров за 2011–2019 гг.¹ для оценки частоты применения ГР [22–26].

Фармакоэкономический анализ медицинских изделий для ингаляций гипертонический раствор 7%-ного натрия хлорида + 0,1%-ный гиалуронат натрия, представленных на российском рынке, проводили согласно оценке затрат на курс фармакотерапии:

1) исходя из стоимости, указанной на сайте Единой информационной системы в сфере закупок² в связи

¹ Сайт общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом». Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/mukovistsidov-v-rossii.html>.

² Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок. Режим доступа: <https://zakupki.gov.ru>; поиск коммерческих и государственных закупок по 44-ФЗ и 223-ФЗ. Режим доступа: <https://zakupki.kontur.ru>, (дата обращения 09.07.2021).

с отсутствием данного медицинского изделия в базе Государственного реестра лекарственных средств³;
2) оценке потребности согласно:

- инструкции по применению медицинских изделий для ингаляций Ингасалин («Гротекс» ООО, Россия) и Гианеб («Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия),
- инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бронхитол-Фармаксис («Фармаксис Лтд», Австралия),
- нормативной документации, отражающей современное экспертное мнение с учетом международных и отечественных исследований:

- национальному консенсусу «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2-е изд.) 2019 г. [27],
- клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» 2021 г. [1].

Использовали также истории болезни и амбулаторные карты отделения МВ Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области за 2018–2021 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным Национальных регистров больных МВ Российской Федерации с 2011 по 2018 г., с каждым годом наблюдается увеличение количества пациентов, получающих ингаляции гипертонического раствора (рис. 1).

В 2011 г. ГР применяли в базисной муколитической терапии у 8,7% пациентов с МВ, к 2019 г. – у 71,5%.

Согласно данным регистра 2019 г., у детей с МВ в разных возрастных группах ингаляции ГР применяли значительно чаще, чем у взрослых (рис. 2).

Низкий процент применения ингаляций ГР у взрослых пациентов (54,1%) мог быть связан с большей распространенностью пациентов с «мягкими» генотипами среди

взрослых больных [21], недостаточным количеством центров МВ для взрослых пациентов [28] и/или ухудшением переносимости муколитической терапии с возрастом пациентов, на что указывает более редкое применение и других муколитических препаратов после 18 лет (рис. 2).

Следует отметить, что приготовленные в аптеках гипертонические растворы хлорида натрия имеют срок хранения 10 дней, а средства фабричного производства – 3 года. Все виды ГР зарегистрированы в РФ в качестве средств медицинского назначения и имеют достаточно высокую стоимость, что негативно отражается на комплаентности пациентов.

Применение ГР в РФ значительно различается по регионам (табл. 1).

Был проведен анализ стоимости терапии пациентов с МВ средствами медицинского назначения гипертонический раствор 7%-ного натрия хлорида с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия, представленными на российском рынке, и препаратом маннитол (табл. 2).

Анализ стоимости средств медицинского назначения, содержащих 7%-ный ГР и 0,1%-ный раствор гиалуроната натрия Ингасалин (Гротекс ООО, Россия), и средства с аналогичным составом Гианеб («Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия) показал, что стоимость средства Ингасалин на год терапии была ниже цены Гианеба в 2,15 раза. Что касается лекарственного средства маннитол, то годовая стоимость терапии препаратом Бронхитол-Фармаксис превышает стоимость средства Ингасалин в 8,1 раза.

Приводим опыт применения 3 и 7%-ного ГР и 0,1%-ного раствора гиалуроната натрия в комплексной терапии детей с МВ.

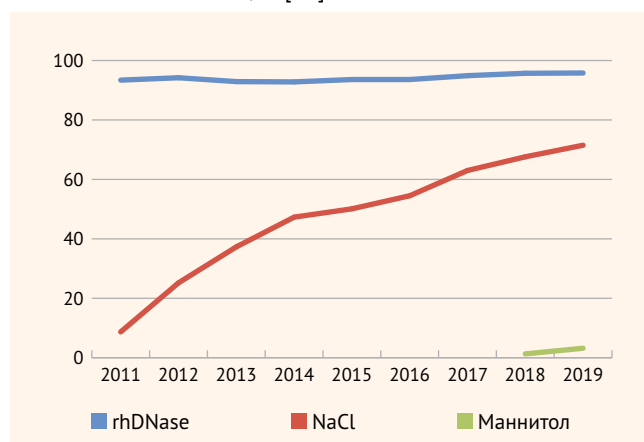
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Ребенок 2011 г. р. Диагноз «МВ» установлен в возрасте 1 мес. жизни на основании положительного результата неонатального скрининга (иммунореактивный трипсин (ИРТ) 143,2 нг/мл при норме до 70 нг/мл, ИРТ2 – 206,2 нг/мл при норме до 40 нг/мл; проводимость пота

³ Государственный реестр лекарственных средств – официальное издание Министерства здравоохранения РФ, включающее перечень отечественных и зарубежных лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации по состоянию на июль 2021 г. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

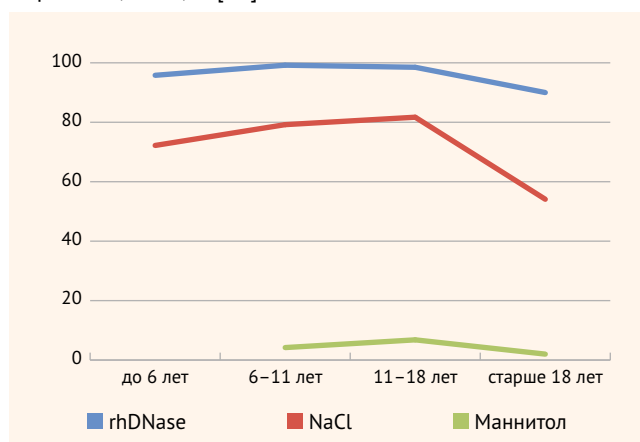
● **Рисунок 1.** Динамика назначения муколитической терапии в 2011–2019 гг. в РФ, % [21]

● **Figure 1.** Changes in prescriptions of mucolytic therapy in 2011–2019 in the RF, % [21]



● **Рисунок 2.** Объем муколитической терапии в зависимости от возраста больных, 2019 г., % [21]

● **Figure 2.** Mucolytic therapy coverage depending on the age of patients, 2019, % [21]



● **Таблица 1.** Муколитическая терапия по данным Национального регистра больных МВ в РФ, 2019 г., %

● **Table 1.** Mucolytic therapy according to the National CF Patients Registry in the Russian Federation, 2019, %

Субъект РФ	ГР NaCl, %
Кемеровская область	100
Республика Калмыкия	100
Красноярский край	96
Республика Крым	95
Омская область	94
Астраханская область	94
Воронежская область	93
Томская область	92
Рязанская область	92
Республика Хакасия	92
Республика Бурятия	92
Калининградская область	91
Ростовская область	91
Нижегородская область	87
Архангельская область	86
Оренбургская область	85
Тамбовская область	85
Ивановская область	84
Амурская область	83
Свердловская область	82
Московская область	81
Самарская область	81
Иркутская область	80
Республика Адыгея	80
Камчатский край	80
Краснодарский край	29
Забайкальский край	28
Чеченская Республика	27
Ханты-Мансийский автономный округ	25
Кабардино-Балкарская Республика	25
Пензенская область	17
Белгородская область	15
Республика Дагестан	9
Республика Тыва	0
Магаданская область	0
Всего по РФ	71,5

Примечание. Из 85 субъектов РФ в таблице представлены регионы, где применение ГР составляет более 80% и менее 30%.

эквивалентна 132 ммоль/л NaCl при норме до 50 ммоль/л), характерной клинической и лабораторной картины (кашель, стеаторея 1-го типа, уровень панкреатической эластазы в кале менее 15 мкг/г), подтвержден результатом молекулярно-генетического исследования (носитель патогенного варианта F508del в гомозиготном состоянии). При установке диагноза ребенку была назначена комплексная терапия муковисцидоза, включавшая ингаляции дорназы-альфа 2,5 мг 1 раз в день, ингаляции ГР NaCl 7%-ного по 2,5 мл 2 раза в день с последующим проведением кинезитерапии, заместительная ферментная терапия, витаминотерапия. В течение первой недели ингаляции ГР проводились после предварительной ингаляции бронхолитика короткого действия в возрастной дозировке. В связи с хорошей переносимостью ингаляций ГР NaCl в дальнейшем от ингаляции бронходилататора решено было отказаться, что не повлияло на эффективность проводимой ингаляционной терапии. Течение заболевания стабильное, без тяжелых обострений хронического бронхолегочного процесса, а также без признаков необратимых изменений дыхательных путей по данным компьютерной томографии органов грудной полости. Показатели функции внешнего дыхания в возрасте 10 лет: ФЖЕЛ 97% от должного, ОФВ1 96% от должного.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Ребенок 2013 г. р. Диагноз «МВ» установлен в возрасте 1 мес. на основании положительного результата неонатального скрининга, положительного результата потового теста, характерной клинической картины, результата генетического обследования (генотип F508del/2143delT). Ребенок с момента установления диагноза находится на активном диспансерном наблюдении в центре муковисцидоза. За период наблюдения течение заболевания стабильное, обострения хронического бронхита на фоне ОРИ 1–2 раза в год, не требующие госпитализации. С момента установки диагноза получает комплексную терапию МВ, включая ингаляции ГР NaCl 5–7%. С 2017 г. отмечены явления поллиноза, диагностирована поливалентная сенсibilизация. С этого же времени при попытках проведения ингаляций 7% ГР NaCl отмечается развитие сухого навязчивого кашля, сами ингаляции при этом малоэффективны. Предложены ингаляции 7% ГР NaCl с 0,1%-ным гиалуронатом натрия, которые переносятся хорошо, отмечается муколитический эффект без симптомов бронхоспазма. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости, за весь период наблюдения признаки бронхита без прогрессирования и развития необратимых изменений. Показатели функции внешнего дыхания в возрасте 8 лет: ФЖЕЛ 100% от должного, ОФВ1 101% от должного.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Ребенок 2008 г. р. Диагноз «МВ» установлен на 1-м мес. жизни на основании положительного неонатального скрининга на муковисцидоз (ИРТ – 310 при норме

● **Таблица 1.** Стоимость средств медицинского назначения гипертонический раствор 7%-ного натрия хлорида с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия и препарата маннитол*

● **Table 2.** The cost of medicinal products for human use 7% hypertonic sodium chloride with 0.1% sodium hyaluronate solution and product mannitol*

Международное непатентованное наименование	Торговое название лекарственного средства	Разовая доза	Количество флаконов в упаковке, п	Цена за единицу	Стоимость упаковки (руб.)	Потребность пациента в месяц (количество упаковок, п)	Стоимость в месяц (руб.)	Потребность пациента на год (количество упаковок в год, п)	Стоимость в год (руб.)
Гипертонический раствор 7%-ного натрия хлорида – 0,1%-ного гиалуроната натрия	Гианеб ^{1,2}	5 мл	30	172,33	5 169,9	2	10 339,8	24	124 077,6
	Ингасалин ^{2,3}	5 мл	30	80,08	2 402,4	2	4 804,8	24	57 657,6
Маннитол	Бронхитол-Фармаксис ^{4,5}	10 капсул по 40 мг (400 мг)	280 (28 блистеров по 10 капсул)	696,4 (1 блистер по 10 капсул)	19500,00	2	39 000,0	24	468 000,0

* Расчет проведен согласно методическим рекомендациям [29].

¹ Гианеб – «Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия.

² В связи с отсутствием данного препарата в базе Государственного реестра лекарственных средств стоимость указана с сайта Единой информационной системы в сфере закупок <https://zakupki.gov.ru>, <https://zakupki.kontur.ru> (дата обращения 09.07.2021).

³ Ингасалин – «Гротекс» ООО, Россия.

⁴ Бронхитол-Фармаксис – «Фармаксис Лтд», Австралия.

⁵ Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 09.07.2021).

до 70 нг/мл, ИРТ1 – 161 при норме до 40 нг/мл), положительной потовой пробы на аппарате «Нанодакт» – 130 ммоль/л при норме до 50 ммоль/л, результата ДНК-диагностики (генетический диагноз F508del/F508del). С рождения отмечался синдром холестаза, гепатоспленомегалия, плохая прибавка веса. Панкреатическая эластаза < 15 мкг/г кала (норма > 200 мкг/г кала). С 2 мес. получает панкреатин 10 000 ЕД, на фоне чего отмечена хорошая прибавка веса. К 8-му мес. жизни на фоне проводимой желчегонной терапии купировались явления холестаза. С первого года жизни – хронический высев синегнойной палочки, постоянно получает курсы ингаляционной антисинегнойной терапии. С 5-летнего возраста по данным КТ органов грудной полости признаки пневмофиброза, двусторонних бронхоэктазов. Дважды в год проводятся плановые курсы в/в антибактериальной терапии.

Схема муколитической терапии за время наблюдения (2008–2021 гг.) была следующей: дорназа альфа 2,5 мг/сут ингаляционно + ацетилцистеин (30 мг/кг/сут) внутрь с 2008 по 2011 г.; дорназа альфа 2,5 мг/сут + ингаляции 5%-ным NaCl 1–2 раза в день (с предварительной ингаляцией сальбутамола) + ацетилцистеин внутрь в период 2011–2015 гг.; с 2016 г. по настоящее время – ингаляции дорназа альфа 2,5 мг/сут + маннитол для ингаляций 10 капсул 2 раза в день с предварительной ингаляцией сальбутамола + ингаляции NaCl 7%-ного с 0,1%-ным гиалуронатом натрия 1–2 раза в день + ацетилцистеин 600 мг/сут внутрь. На фоне комплексной муколитической и бронхолитической терапии отмечается продуктивный кашель только при проведении кинезитерапии, в остальное время кашель не беспокоит. Показатели функции внешнего дыхания в возрасте 12,5 года: ФЖЕЛ 82% от должного, ОФВ1 79% от должного (динамика снижения ОФВ1 в течение 3 лет составляет 3–5% в год). Отрицательной динамики по данным компьютерной томографии органов грудной полости не отмечено.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 4

Ребенок 2020 г. р. Диагноз «МВ» установлен в возрасте 1 мес. жизни на основании положительного результата неонатального скрининга (ИРТ 261 нг/мл при норме до 65 нг/мл, ИРТ2 – 248 нг/мл при норме до 40 нг/мл; проводимость пота эквивалентна 118 ммоль/л NaCl при норме до 50 ммоль/л), подтвержден результатом молекулярно-генетического исследования (генотип F508del/CFTRdele2,3(21kb)). На момент установки диагноза респираторные проявления заболевания отсутствовали. Рентгенологическая картина органов грудной полости без патологических изменений. В посеве отделяемого с задней стенки глотки рост золотистого стафилококка. На втором месяце жизни появился продуктивный кашель, до рвоты, с большим количеством вязкой слизи. На фоне антибактериальной терапии и приема ацетилцистеина внутрь получена положительная динамика, однако сохранялся малопродуктивный кашель. В 2,5 мес. начата терапия дорназой альфа с хорошим клиническим эффектом – кашель прекратился. Ребенок ежемесячно осматривался командой специалистов по МВ: врачом-педиатром, диетологом, кинезитерапевтом. На одном из сеансов кинезитерапии в возрасте 2 мес. проведена ингаляция 7%-ным ГР NaCl с предварительной ингаляцией бронхолитика. Отмечено появление сухого приступообразного кашля, снижение эффективности кинезитерапии. В дальнейшем проводились попытки ингаляций 7% ГР NaCl, разведенного 1:1 0,9%-ным р-ром NaCl. Это способствовало улучшению переносимости ингаляций, но сухой кашель сохранялся. В настоящее время ребенок получает ингаляции дорназы альфа 2,5 мг/сут + ингаляции 3% ГР с 0,01%-ной гиалуроновой кислотой по 3 мл два раза в день. Ингаляции переносит хорошо, продуктивный кашель отмечается только после ингаляции во время проведения кинезитерапии. Применения бронхолитика короткого действия перед ингаляциями 3% ГР не требуется.

ОБСУЖДЕНИЕ

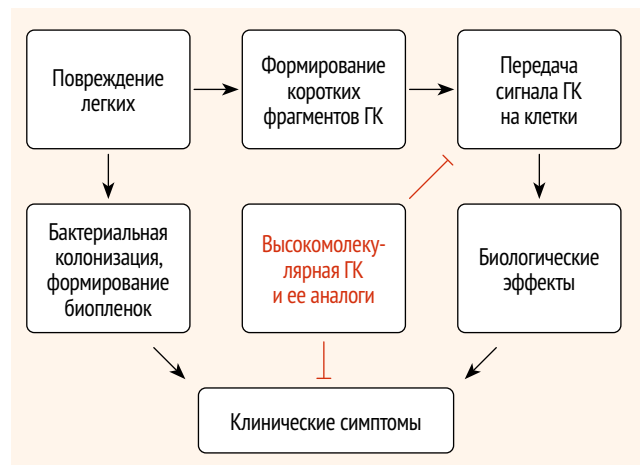
Как показывает международная и российская клиническая практика, согласно данным национальных регистров, ГР занимает одно из главных мест в муколитической терапии МВ^{4,5}. С 2011 г. отмечается увеличение частоты применения ГР в РФ, и этот показатель приближается к данным по европейским странам. По сведениям европейского регистра больных МВ, ингаляции ГР NaCl в 2018 г. получали от 11,6% пациентов МВ в Турции до 97,9% в Словении. В среднем 53,1% пациентов с МВ, данные которых вошли в европейский регистр, получали ингаляции ГР NaCl. По сведениям регистра пациентов с МВ в США в 2019 г., медиана назначений ГР NaCl в различных штатах у пациентов старше 6 лет составила 77,2% (min 41,9, max 100), среди детей до 3 лет ГР получали 34,7% пациентов, от 3 до 5 лет – 51,6%.

Следует отметить, что ограничивающими факторами являются индивидуальная непереносимость 7% ГР, как в клинических примерах 2 и 4, и возраст пациентов, что демонстрируют данные регистра на рис. 2 и клинические примеры. В раннем детском возрасте и у взрослых пациентов переносимость ГР может быть хуже, чем в возрасте с 3 до 18 лет. Клиническая практика и ранее проведенные исследования показали, что переносимость улучшается при добавлении 0,1%-ного раствора гиалуроната натрия [16]. В любом случае первое применение муколитического ингаляционного вещества должно быть в присутствии медицинского работника для регистрации переносимости и проверки техники ингаляции [1].

Следует отметить, что продолжают обсуждаться вопросы о применении гиалуроновой кислоты в пульмонологии. Так, известно, что определение самой гиалуроновой кислоты в сыворотке крови используют в качестве биохимического маркера прогрессирования бронхолегочной патологии [30]. Эндогенно гиалуроновая кислота синтезируется фибробластами, регуляция ее функции осуществляется нейроэндокринной системой. Эффект воздействия гиалуроновой кислоты на ткани связывают с размерами ее молекул. В случае когда молекулярная масса гиалуроновой кислоты составляет $> 10^6$ Да, преобладает противовоспалительный ее эффект, в то время как короткие фрагменты гиалуроновой кислоты (150–250 тыс. Да) продуцируются в ответ на повреждение ткани и усиливают воспалительный эффект, активируя ангиогенез и миграцию клеток в очаг воспаления [31]. Так, существует четкая разница между функциональным значением молекулы гиалуроновой кислоты с высоким молекулярным весом и небольшими фрагментами с низкомолекулярной массой, которые вырабатываются во время воспаления. Высокомолекулярные фрагменты гиалуроновой кислоты обладают противовоспалительными свойствами, в то время как короткие фрагменты с низкомолекулярной массой, вырабатываемые во время воспаления, представляют собой провоспалительные и способствуют повреждению легочной

● **Рисунок 3.** Теория действия гиалуроновой кислоты на клетки при повреждении легких [31]

● **Figure 3.** The theory of action of hyaluronic acid on cells in lung injury [31]



ткани, активируя рецепторы врожденного иммунитета, что может привести к усугублению процессов воспаления, ремоделированию и гиперреактивности в дополнение к другим клиническим симптомам, а нарушение мукоцилиарного клиренса способствует развитию бактериальных биопленок. Прервать этот порочный круг можно посредством передачи сигналов с вырабатываемых эндогенно коротких фрагментов гиалуроновой кислоты на вводимую, например, ингаляционно гиалуроновую кислоту с высокой молекулярной массой (рис. 3) [31].

Уникальным свойством гиалуроновой кислоты с высоким молекулярным весом являются ее водоудерживающие свойства, поэтому она играет важную роль в регулировании баланса жидкости в интерстиции легких. Гиалуроновая кислота широко используется в офтальмологии, артрологии и косметологии, а в последние годы она, благодаря своим противовоспалительным и гидратационным свойствам, также была предложена для лечения некоторых заболеваний дыхательных путей, таких как хронический синусит, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, МВ и бронхоэктазы. Гиалуроновая кислота показала свои преимущества в послеоперационном ведении пациентов, перенесших эндоскопическое оперативное лечение носовых пазух по поводу хронического ринита и полипоза носа, у детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, в профилактике ремоделирования дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и в ослаблении гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой. Гиалуроновая кислота снижает гиперреактивность бронхов и смягчает соленый привкус ГР, что улучшает толерантность к нему (даже при 6 или 7%-ной концентрации), что является эффективным методом лечения при МВ и бронхоэктазах [32].

В последнее время гиалуроновая кислота применяется все чаще при лечении заболеваний дыхательных путей, в т. ч. и у детей. Доказательства эффективности гиалуроновой кислоты при лечении верхних и нижних дыхательных путей у детей все еще ограничены. Имеются данные, что ингаляции высокомолекулярной гиалуроновой кислоты

⁴ European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual data report (year 2018) version 1.4. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf.

⁵ Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2019. Available at: <https://www.cff.org>.

могут быть полезны при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей и хронического или рецидивирующего воспаления среднего уха и аденоидов, а также нижних дыхательных путей при МВ в сочетании с гипертоническим солевым раствором. Необходимы дальнейшие исследования применения гиалуроновой кислоты в терапии дыхательных путей на более крупных популяциях, особенно в детском возрасте [33].

Качество гиалуроновой кислоты также играет важную роль в безопасности препарата для пациента. Средство Ингасалин содержит в своем составе высокомолекулярную гиалуроновую кислоту производства HTL Biotechnology (Франция)⁶. Этот производитель гарантирует высокую чистоту субстанции: полное отсутствие эндотоксинов и прочих аллергенов, что позволяет использовать гиалуроновую кислоту HTL даже для инъекционного введения.

В нашей стране 7%-ный ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия зарегистрирован как средство медицинского назначения, что затрудняет его закупки для пациентов с МВ региональными департаментами здравоохранения. В сложившейся ситуации особое значение приобретает стоимость данной комбинации. Применение средства медицинского назначения 7%-ного ГР с 1%-ным раствором гиалуроната натрия Ингасалин («Гротекс» ООО, Россия) значительно дешевле средства Гианеб («Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия), что, несомненно, будет способствовать его более широкому применению. Стоит отметить, что дозировка одинакова для всех возрастных групп пациентов для обоих видов средств медицинского назначения. Удобством является возможность применения Ингасалина в двух концентрациях раствора NaCl – 3 и 7%. В раннем детском возрасте терапия, как правило, стартует с 3%-ного раствора и повышается

до 7% последовательно. Кроме того, 3%-ный ГР назначается пациентам при непереносимости 7%-ного, как в 4-м клиническом примере.

Однако применение ГР в стране значительно различается по регионам, что свидетельствует о недостаточной информированности врачей. В европейском регистре за 2018 г. ГР используется пациентами в среднем в 53,09% случаев⁷. Обсуждение применения ГР в данной статье, наряду с клиническими рекомендациями [1], будет способствовать более широкому применению ГР в качестве базовой муколитической терапии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, отечественная клиническая практика лечения пациентов с МВ накопила положительный опыт применения ГР в ингаляциях в качестве базовой муколитической терапии, применение которой значительно возросло с 2011 г. Изделия медицинского назначения 3 и 7%-ного ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия назначаются с момента установления диагноза и имеют преимущества перед ГР аптечного производства по переносимости и удобству применения. Использование средства медицинского назначения 7%-ного ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия определяется в основном финансовой доступностью. Наличие 3%-ного ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия расширяет возможности муколитической терапии с применением ГР при плохой переносимости 7%-ного раствора.

Поступила / Received 10.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2021
Принята в печать / Accepted 07.10.2021

⁶ Сайт компании HTL Biotechnology. Режим доступа: <https://htlbiotech.com>.

⁷ European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual data report (year 2018) version 1.4. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf.

Список литературы

- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. 2021. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.min-zdrav.gov.ru/schema/372_2.
- Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H., Morris E.M., Nash M.L., Ramsey B.W. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637–642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>.
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(1 Suppl.):23–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
- Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty C.P., Marks G.B. et al.; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229–240. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043900>.
- Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):3241–3250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043891>.
- Stick S.M., Brennan S., Murray C., Douglas T., Ungern-Sternberg B.S., Garratt L.W. et al. Bronchiectasis in Infants and Preschool Children Diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening. *J Pediatr*. 2009;155(5):623–628. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.05.005>.
- Stahl M., Wielpütz M.O., Ricklefs I., Dopfer C., Barth S., Schlegelendal A., Graeber S.Y. et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1238–1248. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1203OC>.
- Dellon E.P., Donaldson S.H., Johnson R., Davis S.D. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2008;43(11):1100–1106. <https://doi.org/10.1002/ppul.20909>.
- 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(1):9–13. <https://doi.org/10.1172/JCI119138>.
- Shoseyov D., Cohen-Cymbarkov M., Kerem E. Could You Please Pass the Salt? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1444–1446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201102-0351ED>.
- Reeves E.P., Williamson M., O'Neill S.J., Grealley P., McElvaney N.G. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1517–1523. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0072OC>.
- Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Капранов Н.И., Кондратьева Н.Ю., Красовский С.А., Амелина Е.Л. Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза. *Пульмонология*. 2016;26(5):584–590. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590>.
- Majo F., Carlo M.D., Piga S., Ciofi Degli Atti M., Lucidi V. Use of hypertonic saline solution + hyaluronic acid in patients with cystic fibrosis: a retrospective evaluation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(1):61. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(16\)30280-6](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(16)30280-6).
- Buonpensiero P., Gregorio F.D., Sepe A., Pasqua A.D., Ferri P., Siano M., Raia V. Hyaluronic acid improves tolerability of hypertonic saline in CF patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010;9(1):63. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(10\)60246-9](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(10)60246-9).
- Pradal U., Borruso A., Saloni E., Fedrigo E., Menin L., Tartali C., Assael B.M. Hyaluronic acid in the prevention of bronchial obstruction induced by hypertonic saline. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010;9(1):62. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(10\)60241-X](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(10)60241-X).
- Шерман В.Д., Одинаева Н.Д., Черняк А.В. Исследование эффективности и переносимости медицинского изделия Гианеб® и 7% гипертонического раствора NaCl у детей с муковисцидозом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;(2):102–106. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-102-106>.
- Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный

- фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021;31(2):135–146. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>.
18. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol (bronchitol) for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2016;18:52–54. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.12.001>.
 19. Middleton A., Robinson P.D., McKay K., Jaffe A., Selvadurai H. A pilot study of inhaled dry-powder mannitol during cystic fibrosis-related pulmonary exacerbation. *Eur Respir J*. 2015;45(2):541–544. <https://doi.org/10.1183/09031936.00137814>.
 20. Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Черняк А.В. Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе. *Пульмонология*. 2019;29(4):436–442. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1196>.
 21. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Ашерова И.К. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021. 68 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
 22. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю., Черняк А.В., Старинова М.А., Ашерова И.К. и др. Динамика показателей здоровья у детей с муковисцидозом в Российской Федерации за 2011–2018 гг. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):303–304. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-pokazateley-zdorovya-u-detey-s-mukovistsidozom-rossiyskoy-federatsii-za-2011-2018g/viewer>.
 23. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2011 год. Пульмонология. Приложение*. 2014. 43 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf.
 24. Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Черняк А.В., Кондратьева Е.И. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2013 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2015. 64 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr_Registre_2015%20final.pdf.
 25. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2016. 72 с. Режим доступа: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr_Registre_2015%20\[210x290\]%20\(1\).pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr_Registre_2015%20[210x290]%20(1).pdf).
 26. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Капранов Н.И. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2019. 68 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_Registre_2017%20site.pdf.
 27. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.) *Оформление монографий в правилах. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» 2018. 2-е изд.* М.: БОРГЕС; 2018. 356 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.
 28. Шадрин В.В., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г., Амелина Е.Л., Старинова М.А., Черняк А.В. и др. Основная клинико-лабораторная и генетическая характеристика пациентов с муковисцидозом, проживающих на территории Пермского края, других регионов Приволжского федерального округа и Центрального федерального округа России. *Пермский медицинский журнал*. 2020;37(1):48–62. <https://doi.org/10.17816/pmj37148-62>.
 29. Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г. (ред.) *Модели стоимости терапии муковисцидоза в детском возрасте*. М.; 2020. 74 с. Режим доступа: <http://ostrovaru.com/files/Модели%20стоимости%20терапии%20муковисцидоза%20в%20детском%20возрасте.pdf>.
 30. Федотов В.Д., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренко Н.А., Умнягина И.А., Добротина И.С. Гиалуроновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2019;29(6):679–684. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684>.
 31. Garantziotis S., Brezina M., Castelnovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(9):785–795. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00168.2015>.
 32. Maíz Carro L., Martínez-García M.A. Use of Hyaluronic acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells*. 2020;9(10):2210. <https://doi.org/10.3390/cells9102210>.
 33. Di Cicco M., Peroni D., Sepich M., Tozzi M.G., Comberiati P., Cutrera R. Hyaluronic acid for the treatment of airway diseases in children: Little evidence for few indications. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(8):2156–2169. <https://doi.org/10.1002/ppul.24901>.
 1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kucev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevskij A.S. et al. *Cystic Fibrosis (Cystic Fibrosis): Clinical guidelines*. 2021. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/372_2.
 2. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H., Morris E.M., Nash M.L., Ramsey B.W. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637–642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>.
 3. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(1 Suppl):23–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
 4. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty C.P., Marks G.B. et al.; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(5):229–240. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043900>.
 5. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):3241–3250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043891>.
 6. Stick S.M., Brennan S., Murray C., Douglas T., Ungern-Sternberg B.S., Garratt L.W. et al. Bronchiectasis in Infants and Preschool Children Diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening. *J Pediatr*. 2009;155(5):623–628. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.05.005>.
 7. Stahl M., Wülpert M.O., Ricklefs I., Dopfer C., Barth S., Schlegelndal A., Graeber S.Y. et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS): A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1238–1248. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1203OC>.
 8. Dellon E.P., Donaldson S.H., Johnson R., Davis S.D. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2008;43(11):1100–1106. <https://doi.org/10.1002/ppul.20909>.
 9. 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(1):9–13. <https://doi.org/10.1172/JCI119138>.
 10. Shoseyov D., Cohen-Cymberek M., Kerem E. Could You Please Pass the Salt? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1444–1446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201102-0351ED>.
 11. Reeves E.P., Williamson M., O'Neill S.J., Grealley P., McElvaney N.G. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1517–1523. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0072OC>.
 12. Kashirskaya N.Y., Sherman V.D., Kapranov N.I., Kondratieva E.I., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. A role of hypertonic saline solution in treatment of cystic fibrosis. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2016;26(5):584–590. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590>.
 13. Majo F., Carlo M.D., Piga S., Ciofi Degli Atti M., Lucidi V. Use of hypertonic saline solution + hyaluronic acid in patients with cystic fibrosis: a retrospective evaluation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(1):61. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(16\)30280-6](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(16)30280-6).
 14. Buonpensiero P., Gregorio F.D., Sepe A., Pasqua A.D., Ferri P., Siano M., Raia V. Hyaluronic acid improves tolerability of hypertonic saline in CF patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010;9(1):63. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(10\)60246-9](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(10)60246-9).
 15. Pradal U., Borruso A., Saloni E., Fedrigo E., Menin L., Tartali C., Assael B.M. Hyaluronic acid in the prevention of bronchial obstruction induced by hypertonic saline. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010;9(1):62. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(10\)60241-X](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(10)60241-X).
 16. Sherman V.D., Odinaeva N.D., Chernyak A.V. Investigation of the efficiency and tolerance of medical product Hyaneb and 7% hypertensive solution of NaCl in children with cystic fibrosis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Review*. 2019;2(102):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-102-106>.
 17. Kondratieva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu., Sherman V.D., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu. et al. Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis", 2020. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2021;31(2):135–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>.
 18. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol (bronchitol) for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2016;18:52–54. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.12.001>.
 19. Middleton A., Robinson P.D., McKay K., Jaffe A., Selvadurai H. A pilot study of inhaled dry-powder mannitol during cystic fibrosis-related pulmonary exacerbation. *Eur Respir J*. 2015;45(2):541–544. <https://doi.org/10.1183/09031936.00137814>.
 20. Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Kondratieva E.I., Zhekaite E.K., Chernyak A.V. An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2019;29(4):436–442. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1196>.
 21. Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Krasovskiy S.A., Starianova M.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Asherova I.K. (eds.) *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019*. Moscow: Medpractica-M; 2021. 68 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_registre_2019.pdf.
 22. Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Voronkova A.Yu., Chernyak A.V., Starianova M.A., Asherov I.K. et al. Dynamics of health indicators in children with fibrosis of the Russian Federation for 2011–2018. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):303–304. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-pokazateley-zdorovya-u-detey-s-mukovistsidozom-rossiyskoy-federatsii-za-2011-2018g/viewer>.
 23. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I. (eds.) *Register of patients with fibrosis in the Russian Federation. 2011. Pulmonologiya. Prilozhenie. = Russian Pulmonology. Application*. 2014. 43 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf.
 24. Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L., Voronkova A.Yu., Chernyak A.V., Kondratieva E.I. (eds.) *Register of patients with fibrosis in the Russian Federation. 2013*. Moscow: Medpractica-M; 2015. 64 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_registre_2015%20final.pdf.
 25. Kondratieva E.I., Krasovskiy S.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. (eds.) *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian*

- Federation. 2015. Moscow: Medpractica-M; 2016. 72 p. (In Russ.) Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_registre_2015%20\[210x290\]%20\(1\).pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_registre_2015%20[210x290]%20(1).pdf).
26. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Capranov N.I. (eds.). *Register of patients with fibrosis in the Russian Federation. 2017*. Moscow: Medpractica-M; 2019. 68 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_registre_2017%20site.pdf.
 27. Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Capranov N.I. (eds.). *National Consensus "Cystic fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy" 2018. 2nd ed.* Moscow: BORGES; 2018. 356 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-renogramogram.pdf>.
 28. Shadrina V.V., Kondratieva E.I., Furman E.G., Amelina E.L., Starinova M.A., Chernyak A.V. et al. The main clinical and laboratory and genetic characteristics of patients with cystic fibrosis living in the territory of the Perm region, other regions of the Volga Federal District and the Central Federal District of Russia. *Permskij medicinskij zhurnal = Perm Medical Journal*. 2020;37(1):48–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj37148-62>.
 29. Kondratyeva E.I., Furman E.G. (eds.). *Models of the cost of the therapy of fibrosis in childhood*. Moscow; 2020. 74 p. (In Russ.) Available at: <http://ostrovaru.com/files/Модели стоимости терапии муковисцидоза в детском возрасте.pdf>.
 30. Fedotov V.D., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Umnyagina I.A., Dobrotina I.S. Hyaluronic acid as a marker for remodeling of bronchopulmonary system in patients with occupational pulmonary pathology. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2019;29(6):679–684. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684>.
 31. Garantziotis S., Brezina M., Castelnuovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(9):785–795. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00168.2015>.
 32. Maíz Carro L., Martínez-García M.A. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells*. 2020;9(10):2210. <https://doi.org/10.3390/cells9102210>.
 33. Di Cicco M., Peroni D., Sepich M., Tozzi M.G., Comberiati P., Cutrera R. Hyaluronic acid for the treatment of airway diseases in children: Little evidence for few indications. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(8):2156–2169. <https://doi.org/10.1002/ppul.24901>.

Информация об авторах:

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; руководитель центра муковисцидоза, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; elenafpk@mail.ru

Шерман Виктория Давидовна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; врач центра муковисцидоза, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; tovika@yandex.ru

Шадрина Вера Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии; Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; verashadrina@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kondatyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia; Head of the Cystic Fibrosis Center, Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia; elenafpk@mail.ru

Victoria D. Sherman, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia; Doctor at the Cystic Fibrosis Center, Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia; tovika@yandex.ru

Vera V. Shadrina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; verashadrina@mail.ru