

**С.І. Ільченко,
А.О. Фіалковська,
В.І. Чергінець,
К.В. Скрябіна**

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ ІНГАЛЯЦІЙНИХ ГІПЕРТОНІЧНИХ РОЗЧИНІВ ХЛОРИДУ НАТРІЮ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра пропедевтики дитячих хвороб
(зав. – д. мед. н., проф. С.І. Ільченко)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Propedeutics of pediatric diseases
V. Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: ilchensv@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26, № 1. С. 136-142

Cited: *Medicni perspektivi*. 2021;26(1):136-142

Ключові слова: гіпертонічні розчини хлориду натрію, ефективність, переносимість, муковісцидоз, діти
Ключевые слова: гипертонические растворы хлорида натрия, эффективность, переносимость, муковисцидоз, дети
Key words: *inhaled hypertonic saline of sodium chloride, efficacy, tolerance, cystic fibrosis, children*

Реферат. Сравнение эффективности и переносимости ингаляционных гипертонических растворов хлорида натрия в педиатрической практике. Ильченко С.И., Фялковская А.А., Чергинет В.И., Скрябина Е.В. В современной педиатрической практике часто используются ингаляций гипертонических растворов хлорида натрия (ГРХН) разных концентраций в лечебных и диагностических целях. Однако при этом не прогнозируется потенциальное развитие серьезных побочных эффектов у детей. Целью исследования явилось определение эффективности и переносимости ингаляций ГРХН различных концентраций у детей с муковисцидозом (МВ). Обследовано 34 ребенка с МВ в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст – 13,0±4,4 года). Группу сравнения составили 27 детей (средний возраст – 7,8±2,3 года) без хронических заболеваний органов дыхания. Исследование включало три последовательные ингаляции. Стерильный 0,9% раствор NaCl использовали для первой ингаляции, 3% раствор NaCl для второй и 7% раствор NaCl для третьей ингаляции. Для детей младше 7 лет использовали запатентованную методику получения мокроты без принудительного откашливания. Спирометрия проводилась до и после каждой ингаляции, а также были проанализированы клинические изменения. Отмечено, что после ингаляций ГРХН кашель у пациентов становился более продуктивным, над всей поверхностью легких чаще выслушивались влажные хрипы. Активность индуцированной секреции мокроты после ингаляции 3% и 7% раствора NaCl достоверно не отличалась. Однако после ингаляций 7% раствора NaCl побочные эффекты, такие как боль в горле, одышка, спастический кашель, аускультативные симптомы бронхоспазма, были зарегистрированы достоверно чаще по сравнению с меньшими концентрациями раствора. Снижение ОФВ₁ наблюдалось у 5,8% пациентов после ингаляции 3% раствора NaCl и у 11,8% пациентов после ингаляции 7% раствора NaCl, что имело достоверную связь с клиническими симптомами бронхоспазма. Ингаляции ГРХН имеют эффективное муколитическое действие у пациентов с МВ, однако необходимым является определение индивидуальной чувствительности пациента для прогнозирования положительного терапевтического эффекта.

Abstract. Comparison of the efficacy and tolerability of inhaled hypertonic salines of sodium chloride in pediatric practice. Pchenko S.I., Fialkovska A.O., Cherhinets V.I., Skriabina K. V. In modern pediatric practice, inhaled hypertonic saline (IHS) is often used for therapeutic and diagnostic purposes. However, the potential development of serious side effects in children is not predicted. The aim of the study was to determine the efficacy and tolerability of IHS of various concentrations in children with cystic fibrosis (CF). The study involved 34 children with CF aged 6 to 18 years (middle age is 13.0±4.4 years). The comparison group consisted of 27 children (middle age is 7.8±2.3 years) without chronic respiratory diseases. The study included three consecutive inhalations. Sterile 0.9% NaCl solution was used for the first inhalation, 3 % NaCl solution – for the second one and 7% NaCl solution – for the third inhalation. For children under 7 years of age, a patented method of obtaining sputum without forced coughing was used. Spirometry was performed before and after each inhalation, and clinical changes were analyzed. It was noted that after inhalation of IHS, the cough in patients became more productive, moist rales were more often heard over the entire surface of the lungs. The activity of induced sputum secretion after inhalation of 3% and 7% NaCl solution did

not differ significantly. However, after inhalation of 7% NaCl solution, side effects, such as sore throat, shortness of breath, spastic cough, auscultatory symptoms of bronchospasm were recorded significantly more often compared with lower concentrations of the solution. The decrease in FEV₁ was observed in 5.8% of patients after inhalation of 3% NaCl solution and in 11.8% of patients after inhalation of 7% NaCl solution, which was significantly associated with the clinical symptoms of bronchospasm. Inhalation of IHS has an effective mucolytic effect in patients with CF, however, it is necessary to determine the individual sensitivity of the patient to predict a positive therapeutic effect.

Захворювання органів дихання займають провідні позиції в структурі дитячої захворюваності, тому кожен педіатр майже щодня приймає рішення щодо вибору тактики лікування кашлю в дітей [3]. Відомо, що кашльовий рефлекс у дитини є вродженим, але здатність ефективно відкашлювати мокротиння формується до 4-6 років, про що необхідно пам'ятати при виборі лікарського засобу й реабілітаційних заходів. Здатність до секреції мокротиння з нормальними реологічними властивостями формується також тільки до 5-6 років, тому спочатку секрет дитини більш в'язкий, адгезія порушена, знижена м'язова робота. Все це призводить до так званого «непродуктивного кашлю» [7]. Результатом гострого чи хронічного запалення слизової оболонки дихальних шляхів у дітей є розвиток стагнації секрету, що призводить до значного порушення бронхіальної прохідності, викликає порушення газообміну і легеневої вентиляції, сприяє розвитку ателектазів та виникненню мікробного запалення в осередку скупчення слизу, подовжує терміни розсмоктування бронхолегеневого процесу [8]. Найбільш яскраво симптоми мукостазу проявляються у хворих на муковісцидоз (МВ) [10].

Питання про вибір лікарського засобу, який ефективно усуває мукостаз, традиційно вирішуються на користь муколітичних або відхаркувальних препаратів. Сьогодні лікарі або самі пацієнти віддають перевагу лікарським формам у вигляді розчинів для небулайзерної терапії з надією на їх високу ефективність у дітей, відсутність системного ефекту й побічних реакцій [3, 8]. Проте часте самостійне «призначення» батьками дитини муколітичної терапії через небулайзер навіть при банальних гострих захворюваннях верхніх дихальних шляхів може призводити до таких ускладнень, як «затоплення» бронхів і розвиток бронхообструктивного синдрому в дітей з низькою дренажною функцією бронхолегеневої системи. На сьогодні є чітко регламентовані патологічні стани, при яких показано призначення визначених лікарських засобів інгаляційно, а саме: гострий стенозуючий ларингіт, бронхіальна астма, бронхоектази та муковісцидоз [3].

Останнім часом лікарі особливу увагу приділяють використанню в небулайзерній терапії гіпертонічного розчину хлориду натрію (ГРХН) різної концентрації (3, 4, 5, 6 або 7% розчин NaCl). Цей природний розчин може мати дозозалежний лікувальний ефект – як муколітичний, так і бактерицидний [4]. Згідно з діючим уніфікованим клінічним протоколом ГРХН входить у перелік обов'язкових призначень у лікуванні хворих на МВ [9]. Основний механізм його дії у хворих на МВ – осмотична активність розчину, яка виводить рідину на апікальну поверхню епітелію дихальних шляхів і таким чином компенсує підвищену абсорбцію натрію, хлоридів і води, яка виникає у відсутності нормальної функції гена МВ CFTR [10]. Показано, що інгаляції ГРХН у дорослих хворих на МВ протягом 3 місяців значно покращують ОФВ₁. При цьому найкраще поліпшення відзначається після використання 7% розчину NaCl, ніж 3% розчину [12, 13]. Також встановлено, що 7% розчин NaCl зменшує кількість загострень у хворих на МВ, оскільки проявляє протимікробний механізм дії. Цей ефект опосередковується електростатичною взаємодією ГРХН з катіонним прозапальним цитокином інтерлейкіном-8, а також з катіонним мультифункціональним імуномодулятором кателіцидином LL37 [4, 11].

У педіатричній практиці існує ще одна ситуація, коли необхідні інгаляції ГРХН – це отримання індукованого мокротиння. Основною метою індукування мокротиння є збирання достатньої кількості біоматеріалу з нижніх дихальних шляхів для подальшого біохімічного та цитологічного дослідження в тих випадках, коли відсутнє спонтанне виділення мокротиння. Інгаляції від ізотонічних до гіпертонічних розчинів методом небулізації стимулюють продукцію бронхіального секрету шляхом підвищення активності слизових залоз на тлі підвищення внутрішньобронхіальної осмолярності та судинної проникності слизової оболонки. Проте отримання як спонтанного, так і індукованого мокротиння в дітей має багато перешкод. Насамперед, це стосується дітей раннього віку, оскільки процедура взяття мокротиння потребує активної участі пацієнтів. Моніторинг спірометричних показників, що є

обов'язковим при введенні гіпертонічних розчинів у бронхи, з тієї самої причини є неможливим у цій віковій групі хворих. Крім того, при використанні ГРХН у дітей можуть виникати такі побічні реакції, як почуття першіння в горлі та неприємний солоний смак, посилення кашлю та бронхоспазм [4, 5]. Ці симптоми з'являються як прояв гіперреактивності бронхів, яка може зустрічатися в 16-40% дітей без проявів бронхіальної астми [6]. Гіперреактивність бронхів може бути причиною поганого дотримання вимог лікування та припинення інгаляційної терапії [12, 13].

Таким чином, незважаючи на велику кількість досліджень з оцінки ефективності застосування ГРХН у дітей, багато чого залишається невивченим: наприклад, оптимальні режими терапії, дози, концентрація, швидкість доставки і порядок введення. Вивчення реакції бронхолегеневої системи на інгаляції ГРХН у дітей є дуже важливим для ефективності дотримання вимог інгаляційної терапії та своєчасного коригування концентрації ГРХН.

Мета – дослідження ефективності та переносимості інгаляційної терапії ГРХН різної концентрації в дітей, хворих на МВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення поставленої мети обстежено 34 дитини з МВ віком від 6 до 18 років (середній вік – $13,0 \pm 4,4$ року), які знаходились на лікуванні в міському дитячому пульмонологічному центрі м. Дніпра. Серед обстежених дітей було 18 хлопчиків (середній вік – $13,8 \pm 4,0$ роки) та 16 дівчаток (середній вік – $12,0 \pm 4,8$ року). Крім того, проведено клініко-інструментальне обстеження 27 дітей (середній вік – $7,8 \pm 2,3$ року) без хронічних захворювань органів дихання, яким проводились інгаляції ГРХН для отримання індукованого мокротиння в діагностичних цілях.

Критеріями включення в дослідження були: діти з підтвердженим діагнозом МВ, згода пацієнта та його батьків на участь у дослідженні, здатність пацієнта виконувати процедури дослідження, клінічно стабільний стан, відсутність даних про загострення бронхолегеневого процесу, ОФВ₁ більше 50% від належного.

Критеріями виключення з дослідження були: загострення бронхолегеневого процесу, наявність епізоду кровохаркання/легеневої кровотечі в анамнезі, ОФВ₁ < 50% від належного та раніше виявлена непереносимість гіпертонічного розчину NaCl.

Верифікацію діагнозу МВ проводили на підставі його діагностичних критеріїв згідно з "Уніфікованим клінічним протоколом первинної,

вторинної (спеціалізованої) та третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги. Муковісцидоз" (наказ МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р.). Ступінь тяжкості стану хворих визначали за оціночною шкалою Швахмана Кульчицького. При цьому підсумовувалися бали по 4 основним параметрам: загальна активність хворого, клінічні прояви МВ, показники фізичного розвитку дитини, рентгенологічні зміни в легенях. Кожну ознаку оцінювали за шкалою від 5 до 25 балів. Стан оцінювався як відмінний у разі наявності суми 86-100 балів, хороший – 71-85, задовільний – 56-70, середньої тяжкості – 41-55 та тяжкий – 40 балів і менше.

Для визначення індивідуальної переносимості інгаляцій використовували офіційні розчини хлориду натрію різних концентрацій: стерильний 0,9% розчин NaCl, стерильний 3% розчин NaCl та стерильний 7% розчин NaCl.

Для інгаляцій пацієнти використовували персональні ультразвукові небулайзери Pari. Перед інгаляціями проводили вихідну спірометрію за допомогою сучасного спірографа MicroLab. Дослідження включало три послідовні інгаляції. Для першої інгаляції використовували 2,0 мл стерильного 0,9% розчину NaCl, для другої та третьої по 2,0 мл 3% розчину NaCl та 7% розчину NaCl відповідно. Інтервал між інгаляціями становив у середньому 15-20 хвилин. Після кожної інгаляції аналізували клінічні зміни (характер кашлю, появу індукованого мокротиння, аускультативні зміни в легенях) та зміни показників функції зовнішнього дихання. Тест припинявся при виникненні на тлі інгаляції утрудненого дихання та спастичного кашлю, зниження ОФВ₁ на 12% і більше. Для усунення спровокованого бронхоспазму застосовували інгаляції β₂-агоністів короткої дії у вікових дозах.

Для здійснення процесу індукування та збору мокротиння в дітей віком 3-7 років додатково залучали уніфікований багатофункціональний інгалятор, особливістю якого є додаткова можливість збору мокротиння під час його продукування без необхідності його відкашлювання [1].

Для статистичної обробки отриманих результатів використовувалася ліцензійна програма «Statistica 6.1» (серійний номер – AGAR909E415822FA). Оцінювалися кількісні та якісні показники. При нормальному розподілі значень параметрів визначали середньоарифметичне значення (M) і його стандартну помилку (m). Достовірність відмінностей кількісних ознак визначали за допомогою парного t – критерію Стьюдента для залежних сукупностей. Резуль-

тати вважали статистично значущими при значеннях $p < 0,05$ [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

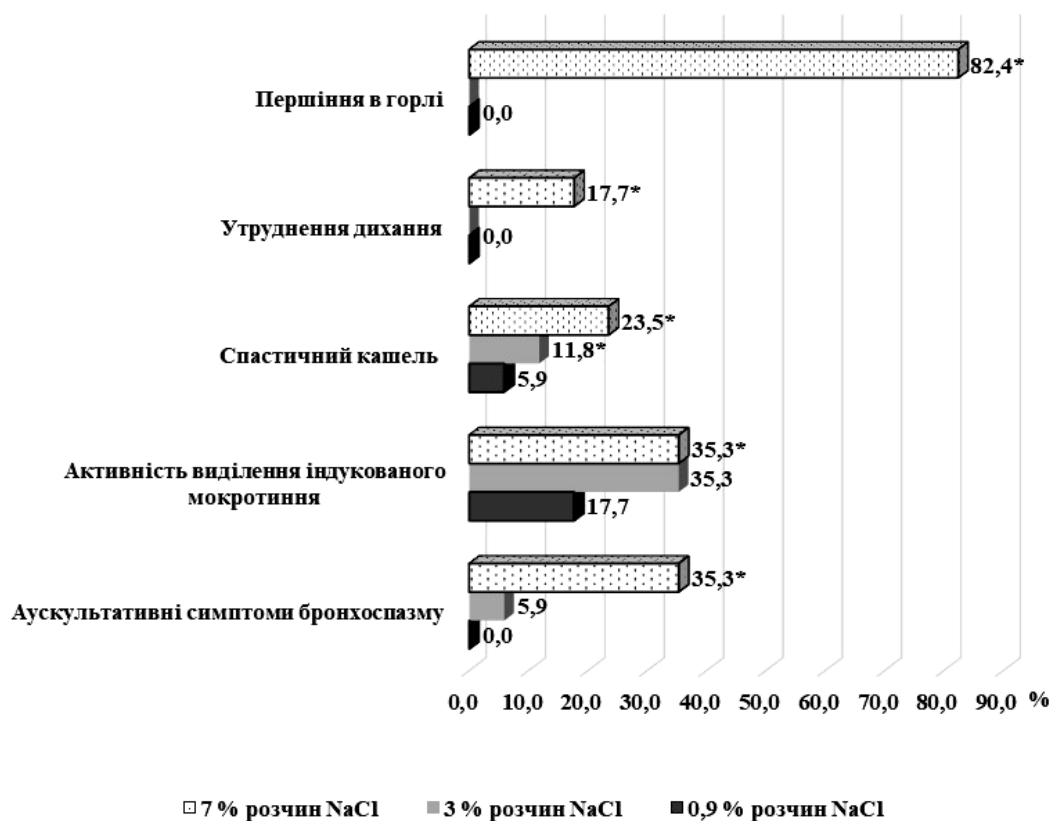
Аналіз клінічних даних показав, що 76,5% хворих на МВ мали тяжкий перебіг захворювання та 23,5% хворих – перебіг середнього ступеня тяжкості. Ураження бронхолегеневої системи у вигляді хронічного бронхіту було діагностовано в 70,6% обстежених хворих.

На момент обстеження до проведення інгаляцій переважна більшість хворих (75,0%) скаржилася на вологий малопродуктивний кашель, 16,7% – продуктивний кашель та 8,3% хворих – сухий. У 90,9% хворих з ураженням бронхолегеневої системи кашель супроводжувався виділенням слизово-гнійного та в 9,1% – слизового мокротиння. За даними аускультативної в кожній третій дитини (32,4%) було зафіксовано вологі різнокаліберні хрипи над усією поверхнею легень.

Після інгаляцій 0,9% розчину NaCl не виявлено достовірних клінічних відмінностей порівняно з вихідними даними ($p > 0,05$). Проте після інгаляцій ГРХН кашель став продуктивним у 50% хворих ($p < 0,05$), вологі різнокаліберні

хрипи над всією поверхнею легень вислуховувались у 58,3% хворих ($p < 0,05$). При цьому достовірних клінічних відмінностей при використанні 3% розчину NaCl та 7% розчину NaCl не виявлено ($p > 0,05$).

При вивченні переносимості інгаляцій ГРХН у пацієнтів були зареєстровані такі побічні явища, як першіння в горлі, утруднення дихання та спастичний кашель. При аналізі побічних явищ інгаляційної терапії ГРХН були виявлені статистично значущі відмінності (рис.). Так, скарги на першіння в горлі та утруднене дихання виникли лише після інгаляцій 7% розчину NaCl у 82,4% та 17,7% хворих відповідно. Спастичний кашель спостерігався в 5,9% хворих після інгаляцій 0,9% розчину NaCl, в 11,8% хворих ($p < 0,05$) після інгаляцій 3% розчину NaCl та в 23,5% хворих після інгаляцій 7% розчину NaCl ($p < 0,05$). Аускультативні симптоми бронхоспазму виникали лише після інгаляцій ГРХН та достовірно частіше реєструвалися після інгаляцій 7% розчину NaCl, ніж після 3% розчину NaCl (35,3% проти 5,9%; $p < 0,001$).



Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з вихідними даними.

Частота побічних явищ при використанні розчинів хлориду натрію різних концентрацій, %

Результати спірометричного дослідження показали, що середні об'ємні та швидкісні показники функції зовнішнього дихання у хворих до проведення інгаляцій знаходилися в

межах норми (табл.). Проте в 23,5% серед обстежених хворих були виявлені змішані вентиляційні порушення помірного ступеня з переважанням обструктивного компонента.

Показники функції зовнішнього дихання до та після інгаляцій розчинів натрію хлориду у хворих на МВ (P±m, n=34)

Показники	До інгаляцій	Після інгаляцій		
		0,9% розчин NaCl	3% розчин NaCl	7% розчин NaCl
ОФВ ₁ , %	86,1±4,7	84,5±4,8	83,2±5,1	82,1±4,9*
ФЖЕЛ, %	93,8±4,1	92,6±4,5	92,0±4,7	91,4±4,8
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	84,6±6,2	84,3±6,2	83,3±6,4	83,0±6,4
ПСВ, %	80,2±6,8	77,9±7,1	73,7±7,5	75,5±7,4

Примітка. * – p<0,1 порівняно з вихідними даними.

Після інгаляції 0,9% розчином NaCl та 3% розчином NaCl достовірних відмінностей середніх показників функції зовнішнього дихання порівняно з вихідними середніми даними не виявлено (p>0,05). Проте в 17,7% хворих після інгаляції 0,9% розчином NaCl зафіксовано зниження ОФВ₁ у межах від 10 до 20%. Ці зміни збіглися з посиленням вологого кашлю в дітей та, ймовірно, пов'язані з розрідженням мокротиння, що ще раз підтверджує необхідність проведення кінезитерапії в пацієнтів з порушенням дренажної функції бронхів.

Після інгаляції 3% розчину NaCl зниження ОФВ₁ у межах від 10 до 20% спостерігалось в 11,8% хворих. Клінічно значуще зниження (більше 20%) ОФВ₁ спостерігалось лише в 5,8% хворих, що є діагностичною ознакою виникнення бронхоспазму. Розвиток бронхоспазму у хворих на МВ різко ускладнює перебіг бронхолегеневого процесу – призводить до інтенсифікації інфекційного процесу і формування порочного кола: обструкція-інфекція-запалення з пошкодженням тканин легень. Клінічним проявом порочного кола є прогресуюче зниження функціональних показників дихання.

Інгаляції 7% розчином NaCl супроводжувались тенденцією до зниження середніх показників бронхіальної прохідності порівняно з вихідними даними (з 86,1±4,7% до 82,1±4,9%, p<0,1). При цьому зниження ОФВ₁ у межах від 10 до 20% спостерігалось в 17,7% хворих та зниження ОФВ₁ більше 20% – в 11,8% хворих. Установлено також, що зниження ОФВ₁ більше ніж на 20% корелювало з клінічними симптомами бронхоспазму (r=+0,39, p<0,05).

Проведено аналіз відновлення спірометричних показників в 11 дітей зі зниженням ОФВ₁ після інгаляції β2-агоністу короткої дії. Зворотність бронхіальної обструкції на 12% і більше зафіксовано тільки в 5 дітей, що підтверджує наявність у них спровокованого бронхоспазму.

Цікавим з науково-практичних позицій є те, що в 11,8% хворих інгаляції 7% розчином NaCl викликали бронхолітичний ефект (приріст ОФВ₁ більше 12%), що збігається з даними деяких авторів [5, 13] та, ймовірно, свідчить про підвищення рівня зволоження поверхні дихальних шляхів, покращення реологічних властивостей мокротиння та мукоциліарного кліренсу на тлі відсутності загальної бронхіальної гіперчутливості. Саме в цій групі хворих на МВ слід очікувати значний як муколітичний, так і бактеріостатичний ефекти. Отримані дані потребують подальшого вивчення та уточнення.

Застосування методу індукованого виділення мокротиння в підгрупі дітей раннього віку без МВ за розробленою методикою дозволило отримати достатню для цитологічного дослідження кількість біоматеріалу з нижніх дихальних шляхів у 90,2% (n=25) хворих. Тривалість збирання мокротиння в середньому становила 15-20 хвилин. У 37,0% (n=10) дітей достатнім було проведення інгаляції 0,9% розчину NaCl, іншим для посилення секреції додатково застосовувалися ГРХН. Клінічні ознаки побічних явищ відмічались у 18,5% (n=5) дітей у вигляді першіння в горлі та спастичного кашлю. Ознак бронхоспазму в досліджуваних дітей не виявлено. Вірогідних відмінностей щодо активності виділення індукованого мокротиння після

інгаляцій 3% розчину NaCl та 7% розчину NaCl не було (37,1% в обох випадках, $p > 0,05$), що доводить нераціональність використання інгаляцій 7% розчину NaCl у дітей тільки для отримання мокротиння з метою його лабораторного аналізу.

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що в дітей раннього віку без МВ 3% розчин NaCl є ефективним не тільки як засіб для гідратації слизової оболонки бронхів, а і як той, що сприяє ефективному відкашлюванню мокротиння. Побічні ефекти 3% ГРХН слабо виражені й можуть бути легко усунені.

У дітей з муковісцидозом вибір концентрації гіпертонічного розчину повинен бути персоналізованим. Оскільки відомо, що ГРХН є бронхопровокатором та може подразнювати дихальні шляхи, то недивний той факт, що в деяких пацієнтів мали місце такі побічні ефекти, як першіння в горлі, утруднення дихання, спастичний кашель та аускультативні симптоми бронхоспазму. Враховуючи це, першу інгаляцію ГРХН усім хворим необхідно проводити в присутності лікаря та під контролем спірометричного дослідження. Для профілактики розвитку небажаних явищ пацієнтам з гіперреактивністю дихальних шляхів рекомендовано

проводити інгаляції β_2 -агоністами короткої дії перед інгаляцією ГРХН.

ВИСНОВКИ

1. Активність виділення індукованого мокротиння в дітей, які не мають хронічних захворювань органів дихання, після інгаляцій 3% та 7% розчинів NaCl вірогідно не відрізняється, що доводить нераціональність використання інгаляцій 7% розчину NaCl у дітей тільки для отримання мокротиння з метою його лабораторного аналізу.

2. Гіпертонічні розчини хлориду натрію є сучасними лікарськими засобами, що сприяють покращенню виділення мокротиння, але їх використання потребує персоналізованого підходу, в тому числі в комплексній муколітичній терапії хворих на муковісцидоз.

3. Призначення гіпертонічних розчинів хлориду натрію дітям потребує проведення пробних інгаляцій під контролем спірометричного дослідження на початку лікування для визначення індивідуальної чутливості пацієнта та прогнозування позитивного терапевтичного ефекту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Багатофункціональний інгалятор: пат. 394668 Україна: МПК (2009) А61М15/00, А61І1/00. № u200812126; заяв. 13.10.2008; оп. 25.02.2009, Бюл. № 4. 3 с.
2. Голованова І. А., Белікова І. В., Ляхова Н. О. Основи медичної статистики: навч. посіб. для аспірантів та клінічних ординаторів. Полтава, 2017. 113 с.
3. Локшина Э. Э., Зайцева О. В. Ингаляционная терапия у детей: новые возможности. *Пульмонология*. 2019. Т. 29, № 4. С. 499-507. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-499-507>
4. Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза / Н. Ю. Каширская и др. *Пульмонология*. 2016. Т. 26, № 5. С. 584-590. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590>
5. Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуруновой кислоты у взрослых больных муковисцидозом / С. А. Красовский и др. *Медицинский совет*. 2018. № 21. С. 72-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-72-77>
6. Самсонова И. П. Гиперреактивность дыхательных путей и ее диагностика у часто болеющих детей. *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2012. № 46. С. 109-115.
7. Симонова О. И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2015. № 14 (4). С. 509-513. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14.i4.1391>
8. Симонова О. И., Горинова Ю. В. Новая форма гипертонического раствора для небулайзерной терапии. *Вопросы соврем. педиатрии*. 2016. Т. 15, № 6. С. 631-634. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1662>
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Муковісцидоз»: Наказ МОЗ України від 15.07.2016 р. № 723.
10. 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. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019. № 2. С. 102-106. DOI: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-102-106>
11. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision / C. Castellani et al. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018. Vol. 17, No. 2. P. 153-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
12. Effects of inhaled hypertonic (7 %) saline on lung function test in preschool children with cystic fibrosis: results of a crossover, randomized clinical trial / R. Nenna et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017. Vol. 43. P. 1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0376-6>
13. Wark P., McDonald V. M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. No. 9. P. CD001506. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4>

REFERENCES

1. Ilchenko SI, Cherhinets VI. [Multifunctional inhaler]. Pat. 394668 Ukrayina; № u200812126; zajav. 13.10.2008; opubl. 25.02.2009, Bjul. № 4. 3 p. Ukrainian.
2. Golovanova IA, Bjelikova IV, Ljahova NO. [The basics of medical statistics: a textbook for graduate students and clinical residents]. Poltava, 2017. p. 113. Ukrainian.
3. Lokshina EE, Zaytseva OV. [Inhalation therapy in children: new opportunities]. Russian Pulmonology. 2019;29(4):499-507. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-499-507>. Russian.
4. Kashirskaya NY, Sherman VD, Kapranov NI. et al. [A role of hypertonic saline solution in treatment of cystic fibrosis]. Russian Pulmonology. 2016;26(5):584-590. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590> Russian.
5. Krasovsky SA, Amelina EL, Chernyak AV. et al. [Observational study of the use of 7% sodium chloride solution combined with 0,1% hyaluronic acid]. Meditsinsky Sovet. 2018;21:72-77. Russian. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-72-77>
6. Samsonova IP. [Airways hyperresponsiveness and its diagnosing in children who frequently get ill]. Bjuleten' fiziologii i patologii dyhanija. 2012;46:109-115. Russian.
7. Simonova OI. [Simple Answers to Complex Questions about Mucolytics for Children]. Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics. 2015;14(4):509-513. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14.i4.1391> Russian.
8. Simonova OI, Gorinova YuV. [New Form of Hypertonic Solution for Nebulization Therapy]. Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics. 2016;15(6): 631-634. Russian. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1662>
9. Unified clinical protocol of primary, secondary and tertiary medical care «Cystic fibrosis»: Order of the Ministry of Health of Ukraine N 723 dated 07/15/2016. Ukrainian.
10. Sherman VD, Odinaeva ND, Chernyak AV. [Investigation of the efficiency and tolerance of medical product Hyaneb and 7 % hypertensive solution of NaCl in children with cystic fibrosis]. Siberian Medical Review. 2019;(2):102-106. Russian. doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-102-106>
11. Castellani C, Duff AJA, Bell SC. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of Cystic Fibrosis. 2018;17(2):153-178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
12. Nenna R, Midulla F, Lambiase C. et al. Effects of inhaled hypertonic (7 %) saline on lung function test in preschool children with cystic fibrosis: results of a crossover, randomized clinical trial. Italian Journal of Pediatrics. 2017;43:1-6. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0376-6>
13. Wark P., McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;9:CD001506. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4>

Стаття надійшла до редакції
09.03.2020

