

# Оценка эффективности и безопасности применения гипертонического раствора 7% с гиалуроновой кислотой у пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе

Г.С. Аникин<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6298-4186>, [medi321@mail.ru](mailto:medi321@mail.ru)

И.В. Стожкова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5158-8903>, [IStozhkova@bk.ru](mailto:IStozhkova@bk.ru)

С.С. Шаронова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9215-9339>, [ana.sh917@gmail.com](mailto:ana.sh917@gmail.com)

Е.В. Курдюкова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7723-8701>, [katrin\\_45\\_34@mail.ru](mailto:katrin_45_34@mail.ru)

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации; 129090, Россия, Москва, Грохольский переулок, д. 31

## Резюме

**Введение.** С 2020 г. пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, представляет собой серьезную угрозу для систем здравоохранения во многих странах мира. Поиск недорогих и доступных, эффективных и безопасных лекарственных средств, которые могут способствовать быстрому выздоровлению и снизить риск тяжелого течения COVID-19, является важной задачей для системы здравоохранения любой страны. Давно известно, что 7%-й гипертонический раствор натрия хлорида обладает неспецифическими противовирусными, антибактериальными и противогрибковыми свойствами. Исследования 2020 г. показывают эффективность гипертонических растворов NaCl в блокировании репликации SARS-CoV-2 в клетках Vero. Эти данные свидетельствуют о том, что гипертонический раствор можно использовать в качестве профилактики и комплексного лечения пациентов с COVID-19.

**Цель исследования.** Изучить эффективность и безопасность гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой у пациентов, находящихся на амбулаторном лечении с легкой и среднетяжелой формой COVID-19.

**Материалы и методы.** Проведено открытое проспективное исследование применения гипертонического раствора 7% (ГР 7%) с гиалуроновой кислотой (ГК) (Ингасалин® форте 7%) у амбулаторных пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, имеющих 1 и более факторов риска тяжелого течения заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы по 30 человек в каждой. Основная группа получала в дополнение к стандартной терапии (в соответствии с действующими на момент обращения временными рекомендациями, версия 14 от 27.12.21) ингаляции ГР 7% с ГК утром и вечером в течение 10 дней, больные контрольной группы получали стандартную терапию в соответствии с временными рекомендациями.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов основной группы, получавших ГР 7% с ГК, уже на 5-й день терапии статистически значительно уменьшилась одышка и нормализовались показатели сатурации по сравнению с пациентами контрольной группы. В основной группе был госпитализирован 1 пациент, в контрольной – 4 пациента. Побочных эффектов, связанных с приемом ГР 7% с ГК, отмечено не было. Также не наблюдалось развитие кашля или его усиление на фоне ингаляций у пациентов основной группы.

**Заключение.** Целесообразно применение ГР 7% с ГК у пациентов, находящихся на амбулаторном лечении с легкой и среднетяжелой формой COVID-19 и имеющих один и более факторов риска тяжелого течения заболевания в составе комплексной терапии.

**Ключевые слова:** гипертонический раствор, гиалуроновая кислота, COVID-19, амбулаторное лечение, вирус, пандемия

**Для цитирования:** Аникин Г.С., Стожкова И.В., Шаронова С.С., Курдюкова Е.В. Оценка эффективности и безопасности применения гипертонического раствора 7% с гиалуроновой кислотой у пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе. *Медицинский совет.* 2022;16(8):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-19-27>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Evaluation of the efficacy and safety of the 7% hypertonic solution with hyaluronic acid in patients with COVID-19 in the outpatient phase

George S. Anikin<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6298-4186>, [medi321@mail.ru](mailto:medi321@mail.ru)

Irina V. Stozhkova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5158-8903>, [IStozhkova@bk.ru](mailto:IStozhkova@bk.ru)

Svetlana S. Sharonova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9215-9339>, [ana.sh917@gmail.com](mailto:ana.sh917@gmail.com)

Ekaterina V. Kurdyukova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7723-8701>, [katrin\\_45\\_34@mail.ru](mailto:katrin_45_34@mail.ru)

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Clinic No. 3 of the Presidential Administration of the Russian Federation; 31, Grokholskiy Lane, Moscow, 129090, Russia

## Abstract

**Introduction.** Since 2020, the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus poses a serious threat to health systems in many countries around the world. Finding inexpensive and affordable, effective and safe medications that can promote rapid recovery and reduce the risk of a severe course of COVID-19 is an important challenge for the health care system of any country. It has long been known that 7% hypertonic sodium chloride solution has nonspecific antiviral, antibacterial and antifungal properties. A 2020 study shows the effectiveness of hypertonic NaCl solutions in blocking SARS-CoV-2 replication in Vero cells. These data suggest that hypertonic solutions can be used as a prophylactic and alternative comprehensive treatment for patients with COVID-19.

**Aim.** We study the efficacy and safety of hypertonic solution with hyaluronic acid in patients undergoing outpatient treatment with mild to moderate COVID-19.

**Materials and methods.** We conducted an open prospective study of the use of hyaluronic acid (HA) solution 7% (Ingasalin® forte 7%) in outpatients with confirmed SARS-CoV-2 infection who had 1 or more risk factors for a severe course of the disease. Patients were divided into 2 groups of 30 patients each. The main group received, in addition to standard therapy (according to the interim guidelines in effect at the time of treatment, version 14 dated 12/27/21), inhalation of 7% HG with HA in the morning and evening for 10 days; patients in the control group received standard therapy according to the interim guidelines.

**Results and discussion.** Patients of the study group who received hyaluronic acid solution 7% had statistically significant decrease of dyspnea and normalization of saturation values already on the 5th day of therapy compared to patients of the control group. One patient in the study group was hospitalized, and 4 patients in the control group were hospitalized. There were no side effects associated with the administration of hyaluronic acid solution 7%. Also, there was no development of cough or its intensification against the background of inhalation in patients of the main group.

**Conclusion.** It is reasonable to use hyaluronic acid solution 7% in outpatients with mild to moderate COVID-19 and with one or more risk factors of severe disease course as part of complex therapy.

**Keywords:** hypertonic solution, hyaluronic acid, COVID-19, outpatient treatment, virus, pandemic

**For citation:** Anikin G.S., Stozhkova I.V., Sharonova S.S., Kurdyukova E.V. Evaluation of the efficacy and safety of the 7% hypertonic solution with hyaluronic acid in patients with COVID-19 in the outpatient phase. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(8):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-19-27>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, представляет собой серьезную угрозу для системы здравоохранения. ВОЗ объявила, что пандемия COVID-19 в марте 2020 г. распространилась по всему миру [1, 2]. По данным ВОЗ к 26 апреля 2022 г. SARS-CoV-2 было инфицировано 508 041 253 чел., из которых 6 224 220 скончались<sup>1</sup>. Известно, что наличие сопутствующих заболеваний и необходимость ИВЛ у пациентов с COVID-19 приводят к повышению риска смертельного исхода.

Несмотря на то, что прошло 2 года с момента начала пандемии, единого подхода к лечению данного заболевания в настоящее время не выработано. До сих пор основной проблемой здравоохранения в мире является необходимость госпитализации большого числа пациентов, которым требуется респираторная поддержка из-за связанного с COVID-19 тяжелого повреждения легких [3, 4]. В национальных масштабах остается важным аспектом поиск путей снижения как заболеваемости COVID-19, так и снижение риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

В то же время давно известны неспецифические бактерицидные и вирулицидные эффекты гипертониче-

ского раствора натрия хлорида. Так, A.L. Michon et al. показали, что уже 3%-й раствор гипертонический раствор натрия хлорида (ГР 3%) способен ингибировать рост *P. aeruginosa* в биопленках, которые обнаруживались на эндотрахеальных трубках уже через 24 ч после их установки [5, 6].

Результаты исследования S.H. Wang et al. показали, что ГР 7% снижает количество различных бактерий и большинства патогенов. Более того, ГР изменяет структуру биопленки, что может усиливать антибактериальный эффект гентамицина, диффундирующего в биопленки эндотрахеальных трубок [7].

Исследование H.L. Lin et al. показало, что ГР 7%, содержащий гентамицин, нанесенный в виде аэрозоля на среду с муцином, которая имитировала слизистую бронхов, замедлял рост биопленок в 3 раза по сравнению с аэрозолем, содержащим физиологический раствор (ФЗ) и гентамицин. При этом повышалась эффективность проникновения молекул гентамицина в биопленки на 70%, и снижалась подвижность бактерий на ~ 50% [8].

Исследование, проведенное в 2021 г. H.L. Lin et al., показало, что аэрозоль ГР 7% препятствует образованию биопленки мультирезистентной *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB) и повышает эффективность не только гентамицина, но и ацемицина, по сравнению с аэро-

<sup>1</sup> WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization. Available at: <https://covid19.who.int>.

зодем, содержащим ФЗ. ГР 7% приводит к изменениям стабильной адгезии бактерий, а также повышает способность проникновения антибиотиков сквозь слой слизи, что приводит к прерыванию процессов образования биопленки и снижению толерантности к антибиотикам [9].

Потенциальная противовирусная активность ГР *in vitro* была подтверждена для РНК-содержащих вирусов, таких как менговирусы, респираторно-синциальный вирус, вирус гриппа А, человеческий корона-вирус 229Е и вирус Коксаки В3, а также для ДНК-содержащих вирусов (вирус простого герпеса-1 и мышьяный гамма-герпесвирус 68) [10]. При этом результаты исследования F. Tatzber et al. показали, что ГР в концентрации 50 г/л угнетает рост *Saccharomyces cerevisiae* на фильтрующей поверхности фильтрующей маски при инкубации в течение 24 часов [11].

Хорошо известно, что ГР 7% входит в стандарты комплексной терапии муковисцидоза (МВ) [12, 13]. Кроме этого, E.P. Reeves et al. выявили, что ГР 7% способен снижать продукцию ИЛ-8 в секрете бронхов у пациентов с МВ и уменьшать выраженность нейтрофильного воспаления уже через 20 мин после ингаляции [14].

В исследовании G. Bergsson et al. продемонстрировали, что воздействие на электростатические взаимодействия посредством вдыхания ГР 7% повышает активность противомикробного белка LL-37, активность которого снижена у больных с МВ, тем самым восстанавливая утраченную бактерицидную способность [15].

Важно учитывать, что применение чистого ГР 7% через небулайзер достаточно часто приводит к развитию нежелательных лекарственных реакций в виде приступов кашля и ощущения раздражения в верхних дыхательных путях. P. Vuonpensiero et al. в исследовании показали, что добавление гиалуроновой кислоты (ГК) в комбинации с ГР 7% снижает риск развития нежелательных лекарственных реакций и повышает удовлетворенность пациентов в возрасте 12–17 лет с МВ [16].

В настоящее время возможности применения ГР при COVID-19 достаточно подробно рассматриваются рядом авторов. Исследования 2020 г. показывают эффективность гипертонических растворов NaCl в блокировании репликации SARS-CoV-2 в клетках Vero. Эти данные свидетельствуют о том, что гипертонический раствор можно использовать в качестве профилактики и комплексного лечения пациентов с COVID-19. Тем не менее необходимо проведение дальнейших клинических испытаний, чтобы доказать эффективность ГР 7% у таких пациентов [17].

Кроме того, согласно исследованию A.D. Desai et al. сердечные аритмии (мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, полная блокада сердца и желудочковая тахикардия) возникают у инфицированных, у выздоравливающих и у выздоровевших от COVID-19 пациентов [18].

Нарушения ритма в ряде случаев являются ограничением, а иногда и прямым противопоказанием к назначению бронхолитиков, которые иногда назначаются при лечении COVID-19, поэтому рассмотрение ингаляций

ГР 7% с ГК в качестве альтернативного варианта терапии как никогда является актуальным.

В исследовании J. Huang et al. продемонстрировано, что SARS-CoV-2 атакует эпителиальные клетки альвеолярного типа II, вызывая нарушение функциональности этих клеток, что может вызвать истощение легочного сурфактанта, повысить альвеолярное поверхностное натяжение и, в конечном итоге, привести к альвеолярному коллапсу [19].

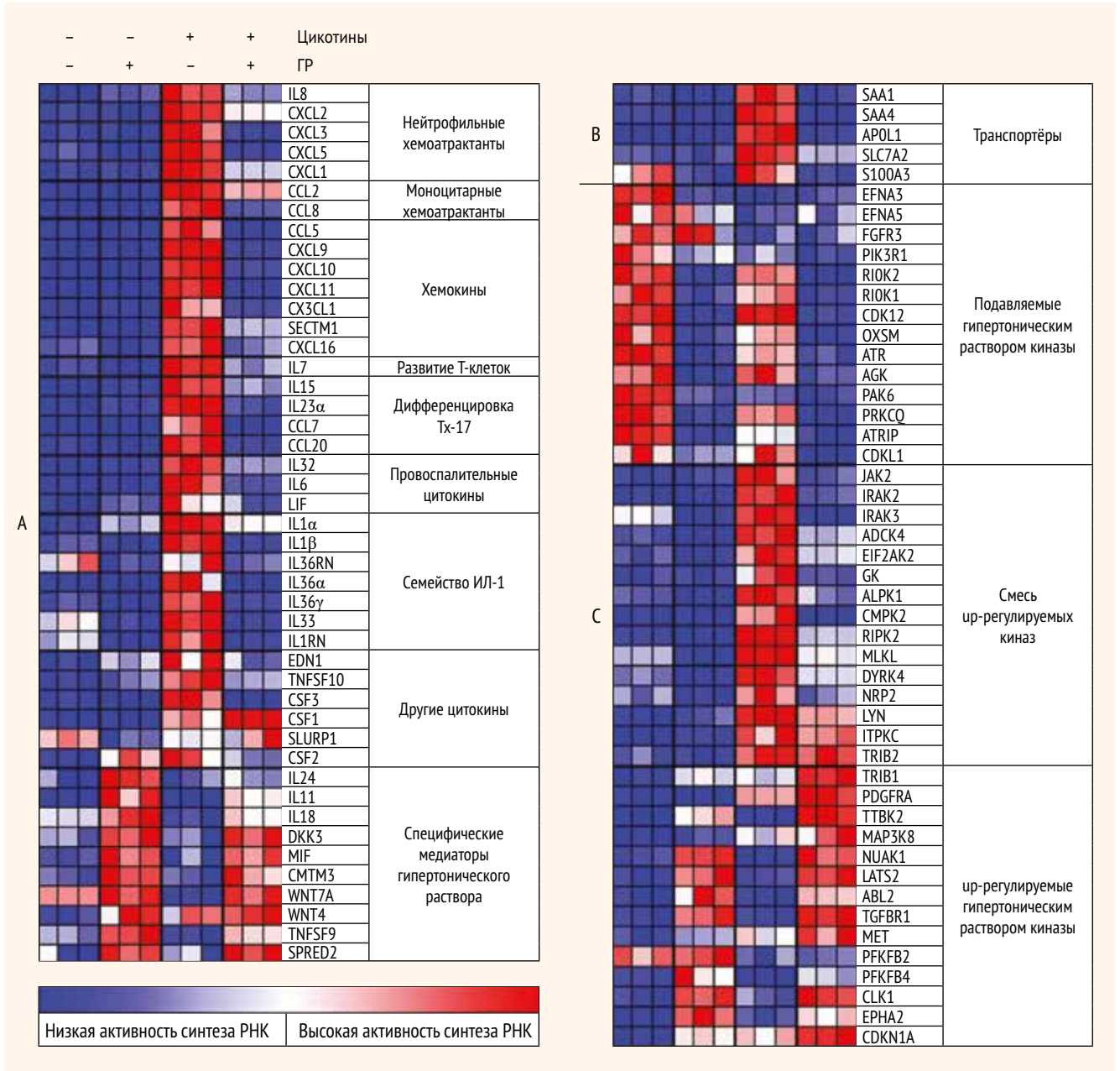
Результаты исследования S. Huijghebaert et al. показали, что ГР увлажняет респираторный эпителий и превращает слизь в гель, способствует биению ресничек и улучшает мукоцилиарный клиренс. Следовательно, смачивающие свойства NaCl могут способствовать снижению поверхностного натяжения, тем самым улучшая растяжимость дыхательных путей [20]. В то же время S. Mitra et al. доказали, что 400 мосмоль ГР ингибирует синтез значительного числа провоспалительных цитокинов и хемокинов, участвующих в развитии воспалительного ответа (*рис. 1*) [21].

Можно предположить возможный механизм действия ГР при COVID-19: ГР вызывает деполяризацию мембраны и переполнение Na<sup>+</sup> в клетках с последующим повышением внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, что приводит к низкоэнергетическому состоянию (высокое соотношение АДФ/АТФ) и к нарушению репликации вируса (*рис. 2*). Гиперосмотические внеклеточные концентрации NaCl активируют Na<sub>x</sub> каналы, чувствительные к Na<sup>+</sup> (но не к разнице потенциалов). Высокий уровень цитоплазматического Na<sup>+</sup> может задействовать эпителиальные натриевые (Na<sup>+</sup>) каналы (ENaC), дополнительно увеличивая внутриклеточную концентрацию Na<sup>+</sup>, вызывая деполяризацию клеточной мембраны и открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов Cav2.1. Деполяризация мембраны и входящий внутрь ток Ca<sup>2+</sup> могут вызвать нарушение функции митохондрий, что в сочетании с высокой активностью Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФазы из-за попытки клетки восстановить мембранный потенциал покоя приводит к увеличению отношения АДФ/АТФ. Такое низкоэнергетическое состояние негативно влияет на репликацию вируса. Так как клетки со временем восстанавливают мембранный потенциал покоя, K<sup>+</sup> каналы с большой проводимостью, которые активируются кальцием и напряжением, будут вызывать выходящий ток K<sup>+</sup>, восстанавливая мембранный потенциал покоя. Таким образом, нарушение внутриклеточной концентрации K<sup>+</sup> может также влиять на функционирование различных калиевых каналов, которые важны для жизненного цикла SARS-CoV-2 [17, 22–26].

Основываясь на данных S. Huijghebaert et al. и W.C. Zhang et al., потенциальная польза гипертонического раствора при COVID-19, по мнению авторов, представлена на *рис. 3* [20, 27].

ГР может быть многообещающим терапевтическим средством для пациентов с COVID-19 и эффективным способом предотвращения инфекции SARS-CoV-2. Учитывая простоту, высокую безопасность и потенциальную эффективность гипертонического раствора,

● **Рисунок 1.** ГР ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов (адаптировано) [21]  
 ● **Figure 1.** HTS inhibits the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines (adapted) [21]



было проведено исследование оценки перспективности применения ГР 7% при COVID-19.

**Цель исследования** – оценить эффективность применения ГР 7% с ГК у амбулаторных пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в составе комплексной терапии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование было включено 60 пациентов, которые были разделены на две группы: основную (группа активной терапии), где пациентам помимо терапии, проводимой в соответствии с действующими рекомендациями МЗ РФ, в схему были включены ингаляции Ингасалина форте 7%, и контрольную, пациенты которой получали

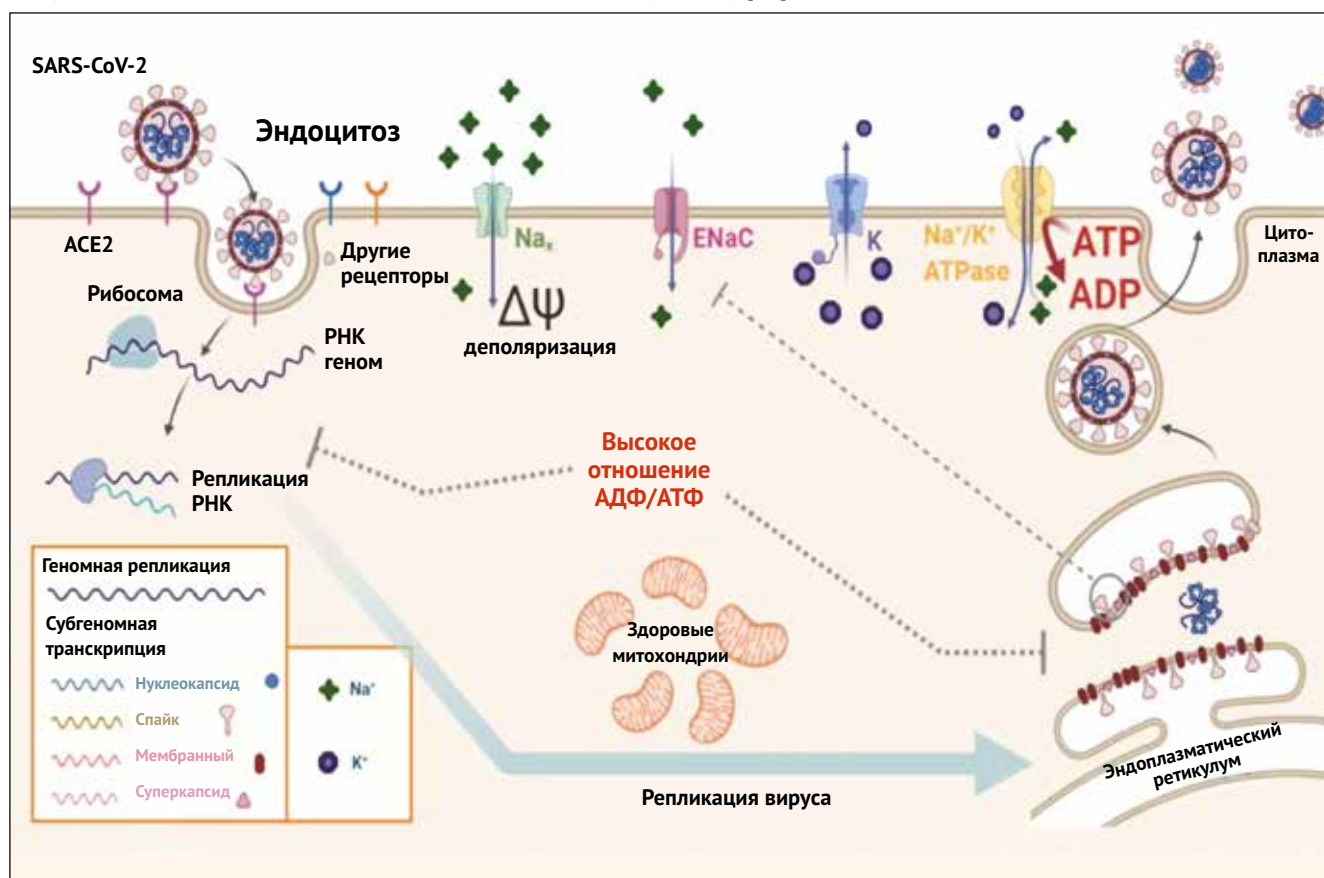
только терапию в соответствии с действующими рекомендациями МЗ РФ (версия 14 от 27.12.2021). Обе группы статистически значимо не различались по возрасту и частоте сопутствующих заболеваний (табл. 1).

Критерии включения в исследование:

1. Наличие положительного ПЦР-теста, полученного не позднее 3 дней от момента появления симптомов заболевания.
2. Одышка или затрудненное дыхание при нагрузке: включались пациенты с наличием одышки по шкале BCSS 1 балл и более.
3. Наличие хотя бы одного из симптомов инфекции SARS-CoV-2:

- кашель;
- боль в горле;

● **Рисунок 2.** Возможный механизм действия ГР при COVID-19 (адаптировано) [17]  
 ● **Figure 2.** Possible mechanism of action of HTS in COVID-19 (adapted) [17]



- заложенность носа;
- насморк;
- боль в мышцах или во всем теле;
- утомляемость;
- лихорадка >38,0 °C;
- озноб;
- головная боль;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- потеря обоняния;
- потеря вкуса.

4. Наличие как минимум одного фактора риска тяжелого течения COVID-19:

- возраст >60 лет;
- активное злокачественное новообразование;
- снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 см<sup>2</sup> (по СКД-EPI);
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- ожирение (индекс массы тела = 30 кг/м<sup>2</sup> или выше);
- серьезная кардиальная патология, например, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца или кардиомиопатия;
- сахарный диабет.

5. Способность и готовность пациента принимать Ингасалин форте 7% 2 раза в сутки и оценивать выраженность кашля по шкале тяжести кашля (шкала BCSS).

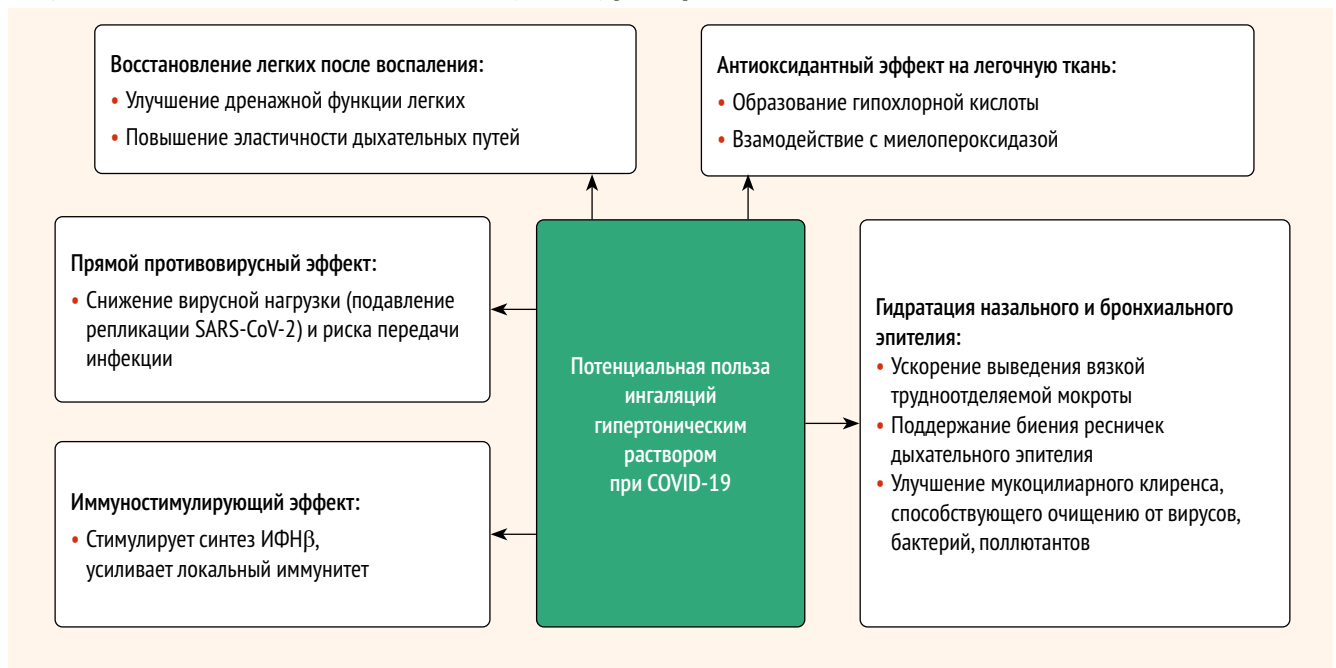
6. Возраст старше 18 лет.

Критерии невключения:

1. Течение COVID-19, требующее госпитализации.
2. Наличие гиперчувствительности к компонентам Ингасалина форте 7% – натрию хлориду и гиалуроновой кислоте.
3. Наличие тяжелой сопутствующей патологии, которая, по мнению врача-исследователя, может помешать приему исследуемого препарата (например, когнитивные расстройства).
4. Пациент является близким родственником или имеет близкого родственника (например, супруга, родителя/законного опекуна, родного брата/сестру, ребенка), который является работником учреждения, где проводилось исследование.
5. Беременность или грудное вскармливание.

Назначение Ингасалина форте 7% проводилось с первого дня терапии ингаляционно через небулайзер сроком на 10 дн. по 1 ингаляции 2 раза в день в течение 5 мин с интервалом 10–12 ч. Ежедневно пациент измерял сатурацию, температуру тела, АД, ЧСС, ЧДД за 30 сек, о чем уведомлял врача при телефонном контакте и вносил эти данные в выданный на приеме дневник пациента, как и данные о наличии и выраженности симптомов, указанных в пунктах 2 и 3 критерия включения. Также ежедневно проводилась оценка выраженность одышки по шкале BCSS (табл. 2), которая в последнее время применяется не только при ХОБЛ, но и при COVID-19 [28, 29].

● **Рисунок 3.** Потенциальная польза ГП при COVID-19 (адаптировано) [20, 27]  
 ● **Figure 3.** Potential benefit of HTS in COVID-19 (adapted) [20, 27]



● **Таблица 1.** Исходная характеристика пациентов в группах наблюдения  
 ● **Table 1.** Baseline characteristics of patients in the follow-up groups

Показатель	Группа 1	Группа 2	Значимость (p)
Возраст	56,63 ± 12,08	55,03 ± 11,93	p = 0,388
Рост	168,2 ± 9,47	170,4 ± 4,97	p = 0,134
Вес	74,9 ± 13,45	84,2 ± 20,76	p = 0,071
ИМТ	26,73 ± 5,74	29,14 ± 7,71	p = 0,236
Курение	12	5	p = 0,388
Сахарный диабет	7	6	p = 1,0
Сердечно-сосудистые заболевания	10	7	p = 0,998
Бронхиальная астма	1	2	p = 1,0
ХОБЛ	6	3	p = 0,988
СКФ	111,37 ± 44,36	110,47 ± 41,81	p = 0,799
BCSS	2,72 ± 0,8	2,9 ± 0,8	p = 0,949
SpO2	95,4 ± 1,3	96,0 ± 1,4	p = 0,107

Телефонные контакты устанавливались на 3, 5, 7, 10, 15 и 30 дни терапии. При этом врач посещал пациента на 5-й, 10-й и 15-й дни, а также при развитии у пациента неотложных состояний. На 30-й день пациент самостоятельно приезжал в клинику. У пациентов, в чьи жалобы входил

кашель, при телефонном контакте проводилась оценка по шкале тяжести кашля. Также оценка интенсивности кашля проводилась через 10 мин после ингаляции Ингасалином форте 7%.

На 1-й, 10-й, 30-й дни у пациента проводился забор клинического анализа крови и СРБ. В 1-й день также проводилось определение креатинина для расчета СКФ.

Исследование было выполнено на базе поликлиники №3 Управления делами Президента Российской Федерации. В качестве методов статистической обработки данных применялись непараметрические методы Хи-квадрат, критерия Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни. Расчеты проводились в программе IBM SPSS Statistics 26.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке динамики сатурации отмечалось статистически значимое улучшение показателей SpO2 у пациентов группы терапии Ингасалином форте 7% начиная с 5-го дня и сохранялись до 30-го дня терапии по сравнению с контрольной группой (табл. 3). В основной группе наблюдалась нормализация показателей сатурации (SpO2 ≥ 95%) у всех участников (исходно у 11 участников исследуемой группы SpO2 было ниже 95%), в то время как в контрольной группе 7 пациентов (23%) не достигли нормальных показателей сатурации SpO2 95% (исходно у 10 участников контрольной группы SpO2 было ниже 95%) (p = 0,005). В контрольной группе по сравнению с первым днем терапии статистически значимые улучшения в SpO2 появились на 15-й день терапии и сохранялись до 30-го дня терапии.

Оценка динамики одышки по шкале BCSS также показала статистически значимое улучшение у пациен-

● **Таблица 2.** Шкала BCSS

● **Table 2.** BCSS scale

1. Насколько было затруднено Ваше дыхание сегодня?	
0 баллов	Нисколько, никакой одышки
1 балл	Слегка: одышка во время физической нагрузки (например, бег)
2 балла	Средне: одышка при обычной активности (уборка постели)
3 балла	Заметно: одышка при умывании или одевании
4 балла	Сильно: почти постоянная, даже во время отдыха
2. Каким был Ваш кашель сегодня?	
0 баллов	Отсутствовал, никакого кашля
1 балл	Редко: кашель время от времени
2 балла	Иногда: реже, чем 1 раз в час
3 балла	Часто: один или больше раз в течение часа
4 балла	Почти постоянно кашлял
3. Как часто Вас сегодня беспокоило отделение мокроты?	
0 баллов	Совсем не беспокоило
1 балл	Слегка: изредка беспокоило
2 балла	Средне: заметно беспокоило
3 балла	Заметно: вызывало большое неудобство
4 балла	Сильно: почти постоянно беспокоило

● **Таблица 3.** Динамика SpO<sub>2</sub> в основной и контрольных группах

● **Table 3.** SpO<sub>2</sub> dynamics in treatment and control groups

SpO <sub>2</sub>	Основная группа	Контрольная группа	Значимость (p)
Исходно (День 1)	95,5 ± 1,2	96,0 ± 1,4	p = 0,107
День 5	97,1 ± 1,4	95,9 ± 1,4	p = 0,005
Д1-Д5, p	p = 0,003	p = 0,503	
День 7	97,6 ± 1,3	96,3 ± 1,4	p = 0,001
Д1-Д7, p	p = 0,002	p = 0,666	
День 10	96,7 ± 1,4	95,5 ± 1,4	p = 0,004
Д1-Д10, p	p = 0,004	p = 0,095	
День 15	96,8 ± 1,5	97,8 ± 1,2	p = 0,012
Д1-Д15, p	p = 0,006	p = 0,002	
День 30	97,3 ± 1,3	97,5 ± 1,2	p = 0,613
Д1-Д30, p	p > 0,005	p = 0,001	

тов к 5-му дню терапии среди пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой, а также по сравнению с исходными значениями. В то же время статистически значимые различия между основной и контрольной группами сохранялись до 15-го дня. Стоит отметить, что в контрольной группе начиная с 7-го дня терапии были достигнуты статистически значимые различия по сравнению с первым днем, однако уменьшение интенсивности одышки у пациентов в исследуемой группе было более выраженным (табл. 4).

Среди пациентов, включенных в исследование, которые жаловались на кашель было 4 пациента в основной группе и 6 пациентов в контрольной. В данном исследовании не было получено статистически значимых различий по влиянию Ингасалина форте 7% на динамику кашля между пациентами основной и контрольной групп. Также не было получено статистически значимых различий по динамике нормализации температуры у пациентов исследуемой и контрольной групп. Это может быть связано с тем, что пациентов с устойчивой лихорадкой >38 °С госпитализировали, и они выбывали из исследования. Так, было госпитализировано 4 пациента в контрольной группе и 1 пациент в основной группе. Статистически значимых различий по частоте госпитализации также не выявлено, что, очевидно, связано с малым объемом выборки.

Проводилась оценка безопасности применения Ингасалина форте 7%. Эпизодов появления или усиления кашля после применения Ингасалина форте 7% выявлено не было, как и не было отмечено других побочных эффектов терапии.

● **Таблица 4.** Динамика показателей одышки по шкале BCSS в основной и контрольных группах


● **Table 4.** Dynamics of BCSS dyspnea scores in treatment and control groups

	Основная группа	Контрольная группа	Значимость (p)
Исходно (День 1)	2,63 ± 0,81	2,9 ± 0,8	p = 0,331
День 5	1,4 ± 0,90	2,4 ± 1,1	p = 0,002
Д1-Д5, p	p > 0,001	p = 0,112	
День 7	1,40 ± 0,97	1,81 ± 1,0	p = 0,036
Д1-Д7, p	p > 0,001	p = 0,001	
День 10	0,60 ± 0,50	1,1 ± 0,9	p = 0,034
Д1-Д10, p	p = 0,001	p > 0,001	
День 15	0,53 ± 0,51	0,9 ± 0,9	p = 0,146
Д1-Д15, p	p = 0,004	p > 0,001	
День 30	0,27 ± 0,45	1,15 ± 0,8	p > 0,005
Д1-Д30, p	p > 0,001	p > 0,001	

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время поиск доступных эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 является краеугольным камнем в системе здравоохранения любой страны [30].

Проведенное исследование показало, что применение Ингасалина форте 7% через небулайзер в составе комплексной терапии в три раза быстрее по сравнению со стандартной терапией нормализует показатели сатурации уже на 5-й день лечения и значительно уменьшает одышку у пациентов с COVID-19. Терапия Ингасалином форте 7% безопасна, не сопровождается развитием или усилением кашля.

Таким образом, применение гипертонического раствора, учитывая его неспецифические антибактериальные и противовирусные свойства, может быть перспективным в комплексном лечении пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Однако для создания более значимой доказательной базы необходимо проведение крупных рандомизированных исследований. Также интересным представляется применение Ингасалина форте 7% в условиях стационара для оценки эффекта у госпитализированных пациентов, а также как возможного инструмента для снижения развития внутригоспитальных инфекций нижних дыхательных путей у пациентов в отделениях интенсивной терапии. 

Поступила / Received 28.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2022

Принята в печать / Accepted 15.03.2022

## Список литературы / References

- Tanni S.E., Silvinato A., Floriano I., Bacha H.A., Barbosa A.N., Bernardo W.M. Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2022;48(1):e20210393. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210393>.
- Ceribelli A., Motta F., De Santis M., Ansari A.A., Ridgway W.M., Gershwin M.E., Selmi C. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J Autoimmun.* 2020;109:102442. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102442>.
- Castro-Conde A.B., Mourinho V.M.L., Falque I.S., Castro J.L. COVID 19 and the new challenges in health management: The pilot experience of the Internal Medicine Department of a Regional hospital. *J Healthc Qual Res.* 2021;36(1):54–55. <https://doi.org/10.1016/j.jhqr.2020.11.001>.
- Blumenthal D., Fowler E.J., Abrams M., Collins S.R. Covid-19 – Implications for the Health Care System. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1483–1488. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2021088>.
- Michon A.-L., Jumas-Bilak E., Chiron R., Lamy B., Marchandin H. Advances toward the Elucidation of Hypertonic Saline Effects on *Pseudomonas aeruginosa* from Cystic Fibrosis Patients. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e90164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090164>.
- Thorarinsdottir H.R., Kander T., Holmberg A., Petronis S., Klarin B. Biofilm formation on three different endotracheal tubes: a prospective clinical trial. *Crit Care.* 2020;24(1):382. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03092-1>.
- Wang S.-H., Lin H.-L., Chen C.-S. Antimicrobial effect of hypertonic saline on sputum and biofilm in endotracheal tube. *European Respiratory Journal.* 2020;56:2337. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.2337>.
- Lin H.-L., Chiu L.-C., Wan G.-H., Huang C.-C., Lee Z.-T., Lin Y.-T. et al. Hypertonic saline enhances the efficacy of aerosolized gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep.* 2020;10(1):4325. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61413-4>.
- Lin H.-L., Chiang C.-E., Lin M.-C., Kau M.-L., Lin Y.-T., Chen C.-S. Aerosolized Hypertonic Saline Hinders Biofilm Formation to Enhance Antibiotic Susceptibility of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(9):1115. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091115>.
- Ramalingam S., Cai B., Wong J., Twomey M., Che R., Fu R.M. et al. Antiviral innate immune response in non-myeloid cells is augmented by chloride ions via an increase in intracellular hypochlorous acid levels. *Sci Rep.* 2018;8(1):13630. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31936-y>.
- Tatzber F., Resch U., Lindschinger M., Cvirn G., Wonisch W. Improved protection of filtering facepiece through inactivation of pathogens by hypertonic salt solutions – A possible COVID-19 prevention device. *Prev Med Rep.* 2020;20:101270. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2020.101270>.
- Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):CD001506. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4>.
- Mogayzel Jr P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A., Mueller G., Hadjiiladis D., Hoag J.B. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680–689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-11600E>.
- 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>.
- Bergsson G., Reeves E.P., McNally P., Chotirmall S.H., Greene C.M., Grealley P. et al. LL-37 Complexation with Glycosaminoglycans in Cystic Fibrosis Lungs Inhibits Antimicrobial Activity, Which Can Be Restored by Hypertonic Saline. *J Immunol.* 2009;183(1):543–551. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803959>.
- Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A., Di Pasqua A., Ferri P., Siano M. et al. Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther.* 2010;27(11):870–878. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0076-8>.
- Machado R.R.G., Glaser T., Araujo D.B., Petiz L.L., Oliveira D.B.L., Durigon G.S. et al. Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication by Hypertonic Saline Solution in Lung and Kidney Epithelial Cells. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2021;4(5):1514–1527. <https://doi.org/10.1021/acspstsc.1c00080>.
- Desai A.D., Boursiquot B.C., Melki L., Wan E.Y. Management of Arrhythmias Associated with COVID-19. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(1):2. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01434-7>.
- Huang J., Hume A.J., Abo K.M., Werder R.B., Villacorta-Martin C., Alysandratos K.-D. et al. SARS-CoV-2 Infection of Pluripotent Stem Cell-Derived Human Lung Alveolar Type 2 Cells Elicits a Rapid Epithelial-Intrinsic Inflammatory Response. *Cell Stem Cell.* 2020;27(6):962–973.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.09.015>.
- Huijghebaert S., Hoste L., Vanham G. Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(9):1275–1293. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03102-3>.
- Mitra S., Schiller D., Anderson C., Gamboni F., D'Alessandro A., Kelher M. et al. Hypertonic saline attenuates the cytokine-induced pro-inflammatory signature in primary human lung epithelia. *PLoS ONE.* 2017;12(12):e0189536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189536>.
- Ji H.-L., Song W., Gao Z., Su X.-F., Nie H.-G., Jiang Y. et al. SARS-CoV proteins decrease levels and activity of human ENaC via activation of distinct PKC isoforms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;296(3):L372–L383. <https://doi.org/10.1152/ajplung.90437.2008>.
- Berka U., Khan A., Blaas D., Fuchs R. Human Rhinovirus Type 2 Uncoating at the Plasma Membrane Is Not Affected by a pH Gradient but Is Affected by the Membrane Potential. *J Virol.* 2009;83(8):3778–3787. <https://doi.org/10.1128/JVI.01739-08>.
- Hover S., Foster B., Barr J.N., Mankouri J. Viral dependence on cellular ion channels – an emerging anti-viral target? *J Gen Virol.* 2017;98(3):345–351. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000712>.
- Jayaweera M., Perera H., Gunawardana B., Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res.* 2020;188:109819. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109819>.
- Nadesalingam A., Chen J.H.K., Farahvash A., Khan M.A. Hypertonic Saline Suppresses NADPH Oxidase-Dependent Neutrophil Extracellular Trap Formation and Promotes Apoptosis. *Front Immunol.* 2018;9:359. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00359>.
- Zhang W.-C., Du L.-J., Zheng X.-J., Chen X.-Q., Shi C., Chen B.-Y. et al. Elevated sodium chloride drives type I interferon signaling in macrophages and increases antiviral resistance. *J Biol Chem.* 2018;293(3):1030–1039. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.805093>.



28. Leidy N.K., Rennard S.I., Schmier J., Jones M.K.C., Goldman M. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest*. 2003;124(6):2182–2191. <https://doi.org/10.1378/chest.124.6.2182>.
29. Monk P.D., Marsden R.J., Tear V.J., Brookes J., Batten T.N., Mankowski M. et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG<sub>002</sub>) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):196–206. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7).
30. Gumber K., Pomila. FDA recommended potent drugs against COVID-19: Insight through molecular docking. *Mater Today Proc*. 2021;45:3328–3335. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.12.649>.

### **Информация об авторах:**

**Аникин Георгий Станиславович**, к.м.н., доцент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач-клинический фармаколог, Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации; 129090, Россия, Москва, Прохольский переулок, д. 31; [medi321@mail.ru](mailto:medi321@mail.ru)

**Стожкова Ирина Владимировна**, аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [IStozhkova@bk.ru](mailto:IStozhkova@bk.ru)

**Шаронова Светлана Сергеевна**, аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [ana.sh917@gmail.com](mailto:ana.sh917@gmail.com)

**Курдюкова Екатерина Витальевна**, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [katrin\\_45\\_34@mail.ru](mailto:katrin_45_34@mail.ru)

### **Information about the authors:**

**George S. Anikin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Doctor – Clinical Pharmacologist, Clinic No. 3 of the Presidential Administration of the Russian Federation; 31, Grokholskiy Lane, Moscow, 129090, Russia; [medi321@mail.ru](mailto:medi321@mail.ru)

**Irina V. Stozhkova**, Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [IStozhkova@bk.ru](mailto:IStozhkova@bk.ru)

**Svetlana S. Sharonova**, Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [ana.sh917@gmail.com](mailto:ana.sh917@gmail.com)

**Ekaterina V. Kurdyukova**, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [katrin\\_45\\_34@mail.ru](mailto:katrin_45_34@mail.ru)