

# СТРАТЕГІЇ ЗАХИСТУ РЕСПІРАТОРНИХ БАР'ЄРІВ В СЕЗОН ЗАСТУД, АБО ЯК ОПТИМІЗУВАТИ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО БРОНХІТУ В ДІТЕЙ ЗАВДЯКИ МУКОКОРЕКЦІЇ

О. К. Колоскова<sup>\*,1,A,D,F</sup>, А. Л. Косаковський<sup>2,C,E</sup>, К. В. Рудан<sup>1,B</sup>

<sup>1</sup>ЗВО «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

<sup>2</sup>ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

**Резюме.** Епітелій дихальних шляхів є ключовим бар'єром між організмом людини та зовнішнім середовищем і відіграє центральну роль у захисті легень від інфекційних агентів, зокрема вірусів. Важливим компонентом вродженого захисту респіраторного тракту є мукоциліарний кліренс (МЦК), ефективність якого залежить від узгодженої роботи війчастого епітелію, властивостей слизу та стану перичиліарного шару рідини. Порушення функції МЦК супроводжує більшість гострих і хронічних запальних захворювань дихальних шляхів, сприяючи мукостазу, мікробній колонізації та пролонгації перебігу хвороби. Одним із сучасних напрямів терапії є застосування інгаляційних засобів, спрямованих на регідратацію слизу, зменшення його в'язкості та відновлення захисних властивостей респіраторного епітелію.

**Метою даної роботи** було оцінити клінічну ефективність інгаляцій комбінованого небулізованого засобу у складі 3 % розчину натрію хлориду та 0,1 % гіалуринової кислоти у лікуванні дітей з гострим бронхітом.

**Матеріали та методи.** У пульмоалергологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» обстежено 58 дітей з гострим бронхітом, середній вік яких становив  $(6,6 \pm 0,30)$  року. Пацієнтів шляхом рандомізації розподілено на дві групи: I група ( $n = 30$ ) отримувала стандартну терапію в поєднанні з інгаляціями комбінації гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуриновою кислотою, II група ( $n = 28$ ) – лише стандартне лікування. Тяжкість перебігу бронхіту оцінювали за шкалою Bronchitis Severity Score (BSS). Аналіз ефективності лікування здійснювали з позицій клінічної епідеміології з визначенням абсолютного та відносного ризиків, співвідношення шансів і фармако-економічних показників.

**Результати.** Застосування комбінації гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуриновою кислотою у складі комплексної терапії асоціювалося з більш швидким регресом основних клінічних симптомів гострого бронхіту та достовірним зниженням сумарного бала BSS. У пацієнтів I групи відзначено зменшення ризику збереження симптомів захворювання, скорочення тривалості госпіталізації та загальної тривалості хвороби. Співвідношення шансів потреби у тривалішому стаціонарному лікуванні в групі стандартної терапії становило 2,6 (95% ДІ: 1,02–6,38). Середня тривалість захворювання була достовірно меншою у дітей, які отримували комбінацію гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуриновою кислотою ( $13,6 \pm 1,66$  проти  $18,3 \pm 0,68$  днів;  $p < 0,05$ ). Крім клінічних переваг, застосування препарату супроводжувалося зменшенням прямих медичних витрат.

**Висновки.** Інгаляції комбінації гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуриновою кислотою є безпечним та ефективним компонентом лікування дітей з гострим бронхітом. Використання препарату сприяє відновленню мукоциліарного кліренсу, зменшенню запалення, прискоренню одужання, скороченню тривалості госпіталізації та зниженню фармакологічного навантаження, що обґрунтовує доцільність його вклячення до комплексної терапії гострого бронхіту в педіатричній практиці.

**Ключові слова:** діти, гострий бронхіт, захист респіраторних бар'єрів.

**Вступ.** Епітелій дихальних шляхів вистилає респіраторний тракт людини і є основним місцем взаємодії хазяїна та навколишнього середовища, має складну клітинну будову та відіграє центральну роль у захисті легень від вдихуваних твердих частинок і патогенів, зокрема, вірусної природи. Окрім трьох основних типів клітин (келихоподібних, війкових і

базальних) в респіраторному епітелії присутні рідкісні клітинні популяції, наприклад, пучкові та нейроендокринні, які сприяють стимуляції певних рефлексів, таких як кашель, і посиленню запальних реакцій [1]. Келихоподібні та війчасті клітини сприяють мукоциліарному кліренсу дихальних шляхів, тоді як базальні клітини є мультипотентними стовбу-

ровими клітинами, які важливі для відновлення епітелію дихальних шляхів. Поверхнева рідина дихальних шляхів, складається зі слизу та перичиліарного шару, який утримується підслизовими залозами та келихоподібними клітинами. Шар слизу затримує вдихувані частки, такі як віруси, бактерії, тверді частинки та антигени, тоді як перичиліарний шар, який має нижчу в'язкість, дозволяє фізіологічному руху війок. Мукоциліарний кліренс (МЦК) — є основним вродженим захисним механізмом дихальних шляхів від патогенів, забруднюючих речовин та алергенів, а також першою лінією підтримки стерильності внутрішньолегеневих дихальних шляхів [2]. Трьома основними компонентами системи МКЦ є шар слизу, війчастий епітелій, здатний до биття, та шар перичиліарної рідини (товщиною біля 7 мкм) на поверхні дихальних шляхів, який сприяє рухам війчастих клітин.

Глибина шару перичиліарної рідини має критично важливе значення для МЦК, оскільки епітелій дихальних шляхів має високу проникність для води. Водночас об'єм рідини визначається кількістю хлориду натрію в просвіті дихальних шляхів [3], а вона регулюється абсорбцією натрію через епітеліальний натрієвий канал та екструзією хлориду через трансмембранний регулятор провідності муковісцидозу (CFTR), а також кальцій-активовані хлоридні канали [4].

CFTR відіграє ключову роль для підтримки фізіологічного стану перичиліарної рідини, підтримує її глибину для збереження руху війок та оптимального МЦК шляхом забезпечення необхідного осмотичного градієнту. Це пов'язане з його здатністю секретувати іони хлору ( $Cl^-$ ) [5] та посилювати парацелюлярну проникність для транспорту рідини. Для збереження гідrataції слизу у просвіті дихальних шляхів у фізіологічних умовах відбувається вивільнення хлориду та пригнічення внутрішньоклітинної абсорбції натрію, в результаті чого вода потрапляє в просвіт дихальних шляхів, зменшується набряк, розріджується слиз, забезпечується ефективний МЦК.

Порушення регуляції будь-якого компонента системи МЦК може зменшити його ефективність, що сприяє мікробній колонізації на тлі мукостазу [6]. Ефективне очищення від слизу є важливим для здоров'я легень, а захворювання дихальних шляхів є постійним наслідком поганого очищення. Здоровий слиз – це гель з низькою в'язкістю та еластичністю, який легко транспортується за допомогою війок, тоді як патологічний слиз має вищу в'язкість та елас-

тичність і важче очищається. Це призводить до хронізації запального процесу, прогресуючого обструктивного ураження легень та рецидивних захворювань респіраторного тракту [7].

Віруси володіють різними ефективними способами проникнення крізь респіраторний епітеліальний бар'єр, а саме: шляхом трансцитозу [8], або через інфіковані імунні клітини. Війкові клітини респіраторного епітелію є основними клітинами-мішенями для вірусної інфекції, реплікації та вивільнення нових вірусів. Інфіковані клітини скидають свої вій, що порушує МЦК. Таким чином, визначення взаємодії між вірусом і хазяїном мукоциліарного епітелію дихальних шляхів має вирішальне значення для розуміння механізмів, які регулюють вірусну інфекцію [9].

Перетворення здорового слизу на патологічний відбувається за допомогою кількох механізмів, які змінюють його гідrataцію та біохімічні складові. До них належать аномальна секреція солі та води, підвищене вироблення муцинів, інфільтрація слизу запальними клітинами та підвищена бронховаскулярна проникність. Порушена функція МЦК в першу чергу відповідає за мікробну колонізацію дихальних шляхів при хронічних захворюваннях, а гострий запальний процес, пригнічуючи функцію CFTR, супроводжується зменшенням шару перичиліарної рідини та її зневодненням, гіперсекрецією в'язкого і густого слизу, набряком слизової, що призводить до пригнічення биття війок та мукоциліарної дисфункції.

Унаслідок гіперсекреції слизу може виникнути оклюзія просвіту дихальних шляхів, оскільки гранули муцину набухають у кілька сотень разів від свого зневодненого об'єму в результаті гідrataції та накопичення іонів натрію, що, у свою чергу, сприяє дегідrataції епітелію дихальних шляхів, а також призводить до утворення концентрованого, гумоподібно-го, стійкого до розведення слизу [10].

Дисфункція МЦК виникає практично при всіх запальних захворюваннях дихальних шляхів, таких як гострі вірусні та бактеріальні інфекції верхніх та/або нижніх дихальних шляхів, а також хронічні захворювання респіраторних органів.

Терапевтичну тактику при дисфункції МЦК можна поділити на [11]: (1) середники, які зменшують вироблення муцину, (2) засоби, які зменшують секрецію муцину, (3) препарати, які сприяють очищенню респіраторного тракту від слизу, (4) протиінфекційні засоби.

Розрідженню густого муцину та виведенню слизу з дихальних шляхів ефективно допомагає інгаляційне використання гіпертонічних розчинів натрію хлориду. Гіпертонічний розчин натрію хлориду є мукогідратом, механізм діє якого полягає у регідратації перициліарного шару за рахунок осмотичного потоку води назовні з епітеліальних клітин. Також розглядають роль стимуляції кашлю та прямий вплив на еластичність та загущування слизу. Результати досліджень останніх років [12] свідчать про те, що гіпертонічний розчин натрію хлориду модулюють широкий спектр фізіологічних реакцій, а саме опосередковують гемодинаміку, ефективно збільшують об'єм плазми, змінюють електролітний склад; впливають на функції імунних клітин (нейтрофілів, фагоцитів, природних клітин-кілерів, лімфоцитів та системи комплементу); справляють захисний ефект проти смертності та бактеріємії при сепсисі; модулюють запальні реакції, зокрема володіють протизапальним ефектом шляхом зниження прозапальних реакцій в епітеліальних клітинах дрібних дихальних шляхів; а також прозапальним ефектом через індукцію запальних реакцій в клітинах макрофагів при хронічних захворюваннях дихальних шляхів.

Вивчається ефективність лікування інгаляціями 3–7 % гіпертонічного розчину хлориду натрію при гострому вірусному бронхіоліті у немовлят. Зокрема систематичний огляд, який охоплював 34 рандомізовані клінічні дослідження у паралельних групах (30 були подвійні сліпі), показав, що небулізований гіпертонічний розчин натрію хлориду призвів до статистично значущого скорочення тривалості госпіталізації (на 14 %), зменшив ризик госпіталізації (на 13 %) порівняно з небулізованим 0,9 % розчином натрію хлориду або стандартним лікуванням. У дослідженні [13], проведеному із залученням 100 передчасно народжених немовлят, доведено профілактичний ефект небулізованого гіпертонічного розчину натрію хлориду у превенції вентилятор-асоційованої пневмонії в інтубованих немовлят. Зокрема, вентилятор-асоційована пневмонія розвинулась у 18 % пацієнтів у групі втручання порівняно з 52 % у контрольній групі. При цьому в групі втручання спостерігалось значне зменшення тривалості штучної вентиляції легень ( $10,7 \pm 8,6$  проти  $16,9 \pm 3,4$ ,  $p < 0,001$ ) днів. Доведено ефективність гіпертонічного хлориду натрію в інгаляціях при лікуванні дітей з гострим бронхіолітом [14].

У лікуванні респіраторних захворювань у дітей інгаляції гіалурунової кислоти характеризуються

доволі успішним багаторічним досвідом та високою клінічною ефективністю, зокрема при рекурентних інфекціях верхніх дихальних шляхів, хронічного або рецидивного запалення середнього вуха та аденоїдів, а також нижніх дихальних шляхів при муковісцидозі у поєднанні з гіпертонічним розчином натрію хлориду [15].

Гіалурунова кислота — це глікозаміноглікан та основний компонент позаклітинного матриксу, вона має здатність зв'язувати велику кількість води завдяки встановленню внутрішньомолекулярних та міжмолекулярних водневих зв'язків [16]. Залежно від молекулярної маси гіалурунова кислота може справляти протизапальний ефект за великої маси молекул та контролювати рекрутування запальних клітин; а за низької молекулярної маси виявляти прозапальну активність та сприяти ангиогенезу та ремоделюванню тканин у процесі регенерації та загоєння [17, 18].

У нещодавньому дослідженні показано, що використання гіалурунової кислоти як трансмітера, завантаженого хлорамфеніколом, у боротьбі з бактеріальними біоплівками продемонструвало вищу антимікробну активність проти *E. Coli* завдяки здатності долати муцинові бар'єри та ефективно зменшувати проліферацію *E. Coli*, порівняно до вільного антибіотика [19]. У подвійному сліпому контрольованому дослідженні із залученням 39 немовлят, госпіталізованих з бронхіолітом легкого та середнього ступеня тяжкості, вивчали ефективність інгаляцій гіпертонічного розчину натрію хлориду та 0,1 % гіалурунової кислоти [20], у результаті чого доведено, що комбінація гіпертонічного розчину натрію хлориду із 0,1 % розчином гіалурунової кислоти є безпечною та ефективною терапією для лікування немовлят, госпіталізованих з бронхіолітом легкого та середнього ступеня тяжкості.

Найбільш сучасний представник комбінованого інгаляційного медичного виробу – Лорде Гіаль – інгаляційний розчин на основі 3 % розчину натрію хлориду, доповнений гіалуруновою кислотою – поєднує два механізми впливу на слиз: осмотичний та регідратаційний. Це дозволяє не просто розріджувати мокротиння, а структурно модифікувати (коригувати) його таким чином, щоб забезпечити ефективне та природне очищення дихальних шляхів. Дана комбінація середників продемонструвала ефективність у лікуванні муковісцидозу [21] із гарною переносимістю лікування за даними систематичного огляду та мета-аналізу останніх років [22].

Гіпертонічні розчини добре вивчені як індуктори осмотичного переміщення рідини в поверхневий шар слизу. Під дією 3 % розчину натрію хлориду вода переходить з епітелію у слизовий шар, збільшуючи об'єм рідини на його поверхні. Це веде до:

- зменшення в'язкості;
- зниження еластичності;
- покращення ковзання слизу по в'язкому епітелію.

Гіалуронат натрію – це поліаніон із високою гідрофільністю, здатний утримувати значну кількість води в структурі слизу. На відміну від простого осмотичного зволоження, гіалуронова кислота:

- утримує рідину всередині муцинової матриці;
- зменшує внутрішнє тертя волокон муцину;
- відновлює оптимальний баланс між еластичністю та текучістю.

Такий ефект дозволяє не лише розріджувати густий секрет, а й утримувати стабільно гідратований стан слизу триваліший час.

Дана комбінація гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуроновою кислотою – мукогідрант, що дозволяє відновити нормальні реологічні параметри слизу, покращити його евакуацію і сприяти відновленню функції дихальних шляхів при гострих та хронічних захворюваннях.

Наше невелике клінічне спостереження мало на меті оцінити ефективність інгаляцій комбінацій гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуроновою кислотою у лікуванні дітей з ознаками гострого бронхіту як тактики захисту слизових бар'єрів дихальних шляхів.

**Матеріали та методи.** В умовах пульмоалергологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» випадковим методом сформована когорта з 58 дітей, хворих на гострий брон-

хіт. Середній вік дітей сягав ( $6,6 \pm 0,30$ ) року, частка хлопчиків становила 63,3 %, відповідно частка дівчат — 36,7 %, більшість хворих (60,1 %) мешкала у сільській місцевості. У 34,8 % випадків хвороба перебігала у гострій формі, а у 65,2 % дітей бронхіт мав рецидивний перебіг. У 21,6 % пацієнтів верифіковано гострий простий бронхіт, у 78,4% – обструктивний, причому у 5,7 % спостережень виявляли ознаки гнійного ендобронхіту. За тяжкістю перебігу частіше траплявся середньо-тяжкий варіант (82,3 %) порівняно з легким (1,2 %) та тяжким (16,5 %). Бальна оцінка тяжкості перебігу бронхіту здійснювалася за допомогою шкали BSS, яка складається з п'яти критеріїв: кашель, вироблення мокротиння (відхаркування), хрипи (аускультация), біль у грудях під час кашлю та задишка [23]. Кожна складова BSS оцінювалася від 0 до 4 балів, а загальна оцінка BSS мала за максимум суму у 20 балів.

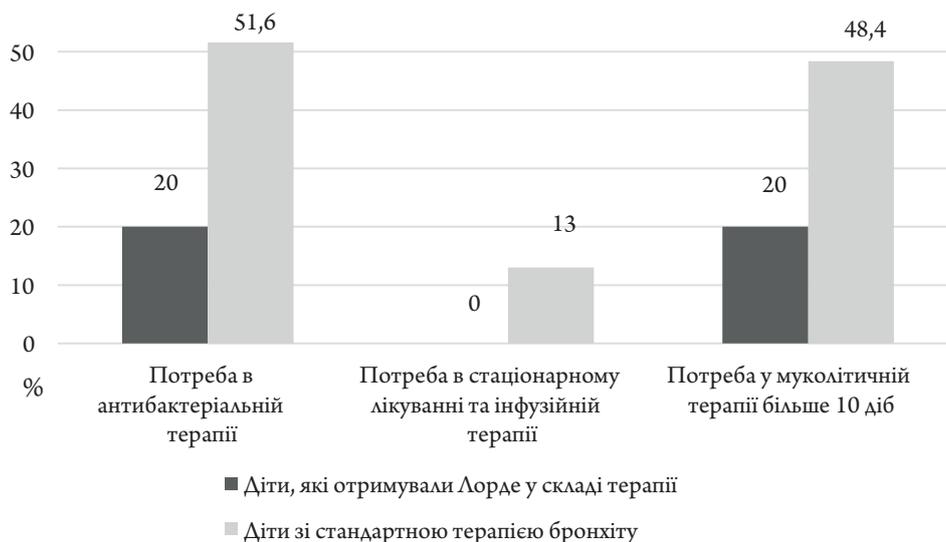
Хворих розподіляли на дві клінічні групи порівняння: до складу I групи увійшли 30 дітей, які в складі терапії отримували інгаляції небулізованого засобу комбінації гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуроновою кислотою по 3–4 мл двічі на добу, а 28 представників II клінічної групи одержували стандартну терапію. Дану комбінацію препаратів застосовували виходячи з того, що він активує розрідження та виведення густого та в'язкого мокротиння, покращує дихання, оскільки сприяє усуненню набряку слизових оболонок, допомагає у відновленні пошкоджених запаленням слизових оболонок дихальних шляхів. За основними клінічними ознаками групи були зіставлені.

Дане клінічне спостереження проведене з дотриманням основних положень GCP ICH і Гельсинської декларації з біомедичних досліджень, що передбачало дотримання концепції інформованої згоди батьків

**Таблиця. Показники ефективності отримуваної терапії у дітей груп порівняння**

Симптоми захворювання/ доба	Частка пацієнтів із позитивним ефектом лікування, %		Показники зниження ризику збереження симптомів		
	I група (n = 30)	II група (n = 28)	ЗАР, %	ЗВР, %	МКХ, (абс.)
Тахіпноє на 3 добу	92,9	65,4	27,5	29,6	3,64
Явища задухи на 3 день	92,9	65,4	27,5	29,6	3,64
Сильний кашель на 3 добу	35,7	7,7	28,0	78,4	3,57
Виразний кашель на 5 добу	57,7	30,8	26,9	46,6	3,72
Помірний кашель на 7 добу	90,9	57,7	33,2	36,5	3,01
Залишкові хрипи при аускультацияї на 7 добу	61,5	28,6	32,9	53,5	3,04
Оцінка BSS >3 балів на 7 добу	57,2	26,9	30,3	53,0	3,30

Примітка: ЗАР – зниження абсолютного ризику; ЗВР – зниження відносного ризику; МКХ – мінімальна кількість пролікованих хворих для отримання позитивного результату.



**Рис. Частота застосування окремих медичних засобів та втручань у групах порівняння (у %).**

хворих дітей, урахування переваг користі над ризиком шкоди, принципу конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, що нездатна до самозахисту, та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

Ефективність проведеного лікування оцінювали з позицій клінічної епідеміології.

**Результати та їх обговорення.** Нами проведено клінічний моніторинг основних симптомів гострого бронхіту у дітей груп порівняння. У таблиці наведено результати клініко-епідеміологічного аналізу симптомів захворювання у процесі стаціонарного лікування.

Таким чином, отримані результати оцінки ефективності застосованої лікувальної тактики продемонстрували виразний регрес як окремих симптомів гострого бронхіту, та і полегшення його перебігу за сумарною оцінкою за BSS. Лікувально-профілактичний ефект інгаляцій комбінації гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуроновою кислотою підтверджувався зниженням абсолютного та відносного ризиків збереження симптомів бронхіту, а для досягнення позитивного результату необхідно буде пролікувати трохи більше 3-х пацієнтів. Отриманий позитивний клінічний ефект завдяки доповненню лікувального стандарту інгаляціями комбінації гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуроновою кислотою дозволив скоротити тривалість госпіталізації. Показано, що пацієнти I групи мали коротший термін стаціонарного лікування, натомість хворі групи стандартного лікуванні мали вищий ризик тривалішої госпіталізації. Так, співвідношення шансів (OR) потреби в тривалішому стаціонарному

лікуванні у хворих II клінічної групи відносно дітей I групи, які в комплексному лікуванні отримували небулізовану комбінацію гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуроновою кислотою, становило 2,6 (95% ДІ: 1,02-6,38), відносний ризик (RR) — 2,2, атрибутивний ризик (AR) — 13,0 %.

На рис. наведена частота окремих фармако-економічних ефектів застосування інгаляцій комбінації гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуроновою кислотою у госпіталізованих з приводу гострого бронхіту дітей.

Як видно з наведених даних, застосування комбінації гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуроновою кислотою в лікуванні дітей із гострим бронхітом дозволяє зменшити прямі медичні витрати на їх лікування, що має позитивний економічний ефект і зменшує фармакологічне навантаження на хворих. Насамкінець слід відзначити, що середня тривалість захворювання в дітей I клінічної групи була достовірно меншою і становила ( $13,6 \pm 1,66$ ) дні, а у II групі – ( $18,3 \pm 0,68$ ) днів ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** 1. Інгаляції небулізованого комбінованого засобу Лорде Гіаль є безпечним і ефективним компонентом в лікуванні дітей з гострим бронхітом. 2. Інгаляції комбінації гіпертонічного розчину натрію хлориду з гіалуроновою кислотою в комплексній терапії захищають респіраторний епітелій від впливу інфекційних чинників, зменшують запальний процес, що в підсумку прискорює одужання дітей, скорочує тривалість госпіталізації та захворювання в цілому, а також дозволяє зменшити фармакологічне навантаження на дитячий організм, запобігає поліпрагмазії і скорочує прямі медичні видатки.

## STRATEGIES FOR PROTECTING RESPIRATORY BARRIERS DURING THE COLD SEASON, OR HOW TO OPTIMIZE THE TREATMENT OF ACUTE BRONCHITIS IN CHILDREN THROUGH MUCOCORRECTION

O. K. Koloskova<sup>1</sup>, A. L. Kosakovskiy<sup>2</sup>, K. V. Rudan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Higher Education Institution "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The airway epithelium is a key barrier between the human body and the external environment and plays a central role in protecting the lungs from infectious agents, particularly viruses. An important component of the innate defense of the respiratory tract is mucociliary clearance (MCC), the effectiveness of which depends on the coordinated function of the ciliated epithelium, the physicochemical properties of mucus, and the state of the periciliary fluid layer. Impairment of MCC accompanies most acute and chronic inflammatory airway diseases, promoting mucostasis, microbial colonization, and prolongation of the disease course. One of the modern therapeutic approaches involves the use of inhaled agents aimed at mucus rehydration, reduction of its viscosity, and restoration of the protective properties of the respiratory epithelium.

**The aim** of this study was to evaluate the clinical efficacy of inhalations of a combined nebulized agent consisting of 3% sodium chloride solution and 0.1% hyaluronic acid in the treatment of children with acute bronchitis.

**Methods.** A total of 58 children with acute bronchitis (mean age  $6.6 \pm 0.30$  years) were examined in the Pulmonology and Allergology Department of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital. Patients were randomized into two groups: Group I ( $n = 30$ ) received standard therapy combined with inhalations of hypertonic sodium chloride solution with hyaluronic acid, while Group II ( $n = 28$ ) received standard therapy only. The severity of bronchitis was assessed using the Bronchitis Severity Score (BSS). Treatment efficacy was analyzed from the perspective of clinical epidemiology, including the assessment of absolute and relative risks, odds ratios, and pharmacoeconomic indicators.

**Results.** The use of a combination of hypertonic sodium chloride solution with hyaluronic acid as part of comprehensive therapy was associated with a faster regression of the main clinical symptoms of acute bronchitis and a statistically significant reduction in the total BSS score. In Group I patients, a reduced risk of symptom persistence, shorter hospital stay, and decreased overall disease duration were observed. The odds ratio for the need for prolonged inpatient treatment in the standard therapy group was 2.6 (95% CI: 1.02–6.38). The mean duration of illness was significantly shorter in children receiving the combination of hypertonic sodium chloride solution with hyaluronic acid ( $13.6 \pm 1.66$  vs  $18.3 \pm 0.68$  days;  $p < 0.05$ ). In addition to clinical benefits, the use of the drug was associated with a reduction in direct medical costs.

**Conclusions.** Inhalations of a combination of hypertonic sodium chloride solution with hyaluronic acid are a safe and effective component of therapy for children with acute bronchitis. The use of this agent promotes restoration of mucociliary clearance, reduction of inflammation, acceleration of recovery, shortening of hospitalization duration, and reduction of pharmacological burden, which substantiates the feasibility of its inclusion in the comprehensive treatment of acute bronchitis in pediatric practice.

**Key words:** children, acute bronchitis, respiratory barrier protection.

**Декларація з етики.** У процесі збору, обробки та представлення результатів дослідження було забезпечено дотримання принципів конфіденційності персональних даних пацієнтів. Усі учасники надали добровільну письмову інформовану згоду на використання їхніх даних у науковій публікації.

**Конфлікт інтересів.** Автори підтверджують відсутність будь-якого потенційного або реального конфлікту інтересів.

**Фінансування.** Дослідження виконано в межах планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ «Сучасні епідеміологічні, клініко-параклінічні та діагностичні особливості найбільш поширених запальних захворювань інфекційної та неінфекційної природи у дітей» (01.01.2022–31.12.2026 р.р.) № держреєстрації: 0122U002208.

**Ethics Statement.** During the collection, processing, and presentation of the study data, the principles of confidentiality of patients' personal information were strictly observed. All participants provided written informed consent for the use of their data in this scientific publication.

**Conflict of Interest.** The authors declare no actual or potential conflicts of interest.

**Funding.** This study was conducted within the framework of the planned research project of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, entitled "Modern epidemiological, clinical, paraclinical and diagnostic features of the most common inflammatory diseases of infectious and non-infectious origin in children" (January 1, 2022–December 31, 2026), state registration No. 0122U002208.

### REFERENCES

- Kotas ME, Moore CM, Gurrola JG II, Pletcher SD, et al. IL-13-programmed airway tuft cells produce PGE<sub>2</sub>, which promotes CFTR-dependent mucociliary function. *JCI Insight*. 2022 Jul 8;7(13):e159832. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.159832>. PMID: 35608904; PMCID: PMC9310525.
- Pérez BF, Méndez GA, Lagos RA, Vargas M SL. Dinámica y patología del barrido mucociliar como mecanismo defensivo del pulmón y alternativas farmacológicas de tratamiento [Mucociliary clearance system in lung defense]. *Rev Med Chil*. 2014 May;142(5):606-15. Spanish. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000500009>. PMID: 25427018.
- Novak C, Ballinger MN, Ghadiali S. Mechanobiology of Pulmonary Diseases: A Review of Engineering Tools to Understand Lung Mechanotransduction. *J Biomech Eng*. 2021 Nov 1;143(11):110801. DOI: <https://doi.org/10.1115/1.4051118>. PMID: 33973005; PMCID: PMC8299813
- Manzanares D, Srinivasan M, Salathe ST, Ivonnet P, et al. IFN- $\gamma$ -mediated reduction of large-conductance, Ca<sup>2+</sup>-activated, voltage-dependent K<sup>+</sup> (BK) channel activity in airway epithelial cells leads to mucociliary dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Mar 1;306(S):L453-62. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00247.2013>. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24414257; PMCID: PMC3949055
- Yasuda M, Inui TA, Hirano S, Asano S, et al. Intracellular Cl<sup>-</sup> Regulation of Ciliary Beating in Ciliated Human Nasal Epithelial Cells: Frequency and Distance of Ciliary Beating Observed by High-Speed Video Microscopy. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 5;21(11):4052. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21114052>. PMID: 32517062; PMCID: PMC7312665.

6. Lee SG, Lee SN, Baek J, Yoon JH, Lee H. Mechanical compression enhances ciliary beating through cytoskeleton remodeling in human nasal epithelial cells. *Acta Biomater.* 2021 Jul 1;128:346-356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.030>. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33882353.
7. Yaghi A, Dolovich MB. Airway Epithelial Cell Cilia and Obstructive Lung Disease. *Cells.* 2016 Nov 11;5(4):40. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells5040040>. PMID: 27845721; PMCID: PMC5187524.
8. Tugizov SM, Herrera R, Palefsky JM. Epstein-Barr virus transcytosis through polarized oral epithelial cells. *J Virol.* 2013 Jul;87(14):8179-94. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00443-13>. Epub 2013 May 22. PMID: 23698302; PMCID: PMC3700193.
9. Subramaniyan B, Gurung S, Bodas M, Moore AR, et al. The Isolation and In Vitro Differentiation of Primary Fetal Baboon Tracheal Epithelial Cells for the Study of SARS-CoV-2 Host-Virus Interactions. *Viruses.* 2023 Mar 28;15(4):862. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15040862>. PMID: 37112842; PMCID: PMC10146425.
10. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med.* 2010 Dec 2;363(23):2233-47. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0910061>. PMID: 21121836; PMCID: PMC4048736
11. Singh M, Varkki S, Kinimi I, Das RR, et al. Expert group recommendation on inhaled mucoactive drugs in pediatric respiratory diseases: an Indian perspective. *Front Pediatr.* 2023 Dec 4;11:1322360. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1322360>. PMID: 38111626; PMCID: PMC10725989.
12. Huy TXN, Nguyen TT, Salad SA, Aguilar CNT, et al. Hypertonic Saline Induces Host Protective Immune Responses against *Brucella abortus* Infection in Mice. *J Microbiol Biotechnol.* 2024 Nov 28;34(11):2192-2200. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.2407.07040>. Epub 2024 Sep 11. PMID: 39403730; PMCID: PMC11637827.
13. Ezzeldin Z, Mansi Y, Gaber M, Zakaria R, Fawzy R, Mohamed MA. Nebulized hypertonic saline to prevent ventilator associated pneumonia in premature infants, a randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Nov;31(22):2947-2952. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1359826>. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28738709.
14. Angoulvant F, Bellétre X, Milcent K, Teglas JP, et al. Effect of Nebulized Hypertonic Saline Treatment in Emergency Departments on the Hospitalization Rate for Acute Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017 Aug 7;171(8):e171333. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1333>. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28586918; PMCID: PMC6583778.
15. Di Cicco M, Peroni D, Sepich M, Tozzi MG, Comberati P, Cutrera R. Hyaluronic acid for the treatment of airway diseases in children: Little evidence for few indications. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Aug;55(8):2156-2169. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24901>. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32530559.
16. Polizzi A, Leanza Y, Belmonte A, Grippaudo C, Leonardi R, Isola G. Impact of Hyaluronic Acid and Other Re-Epithelializing Agents in Periodontal Regeneration: A Molecular Perspective. *Int J Mol Sci.* 2024 Nov 17;25(22):12347. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252212347>. PMID: 39596411; PMCID: PMC11594871.
17. Iaconisi GN, Lunetti P, Gallo N, Cappello AR, et al. Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications-A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 18;24(12):10296. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241210296>. PMID: 37373443; PMCID: PMC10299688.
18. Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells.* 2020 Jul 21;9(7):1743. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9071743>. PMID: 32708202; PMCID: PMC7409253.
19. Ruiz-González N, Sánchez-deAlcázar D, Esporrín-Ubieto D, Di Carlo V, Sánchez S. Hyaluronic Acid-Based Nanomotors: Crossing Mucosal Barriers to Tackle Antimicrobial Resistance. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2025 May 14;17(19):27988-27999. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.5c03636>. Epub 2025 Apr 29. PMID: 40298340; PMCID: PMC12086762.
20. Nenna R, Papoff P, Moretti C, De Angelis D, et al. Seven percent hypertonic saline-0.1% hyaluronic acid in infants with mild-to-moderate bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Sep;49(9):919-25. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.22935>. Epub 2013 Nov 4. PMID: 24574431.
21. Khan Z, Naem MO, Amin DA, Amin L, et al. Effectiveness of hypertonic saline with or without hyaluronic acid among patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2024 Aug 30;86(10):6091-6096. DOI: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002450>. PMID: 39359762; PMCID: PMC11444569.
22. Arshid S, Ullah SE, Imran J, Syed MA, et al. The effectiveness of hyaluronic acid in reducing adverse effects associated with inhaled hypertonic saline therapy in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Can J Respir Ther.* 2023 Oct 31;59:214-222. DOI: <https://doi.org/10.29390/001c.89093>. PMID: 37927455; PMCID: PMC10621800.
23. Matthys H, Kamin W. Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2013 Oct;29(10):1383-90. DOI: <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.832183>. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23927521.

**Цитування:** Колоскова ОК, Косаковський АЛ, Рудан КВ. Стратегії захисту респіраторних бар'єрів в се-зон застуд, або як оптимізувати лікування гострого бронхіту в дитячій завдяки мукокорекції. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2026;25(1):35–41. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-1-35-41.

**Cited:** Koloskova OK, Kosakovskiy AL, Rudan KV. Strategies for protecting respiratory barriers during the cold season, or how to optimize the treatment of acute bronchitis in children through mucocorrection. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2026;25(1):35–41. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-1-35-41. Ukrainian.

#### Відомості про авторів

##### О. К. Колоскова\*

Доктор мед. наук, професор,  
завідувачка кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ЗВО «Буковинського державного медичного університету», 2, площа Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна  
koloskov.ek@gmail.com  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>

##### А. Л. Косаковський

Доктор мед. наук, професор,  
професор кафедри внутрішньої медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, 60, вул. Володимирська, м. Київ, 02000, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-7194-420X>

##### К. В. Рудан

Аспірант кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ЗВО «Буковинського державного медичного університету», 2, площа Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0009-5480-9896>

#### Information about authors

##### O. K. Koloskova

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases,  
Bukovinian State Medical University,  
2 Teatralna Square, Chernivtsi, 58002, Ukraine

##### A. L. Kosakovskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Professor of the Department of Internal Medicine,  
Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine",  
Taras Shevchenko National University of Kyiv,  
60 Volodymyrska Street, Kyiv, 02000, Ukraine

##### K. V. Rudan

Postgraduate Student (PhD Candidate) of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases,  
Bukovinian State Medical University,  
2 Teatralna Square, Chernivtsi, 58002, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 05.01.2026 р.

Після доопрацювання / Revised: 16.02.2026 р.

Прийнято до друку / Accepted: 25.03.2026 р.