

Зрошення носа сольовими розчинами при COVID-19: огляд досліджень

Боротьба з інфекцією SARS-CoV-2 ще далека від завершення, про що свідчить нове різке зростання випадків коронавірусної хвороби в Європі з початком холодного сезону. Четверта хвиля COVID-19 знову чинить тиск на системи охорони здоров'я та має несприятливі соціально-економічні наслідки. За даними Центрів контролю та профілактики захворювань США, негоспіталізовані пацієнти із захворюванням легкого і середнього ступенів тяжкості становлять ≈81% хворих на COVID-19, котрі потребують доступних ліків, які б могли прискорити усунення симптомів, а також обмежити виділення вірусу [1].

Промивання носової порожнини ізотонічним / гіпертонічним розчином хлориду натрію (NaCl), застосування аерозольних препаратів NaCl – традиційні методи догляду за слизовими оболонками верхніх дихальних шляхів. За допомогою нещодавніх досліджень за участю амбулаторних пацієнтів із COVID-19 виявлено значний вплив сольових зрошень на симптоми [2, 3], у зв'язку із чим колективом авторів із Бельгії [4] виконаний огляд фармакологічних ефектів сольових розчинів у контексті лікування та профілактики інфекції SARS-CoV-2. Ці ефекти передбачають обмеження утворення інфікованих краплин біоаерозолі, зволоження слизових оболонок і позитивний вплив на мукоциліарний кліренс (МЦК), пригнічення реплікації вірусу SARS-CoV-2, а також утворення хлорноватистої кислоти (HOCl), яка є природним антисептиком фагоцитарних клітин.

Змочувальні властивості та пригнічення утворення біоаерозолі

Термін «біоаерозоль» означає спонтанне утворення мікрокраплинок під час видиху, наприклад, при розмові та кашлі [4], на що впливає такий фізичний параметр рідини (слизу), як поверхневий натяг. Відомо, що сольовий розчин змінює фізико-хімічні властивості слизу на поверхні слизових оболонок, зокрема зменшує поверхневий натяг. У сукупності ці ефекти називають змочувальними властивостями. У двох дослідженнях оцінювали вплив промивання носа чи полоскання горла фізіологічним розчином на вірусні титри, під час проведення яких продемонстровано, що фізіологічний розчин може зменшити передачу вірусів через ефект прямого видалення вірусних частинок із поверхневої рідини [3, 5]. З погляду механіки пропонується таке пояснення: ізотонічний (фізіологічний) розчин змінює гелеутворювальні властивості муцину та поверхневий натяг рідкої плівки на епітелії дихальних шляхів, що зумовлює менше утворення крапель і фосфоліпідних везикул, отже, й менше вивільнення видихуваних біоаерозолів [4]. Окрім того, підвищена іонізація біоаерозолі, спричинена змочувальним ефектом NaCl, може зумовити легше захоплення та кращу фільтрацію мікрокраплин фільтрувальним матеріалом. Продемонстровано, що дрібнодисперсний біоаерозоль NaCl не так глибоко проникає у матеріал стандартних масок для обличчя (FFP1 і N95), як біоаерозоль на основі кукурудзяної олії [5].

Зволоження та покращення мукоциліарного кліренсу

МЦК є основним первинним вродженим захисним механізмом дихальних шляхів і легень, що безперервно очищає їх від пилу, інфекційних та інших частинок за допомогою циклічних рухів епітеліальних війок. Рухливість війок епітелію залежить від температури, рН та вологості. Пересихання респіраторного слизу пригнічує циліарну функцію. Гіпервентиляція та підвищена температура тіла за респіраторних інфекцій прискорюють висихання слизових оболонок. Експериментально доведено таке: якщо слизова оболонка залишається дегідратованою >15-18 хв, зволоження повітрям або промивання водою більше не здатне відновити рух війок; цього можна досягти лише застосуванням фізіологічного розчину. Під час використання різних методик продемонстровано, що ізотонічний сольовий розчин позитивно впливає на частоту биття війок, усуває циліостаз і створює оптимальні умови для роботи МЦК як у фізіологічних умовах, так і при ушкодженні епітелію [6, 7].

Гідратаційні ефекти сольових розчинів (0,9-7,0%) були задокументовані при хронічних захворюваннях дихальних шляхів, пов'язаних зі зневодненням муцинів у дихальних шляхах та/або легенях [8, 9]. Для сухого носа чи гортані ізотонічний (фізіологічний) розчин є засобом вибору з метою зволоження та відновлення очищувальної функції слизових оболонок. Окрім того, медичні працівники, які носять добре підібрані маски для обличчя, повідомляють, що менше страждають від сухості в носі та роті, якщо використовують ізотонічний сольовий розчин для промивання носа чи спреї 2 р/день, уранці, а також увечері [4].

Взаємодія сольового розчину із SARS-CoV-2

NaCl як іонізований розчин може впливати на інфекційність вірусу SARS-CoV-2, взаємодіючи з його іонними чи електростатичними зарядами. Machado та співавтори [10] продемонстрували,

що реплікація SARS-CoV-2 дозозалежно інгібується розчином 0,8-1,7% NaCl у культурі клітин Vero CL-81. Інгібування вірусної реплікації розпочалося з концентрації 0,6%, згодом збільшувалося до 50% пригнічення при концентрації 0,9% (ізотонічний розчин) і досягло 100% пригнічення за концентрації 1,5% (м'який гіпертонічний розчин). Однак автори зазначають, що сольовий розчин не має прямого впливу на сам вірус SARS-CoV-2: попередня обробка вірусу розчином не могла пригнічувати подальшу реплікацію вірусу в клітинах-хазяїнах.

Автори запропонували різні механізми, що лежать в основі ефекту пригнічення реплікації SARS-CoV-2:

- 1) гіперосмотичний стрес, спричинений NaCl, що зумовлює інгібування SARS-CoV-2 (втім, малоімовірно, оскільки не було продемонстровано прямого впливу на вірус);
- 2) зниження експресії сигнального шляху фосфокинази C (однак для відчутного зниження регуляції потрібен час);
- 3) деполаризація клітин-господарів через апікальні канали ENaC – основні іонні канали, які регулюють обмін натрію в клітинах респіраторного епітелію.

Крім того, висувається припущення, що інгібіторний ефект NaCl пов'язаний з ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ-2) – вхідним рецептором для вірусу SARS-CoV-2, який присутній у носі, ротоглотці та дихальних шляхах [4].

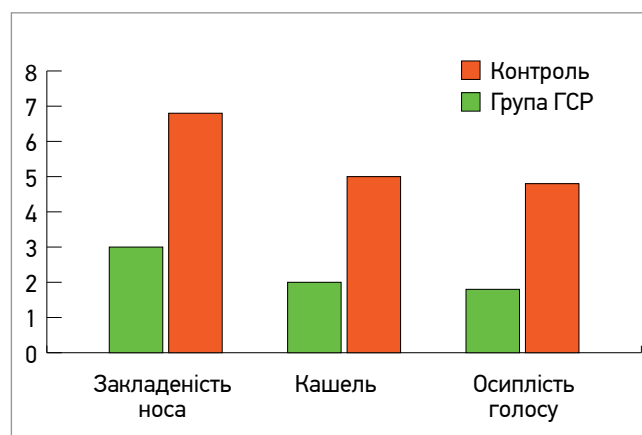


Рис. 1. Три симптоми коронавірусної ГРВІ, які найбільше реагували на сольові промивання носа в дослідженні ELVIS (адаптовано за Ramalingam S. et al. [3])

Примітка: на вертикальній шкалі зазначено кількість днів до зникнення симптомів у групах; всі різниці між групами є статистично значимими.

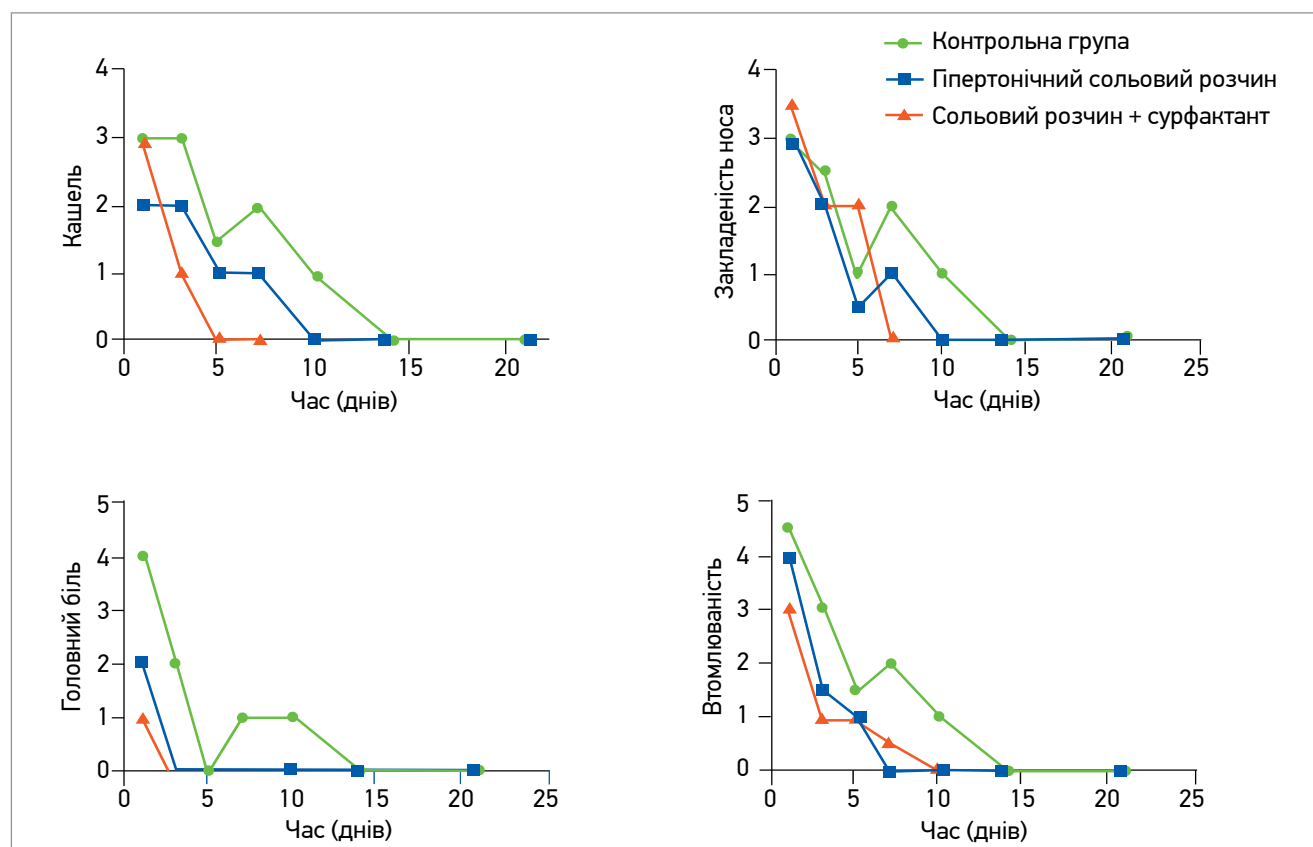


Рис. 2. Кількість днів до зникнення симптомів у пацієнтів з COVID-19

Примітка: медіанні оцінки надані пацієнтами впродовж 3 тиж дослідження [2].

Підвищення концентрації сольового розчину зумовлювало негайну дозозалежну стеричну перешкоду в конфігурації рецептора АПФ-2 для зв'язування ангіотензину II. Інгібування розпочалося при концентрації 100 ммоль (0,58%) NaCl, що близько до мінімальної ефективної інгібувальної концентрації розчину на реплікацію SARS-CoV-2 (0,8% NaCl) [11].

Активність мієлопероксидази та утворення HOCl

Додавання NaCl до середовища епітеліальних або фагоцитарних клітин *in vitro* спричиняє зсув активності ферменту мієлопероксидази (МПО) від перекисного окиснення з утворенням перекису водню (H₂O₂) до хлорування (з утворенням хлорноватистої кислоти, HOCl). HOCl є сильним окислювачем і основним діючим компонентом хлорвмісних відбілювачів та дезінфектантів з експериментально підтвердженою ефективністю проти вірусів усіх типів [4]. Вплив NaCl на МПО спостерігається вже при концентрації 10 ммоль (0,058%), тоді як віруліцидна дія HOCl – за 0,09-1,7% NaCl [12]. Активність МПО людини в нейтрофілах проявляється за 25-140 ммоль NaCl (0,14-0,82%), а фагоцитоз патогенів потребує постійного надходження хлорид-іонів (Cl⁻) для підтримки утворення HOCl у фагосомах [13].

Отже, епітеліальні клітини мають вроджений противірусний імунний механізм, виробляючи HOCl із хлорид-іонів, донором яких може бути розчин NaCl. Ramalingam і співавтори [12] перевірили інгібіторний ефект NaCl на низці вірусів різних типів, ДНК, РНК-вмісних, оболонкових та безоболонкових. В присутності NaCl виявлено пригнічення реплікації вірусу простого герпесу, коронавірусу людини 229E (HCoV-229E), респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу грипу А, вірусу Коксаки В3.

Реалізація механізмів у клінічну користь

У контексті лікування та профілактики звичайної застуди чи грипу дослідження свідчать про доцільність як гострого, так і профілактичного використання зрошень сольовим розчином. Користь зрошення сольовим розчином для сприяння одужанню від застуди визнана Всесвітньою організацією охорони здоров'я [14, 15]. Що стосується лікування пацієнтів із COVID-19, то в більшості ПЛР-позитивних осіб інфекція перебігає як безсимптомне чи легке захворювання. Ключовим завданням є попередження зараження контактних осіб. Оскільки передача вірусу може відбуватися через біоаерозоль у період до появи перших симптомів, ефективні гігієнічні заходи, як-от полоскання носа та горла сольовим розчином, слід розпочати якнайраніше, що пропонує Німецьке товариство лікарняної гігієни [4]. Найвні докази також надають раціональні аргументи для його застосування з метою стримування та полегшення легкої інфекції COVID-19, якщо лікування розпочато протягом 48 год після появи симптомів.

Для визначення оптимальної концентрації сольового розчину та частоти застосування потрібно провести додаткові дослідження, хоча попередні дані підтверджують використання як ізотонічного, так і гіпертонічного розчину NaCl. Ізотонічний (фізіологічний) розчин може бути пов'язаний з меншими побічними ефектами [4].

В підсумку автори наголошують **на подвійному сенсі застосування солевих розчинів під час пандемії COVID-19 – профілактичному та лікувальному** [4]. З одного боку, солевий розчин у формі назального спрею або ополіскувача для носа та ротової порожнини завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям обмежує утворення інфікованого біоаерозолу, а також передачу вірусу. Зволожувальні властивості NaCl виправдовують поєднання гігієни носової порожнини із сучасною маскою для обличчя та дотриманням дистанції. З іншого боку, виявлено багато механізмів сольового розчину, які посилюють вроджені первинні захисні механізми, як-от МЦК і МПО; вони доповнюються різними механізмами, що пригнічують реплікацію SARS-CoV-2. Важливо зазначити, що всі корисні ефекти розчину NaCl реалізуються в концентраціях, які наразі широко використовуються і представлені в аптеках як безрецептурні засоби. **Численні механізми дії виправдовують раннє застосування солевих розчинів із перших проявів симптомів COVID-19 з метою полегшення перебігу та прискорення одужання.**

Клінічні дослідження солевих зрошень при COVID-19

Вторинний аналіз даних пілотного рандомізованого контрольованого дослідження Edinburgh and Lothians Viral Intervention Study (ELVIS) демонструє, що зрошення носа та полоскання горла гіпертонічним солевим розчином (ГСР) зменшує тривалість коронавірусної інфекції верхніх дихальних шляхів у середньому на 2,5 дні [3].

Дослідження ELVIS було проведено незадовго до початку пандемії COVID-19 за участю 66 дорослих із гострими вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів [16]. Протягом 48 год після появи симптомів пацієнтів рандомізували до групи втручання (n=32) або контрольної (n=34) групи. Група втручання виконувала промивання носа ГСР удома стільки разів, скільки було необхідно (максимум 12 р/день). Учасники контрольної групи одужували від ГРВІ без додаткових втручань. Мазки з носа, зібрані під час набору в групи та насамперед уранці 4 дні поспіль під час дослідження, відправлялися в лабораторію для дослідження. В обох групах учасники вели щоденник, який містив Вісконсинську анкету симптомів верхніх дихальних шляхів (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21) протягом щонайбільше 14 днів або до повернення хорошого самопочуття протягом 2 днів поспіль.

У результаті застосування ГСР зменшило тривалість захворювання на 1,9 дні (p=0,01), скоротило прийом безрецептурних ліків на 36% (p=0,004), передачу інфекції у домашніх умовах на 35% (p=0,006) і виділення вірусу на $\geq 0,5 \log_{10}/d$ (p=0,04) у групі втручання порівняно з контролем [16].

Після початку пандемії COVID-19 автори дослідження провели повторний аналіз даних ELVIS з акцентом на пацієнтах, інфікованих коронавірусами [3]. Коронавіруси були другою за поширеністю причиною ГРВІ після риновірусів. Коронавірусами загалом було інфіковано 15 осіб: 7 хворих із групи втручання, 8 – із контрольної групи. В групі втручання 4 учасники були інфіковані α -коронавірусами (HCoV 229E, HCoV NL63) і 3 – β -коронавірусом (HCoV HKU1). У контрольній групі 2 осіб були інфіковані α -коронавірусом (HCoV NL63), а 6 – β -коронавірусом (HCoV OC43, HCoV HKU1).

Аналіз продемонстрував, що тривалість захворювання була нижчою в групі втручання порівняно з контрольною групою серед пацієнтів, інфікованих коронавірусами: середня кількість днів становила 5,6 (1,4) проти 8,1 (2,9). Скориставшись t-тестом для двох вибірок, автори встановили, що тривалість інфекції скорочувалася на 2,6 дні (95% довірчий інтервал (ДІ) від -5,2 до 0,05; p=0,054). Різниця в тривалості закладеності носа складала -3,1 дні (95% ДІ від -6,0 до -0,2; p=0,04), кашлю - -3,3 дні (95% ДІ від -5,9 до -0,7; p=0,02), осиплості голосу - -2,9 дні (95% ДІ від -5,6 до -0,3; p=0,03) на користь застосування промивань солевим розчином (рис. 1).

Отже, **ГСР може бути безпечним, ефективним і загальнодоступним засобом для полегшення симптомів та прискорення одужання пацієнтів із COVID-19 нетяжкого перебігу** [3].

Проміжний аналіз відкритого рандомізованого контрольованого дослідження з оцінки ефектів зрошення носа в негоспіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою був опублікований K.S. Kimura та співавт. [2]. До випробування залучали лише пацієнтів із позитивним діагностичним тестом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу на вірус SARS-CoV-2. Пацієнти були залучені до дослідження протягом 24 год після тестування та отримали мазки, середовище для збереження вірусу, щоденник оцінювання симптомів, що містить модифіковану версію Вісконсинського опитувальника симптомів верхніх дихальних шляхів (WURSS-21). Пацієнти були рандомізовані в одну із 3 груп лікування: зрошення 2 р/день 250 мл ГСР; зрошення 2 р/день ГСР, що містить додатково 1% сурфактанта (ГСР+С); контрольна група без втручання. Учасники самостійно брали в себе заплановані мазки із середніх

носових раковин, реєстрували температуру тіла та показники симптомів протягом 21 дня.

Проміжний аналіз був виконаний з даними перших 45 пацієнтів: 17 хворих у контрольній групі та по 14 осіб у групах ГСР і ГСР+С. Групи були зіставними за віком, статтю, супутніми захворюваннями й іншими демографічними та/або клінічними характеристиками. Середня кількість симптомних днів до встановлення діагнозу коливалася від 2,0 до 2,5 і не відрізнялася між групами. Показники вибування з дослідження також були схожими: по 3 пацієнти в кожній групі вибули через втрату зв'язку.

Загальна оцінка симптомів після надання хворими відповіді на запитання «Наскільки ви відчуваєте себе хворим сьогодні?» постійно знижувалася під час дослідження в усіх групах лікування з тенденцією до більш раннього зникнення симптомів у групах втручання: медіана – 14 днів для КГ, 10 днів – для ГСР і ГСР+С (p=0,16). Була отримана статистично значима різниця в середній кількості днів до зникнення симптомів закладеності носа (КГ 14 днів; ГСР 5 днів; ГСР+С 7 днів; p=0,04) і головного болю (КГ 12 днів; ГСР 3 дні; ГСР+С 5 днів; p=0,02). Крім того, спостерігалася тенденція до відмінностей між групами щодо кашлю (p=0,19) та втомлюваності (p=0,17) (рис. 2).

Автори дійшли висновку, що **промивання носа може скоротити тривалість симптомів і має потенціал як широко доступне та недороге втручання для зменшення тягаря захворювання**. Додаткові ефекти поверхнево-активної речовини залишаються незрозумілими, оскільки вплив ГСР і ГСР із додаванням сурфактанта на симптоми був майже еквівалентним. Окрім того, повідомлялося, що промивання носа розчином

із сурфактантом пов'язане з деякими проблемами переносимості в цій підгрупі пацієнтів.

При розгляді практичних аспектів промивання носа солевим розчином у пацієнтів із підтвердженим COVID-19 автори висловлюють застереження, оскільки зрошення потенційно може розсіяти вірусні частинки чи забруднити поверхні в безпосередній близькості. Вірус SARS-CoV-2 може залишатися на пластичних і металевих поверхнях протягом тривалого періоду часу, інші типи вірусів також можна виявити в рідині для промивання носа. З огляду на цей ризик у поточному дослідженні брали участь лише пацієнти, які могли самоізолюватися і проводити зрошення у ванній кімнаті окремо від інших побутових контактів.

Попередні результати випробування не надають змоги визначити, чи впливають зрошення на вірусне навантаження та/або розповсюдження. Автори припускають, що як ГСР, так і ГСР+С можуть зменшити виділення вірусів, а також планують опублікувати висновки після аналізу ПЛР-мазків із носа від усіх учасників дослідження.

При цьому дані, отримані у двох клінічних дослідженнях (одне – за участю пацієнтів з інфекціями верхніх дихальних шляхів, спричиненими в т. ч. сезонними коронавірусами, інше – за участю симптомних пацієнтів із підтвердженою COVID-19), свідчать про важливість зрошення порожнини носа ГСР, розпочатого протягом 48 год після появи симптомів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

37

ПЕРЕМОЖНА СИЛА

100% морської води для м'якого промивання носа



* «Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» є переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2020, 2021 рр.

Реклама медичних виробів. «Хьюмер 050 Гіпертонічний», «Хьюмер 150 для дорослих», «Хьюмер 150 для дітей». Декларації відповідності №Н050/01/UA, №Н150/01/UA. Виробник: «Лабораторії УРГО», Франція. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Є протипоказання. DMUA.HUM.20.05.02



Проскануй
та дізнайся
більше!