

Н.А. Ильенкова<sup>1</sup>, О.В. Алексеева<sup>2</sup>, В.В. Чикунов<sup>2</sup><sup>1</sup> Красноярская государственная медицинская академия<sup>2</sup> Краевая клиническая больница № 1, Красноярск

# Анализ маркеров воспаления у детей с острым бронхитом на фоне лечения фенспиридом

АВТОРАМИ ИЗУЧЕНА КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛ) У ДЕТЕЙ ( $N = 46$ ) ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ. ПОКАЗАНО, ЧТО В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА СОКРАЩАЛАСЬ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КАШЛЯ, ОТМЕЧАЛОСЬ БОЛЕЕ БЫСТРОЕ УЛУЧШЕНИЕ САМОЧУВСТВИЯ БОЛЬНЫХ. КРОМЕ ТОГО, ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНСПИРИДА СОПРОВОЖДАЛОСЬ СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, КАК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, ТАК И В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** БРОНХИТ, ФЕНСПИРИД, ЦИТОКИНЫ, КОНДЕНСАТ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА, ДЕТИ.

## Контактная информация:

Ильенкова Наталья Анатольевна,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры детских болезней № 1  
Красноярской государственной  
медицинской академии  
Адрес: 660077, Красноярск,  
а/я 9877,  
тел. (3912) 43-39-52  
Статья поступила 28.03.2007 г.,  
принята к печати 10.12.2007 г.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) дыхательных путей являются лидирующей формой патологии в детском возрасте по обращаемости за врачебной помощью, временной утрате трудоспособности, количеству потребляемых лекарств за период заболевания [1–4]. Патофизиологической основой клинических проявлений ОРЗ является воспалительный процесс слизистых оболочек различных отделов респираторного тракта (носоглотка, гортань, трахея, бронхи), индуцируемый главным образом вирусами и реализуемый избыточной продукцией провоспалительных медиаторов и цитокинов. С учетом этого открываются реальные возможности решения перечисленных проблем в лечении ОРЗ на основе принципа патогенетической противовоспалительной терапии [5–8].

Представителем препаратов с противовоспалительной активностью является фенспирида гидрохлорид. Корректирующее влияние фенспирида на уровне дыхательных путей обусловлено воздействием препарата, как на сосудистую, так и на клеточную фазу воспаления [2–4]. Несмотря на то, что фенспирид не относится к известным группам нестероидных и стероидных препаратов, он оказывает сходное со стероидами действие в виде подавления активности фосфолипазы  $A_2$ . Однако фенспирид изменяет активность фосфолипазы  $A_2$  не путем усиления синтеза белка-ингибитора фосфолипазы  $A_2$ , а тормозит ее активность посредством блокады транспорта ионов кальция в клетку. Недостаток ионов кальция снижает активность фосфолипазы  $A_2$ , вызывая замедление реакций каскада арахидоновой кислоты. Это приводит к снижению образования простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. При этом фенспирид не имеет системных побочных эффектов, свойственных кортикостероидам. Являясь антагонистом  $H_1$ -гистаминовых рецепторов и  $\alpha_1$ -адренорецепторов, он тормозит сосудистую фазу воспаления. Наряду с этим фенспирид ингибирует синтез одного из мощных цитокинов — фактора

N.A. Ilienkova<sup>1</sup>, O.V. Alekseyeva<sup>2</sup>, V.V. Chikunov<sup>2</sup><sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical Academy<sup>2</sup> First Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk

**Inflammation markers  
analysis among children,  
suffering from acute  
bronchitis against  
fenspiride-based treatment**

THE AUTHORS STUDIED THE CLINICAL EFFICIENCY OF FENSPIRIDE (EURESPAL) AMONG CHILDREN ( $N = 46$ ), SUFFERING FROM ACUTE BRONCHITIS. IT WAS SHOWN THAT FENSPIRIDE REDUCED THE COUGH DURATION AND CONDUCTED TO FASTER IMPROVEMENT OF THE PATIENTS' HEALTH. BESIDES, FENSPIRIDE APPLICATION WAS ACCOMPANIED BY THE REDUCTION OF THE ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES BOTH IN THE BLOOD SERUM AND CONDENSATE OF EXPIRED AIR.

**KEY WORDS:** BRONCHITIS, FENSPIRIDE, CYTOKINES, CONDENSATE OF EXPIRED AIR, CHILDREN.

некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ . Таким образом, за счет комплексного противовоспалительного механизма действия фенспирид уменьшает отек и гиперсекрецию, противодействует бронхоконстрикции, снижает обструкцию и гиперреактивность бронхов, улучшает мукоцилиарный клиренс.

Противовоспалительный эффект препарата наряду с тропностью к респираторному тракту послужил основанием для его включения в комплексную терапию ОРЗ у детей [3, 4].

В диагностике воспаления при различных болезнях органов дыхания часто используются инвазивные методы исследования, которые причиняют неудобства детям. В последние годы растет интерес к изучению характеристик выдыхаемого воздуха в качестве простого неинвазивного метода. В настоящий момент диагностическая значимость уровня цитокинов у больного с респираторным заболеванием в сопоставлении с клинической картиной продолжает обсуждаться. Цитокины являются локальными медиаторами, поэтому целесообразно измерять их уровень в соответствующих тканях, в том числе в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Анализ КВВ подобно «мгновенной фотографии» отображает процессы, происходящие в альвеолах и бронхах [9]. В целом, анализ данных литературы показывает, что исследование КВВ позволяет, не вторгаясь в организм, в любое время получить информацию о течении патологического процесса в легких. Преимуществом этого метода являются его простота, воспроизводимость результатов, компактность и возможность осуществления в поликлинических и домашних условиях, сопоставимость с традиционными методами диагностики, доступность для пациентов детского возраста, возможность получения результатов при спонтанном дыхании [5, 6, 8, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности фенспирида как противовоспалительного препарата при остром бронхите у детей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Красноярской краевой клинической больницы № 1, в детском пульмонологическом отделении. Критериями включения в исследование были: возраст от 6 до 14 лет; установленный диагноз острого бронхита; продолжительность заболевания не более 3 дней; сопутствующий острый синусит, острый средний отит. У всех пациентов имелось письменное согласие родителей на участие в наблюдении. В качестве критериев исключения из исследования служили: повышенная чувствительность к фенспириду; нарушения предписаний врача; участие в другой исследовательской программе; тяжелые формы хронических заболеваний; тяжелые формы ОРЗ; использование фенспирида в последние 14 дней.

В итоге, в исследование было включено 46 детей, которые были рандомизированы на 3 группы. Контрольную, 1-ю группу, составили 19 детей (9 мальчиков и 10 девочек), получавших традиционную терапию (без фенспирида): ингаляции с физиологическим раствором, массаж, при необходимости — антибактериальную терапию, сосудосуживающие препараты интраназально. Во 2-ю группу вошли 22 ребенка — 16 мальчиков и 6 девочек, которые в комплексе с традиционной терапией бронхита получали фенспирид (Эреспал, Сервье, Франция) в виде сиропа (4 мг/кг в 3–4 приема; в стандартной дозировке — по 1 столовой ложке перед едой 3–4 раза в день). В 3-ю группу было включено 14 детей (11 мальчиков и 3 девочки), которые

получали фенспирид в виде монотерапии. Наблюдение за больными проводили в течение 10 дней, по единому протоколу, согласно которому допускалось в ходе лечения применять парацетамол, витамины, антибиотики системного действия. Запрещенная терапия: аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, отхаркивающие, противокашлевые средства, антигистаминные препараты, кортикостероиды, вазоконстрикторы, местные антибиотики и антисептики.

После общеклинического обследования и взятия образцов крови и КВВ для определения исходного уровня интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$ , 4 и ФНО  $\alpha$ , детям назначали курс лечения. Результат лечения оценивали по динамике изменения выраженности клинических симптомов ОРЗ, активности ребенка и по данным ежедневного осмотра. С этой целью на каждого пациента заполняли индивидуальную карту, в которой регистрировали: диагноз, динамику клинических симптомов бронхита (симптомы интоксикации, температура, кашель, физические изменения в легких). Клинические симптомы (каждый отдельно и суммарно) оценивали в баллах (0 — отсутствие симптома; 1 — симптом слабо выражен; 2 — симптом выражен). Мониторинг непредвиденных реакций, связанных с использованием фенспирида, оценивали на всем протяжении наблюдения.

Концентрацию цитокинов (ФНО  $\alpha$ , ИЛ 1 $\beta$  и 4 в сыворотке крови и в КВВ) определяли в 1-й (до лечения) и 10-й день (после него) методом иммуноферментного анализа с набором моноклональных антител (Вектор-Бест, Россия). Концентрацию цитокинов рассчитывали, выстраивая калибровочную кривую.

Для обработки полученных данных использован программный комплекс статистического анализа STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения и его стандартного отклонения, определяли методами Манна–Уитни (для двух независимых выборок) и Вилкоксона (для зависимых показателей). Различия дискретных признаков, представленных в виде частоты события, оценивали с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение динамики отдельных клинических симптомов в ходе исследования показало, что среди большинства детей, принимавших фенспирид как в виде монотерапии, так и в составе комплексного лечения, регрессия признаков интоксикации и нормализация температуры происходили уже на 4-й день наблюдения (табл. 1). Монотерапия фенспиридом была успешной и при купировании кашля, к 7-му дню лечения данный симптом обнаруживался лишь у 15% детей. Схожая динамика отмечена и в контрольной группе. Однако к концу наблюдения число кашляющих пациентов в контрольной группе вновь возросло, на 10-е сутки кашель регистрировался более чем у 40% детей. По данным аускультации, сухие хрипы сохранялись к 7-м суткам наблюдения у каждого четвертого пациента получавшего фенспирид. Подобная положительная динамика у детей контрольной группы была отмечена лишь к 10-му дню лечения. Частота больных с влажными хрипами в результате лечения в группах сравнения практически не изменилась. Вместе с тем, к концу исследования данный симптом был зарегистрирован у 31,3% больных контрольной группы и только у 12,0 и 7,7% детей, получавших фенспирид в составе комплексной или монотерапии.

# Эреспал®

фенспирид

Новое эффективное  
противовоспалительное средство

## ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса
- ✓ 2-3 таблетки в день



Рег. уд. П № 012547/02 от 26.08.2005 (Эреспал сироп)  
Рег. уд. П № 012547/01 от 26.08.2005 (Эреспал таблетки)

Таблица 1. Динамика клинических симптомов у детей на фоне лечения

| Показатель         | Группа | Частота обнаружения, % больных |          |          |           |
|--------------------|--------|--------------------------------|----------|----------|-----------|
|                    |        | 1-й день                       | 4-й день | 7-й день | 10-й день |
| Интоксикация       | 1-я    | 75,0                           | 43,8     | 25,0**   | 12,5***   |
|                    | 2-я    | 53,0                           | 6,0**    | –        | –         |
|                    | 3-я    | 38,5                           | 7,7      | –        | –         |
| Температура ≥ 37°C | 1-я    | 12,5                           | 6,3      | 12,5     | 18,8      |
|                    | 2-я    | 11,8                           | –        | –        | –         |
|                    | 3-я    | 54,0                           | 7,7*     | –        | –         |
| Сухой кашель       | 1-я    | 62,5                           | 31,3     | 18,8**   | 43,8      |
|                    | 2-я    | 76,5                           | 59,0     | 47,0     | 53,0      |
|                    | 3-я    | 61,5                           | 77,0     | 15,3**   | 15,4**    |
| Влажный кашель     | 1-я    | 37,5                           | 68,8     | 75,0*    | 43,8      |
|                    | 2-я    | –                              | 41,0**   | 47,0***  | 17,6      |
|                    | 3-я    | –                              | 23,0*    | 30,7*    | 15,4      |
| Сухие хрипы        | 1-я    | 37,5                           | 37,5     | 50,0     | 12,5      |
|                    | 2-я    | 70,6                           | 59,0     | 23,0**   | –         |
|                    | 3-я    | 84,6                           | 61,5     | 23,0**   | –         |
| Влажные хрипы      | 1-я    | 43,8                           | 43,8     | 25,0     | 31,3      |
|                    | 2-я    | 17,6                           | 12,0     | 12,0     | 12,0      |
|                    | 3-я    | –                              | 15,4     | 7,7      | 7,7       |

Примечание:  
достоверность различий по сравнению с показателем в 1-й день заболевания:  
\* —  $p < 0,05$  \*\* —  $p < 0,01$  \*\*\* —  $p < 0,001$ .

Уровень цитокинов (ИЛ 1β, 4 и ФНО α) в сыворотке крови и в КВВ анализировали в 1-й и 10-й дни наблюдения. Показано, что в результате лечения в сыворотке крови изменялся, главным образом, уровень ИЛ 4 и ФНО α (табл. 2). Причем, если величина изменения ИЛ 4 в группах сравнения практически не различалась, то изменение уровня ФНО α было неодинаковым. Так, у пациентов

контрольной (1-й) группы и пациентов, получавших монотерапию фенспиридом (3-я группа), было отмечено снижение уровня ФНО α, тогда как у пациентов получавших фенспирид в составе комплексной терапии (2-я группа) данный показатель, напротив, даже увеличивался. В то же время, изменение уровня цитокинов в КВВ было несколько иным. Так, если у пациентов 1-й группы концент-

Таблица 2. Изменение уровня цитокинов у детей с острым бронхитом в условиях лечения фенспиридом

| Цитокин                                  | Клинические группы | До лечения | После лечения |
|------------------------------------------|--------------------|------------|---------------|
| Концентрация в сыворотке крови, пг/мл    |                    |            |               |
| ИЛ 4                                     | 1-я                | 1,6 ± 0,5  | 41,9 ± 1,4*** |
|                                          | 2-я                | 1,9 ± 0,6  | 45,7 ± 0,5*** |
|                                          | 3-я                | 1,7 ± 0,7  | 44,1 ± 1,3*** |
| ИЛ 1β                                    | 1-я                | 12,6 ± 4,1 | 12,8 ± 6,1    |
|                                          | 2-я                | 6,7 ± 2,7  | 11,1 ± 4,5    |
|                                          | 3-я                | 4,5 ± 2,7  | 5,36 ± 2,3    |
| ФНО α                                    | 1-я                | 8,4 ± 0,6  | 3,5 ± 0,9**   |
|                                          | 2-я                | 7,3 ± 0,4  | 11,4 ± 7,2*   |
|                                          | 3-я                | 8,8 ± 0,6  | 2,8 ± 0,6**   |
| Концентрация в выдыхаемом воздухе, пг/мл |                    |            |               |
| ИЛ 4                                     | 1-я                | 1,1 ± 0,4  | 40,4 ± 1,9*** |
|                                          | 2-я                | 2,0 ± 0,4  | 17,1 ± 4,1*   |
|                                          | 3-я                | 5,6 ± 0,8  | 1,9 ± 1,1*    |
| ИЛ 1β                                    | 1-я                | 5,3 ± 3,0  | 4,7 ± 1,9     |
|                                          | 2-я                | 1,9 ± 0,3  | 7,3 ± 1,0**   |
|                                          | 3-я                | 1,9 ± 0,4  | 9,3 ± 0,8**   |
| ФНО α                                    | 1-я                | 7,5 ± 0,3  | 2,8 ± 0,5**   |
|                                          | 2-я                | 6,8 ± 1,4  | 1,0 ± 0,3***  |
|                                          | 3-я                | 4,1 ± 0,5  | 1,3 ± 1,2*    |

рация ИЛ 4 существенно увеличилась, то во 2-й группе это увеличение было значительно меньшим. В свою очередь, среди пациентов 3-й группы уровень ИЛ 4, напротив, даже снижился. Важно отметить, что если в результате лечения острого бронхита уровень ИЛ 1 $\beta$  в сыворотке крови практически не изменился, то в КВВ концентрация данного цитокина возросла, но только у пациентов 2-й и 3-й групп. Уровень ФНО  $\alpha$ , определенный в КВВ, в группах сравнения в результате лечения снижился. Вместе с тем, к концу наблюдения уровень ФНО  $\alpha$  у детей контрольной группы более чем вдвое превосходил аналогичный показатель у детей, получавших фенспирид.

Таким образом, результаты исследования показали, что фенспирид (Эреспал) является эффективным противовоспалительным препаратом при остром бронхите у детей. Добавление фенспирида к комплексной терапии заболевания или, в ряде случаев, использование его в виде монотерапии позволяет добиться положительной динамики симптомов острого бронхита, более выраженной нежели, чем при использовании в его лечении традиционных лекарственных средств. Признаком эффективности фенспирида является изменение уровня провоспалительных цитокинов, в том числе и при их определении в конденсате выдыхаемого воздуха.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дворецкий Л.И., Полевщиков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «ЭСКУЛАП» // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 10. — С. 20–25.
2. Петрова С.И., Панютина Я.В., Умеркулова Т.Ф. и др. Применение эреспала при лечении бронхолегочных заболеваний у детей // Лечащий врач. — 2000. — № 8. — С. 28–32.
3. Соколов А.С. Фенспирид (Эреспал) в лечении обструктивных заболеваний легких // Пульмонология. — 2001. — № 1. — С. 101–104.
4. Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М. Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (Эреспала) при лечении острой респираторной инфекции у детей // Педиатрия. — 2002. — № 2. — С. 81–85.
5. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы) // Пульмонология. — 2002. — № 2. — С. 57–66.
6. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противомикробной защите организма // Соросовский образовательный журнал. — 1996. — № 7. — С. 19–25.
7. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты / Руководство для врачей. — СПб, 1998. — С. 113.
8. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 9–16.
9. Hanazawa T., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — V. 162, № 4. — P. 1273–1276.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

У юного Сантьяго проявился явный талант художника, что в дальнейшем имело большое значение в его научной карьере, но отец настоял на том, чтобы он приобрел медицинскую профессию. В возрасте 16 лет Рамон-и-Кахаль поступил в Сарагосский университет, после окончания которого в 1873 г. был призван на военную службу в пехотные войска в качестве хирурга. После демобилизации вернулся в анатомическую школу при Сарагосском университете. Уже в 1879 г. Рамон-и-Кахаль получил степень доктора наук и был назначен директором университетского анатомического музея. В 1883 г. Рамон-и-Кахаль стал руководителем кафедры сравнительной анатомии в университете Валенсии. Он продолжал писать и иллюстрировать книги по гистологии и патологии, которые печатались за его счет. Поскольку зарубежные периодические издания были редки или недоступны, Рамон-и-Кахаль вынужден был изучать гистологию и микроскопию самостоятельно. Он исследовал одну ткань за другой, полагая заняться нервной тканью в последнюю очередь из-за ее сложности. По мере развития новых методов окрашивания и постижения деталей нервной системы, на которые ранее исследователи не обращали внимания, Рамон-и-Кахаль получал новые данные, касающиеся структуры и функций нервной системы. К тому време-

ни, когда большинство нейробиологов считало, что нервные волокна формируют сеть, в которой отдельные клетки взаимосвязаны, коллега Рамона-и-Кахаля Камилло Гольджи оставался ведущим защитником «ретикулярной теории». Он обнаружил, что, хотя волокна от различных клеток идут в непосредственной близости друг от друга, они не сливаются, а имеют свободные окончания. Это открытие позволило ему стать главным проводником «нейронной доктрины», теории, согласно которой нервная система состоит из многочисленных отдельных клеток, а не представляет собой единую сеть. В 1906 г. Рамон-и-Кахаль и Гольджи разделили Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за работу по изучению структуры нервной системы». В речи на презентации К. Мернер из Каролинского института приветствовал двух ученых «как главных представителей и лидеров современной нейрологии». В последующие годы Рамон-и-Кахаль занялся исследованиями дегенерации нервов и их восстановления, но, будучи ведущим ученым Испании, принимал также активное участие в общественной научной жизни. Он приобрел известность и как популярный лектор. «Беседы в кафе» и «Мир, каким он видится в восемьдесят: впечатления артериосклеротика» представляют коллекцию его умных, часто грустных афоризмов. Наиболее значительная



Сантьяго Рамон-и-Кахаль  
(1852–1934 гг.)

работа Рамона-и-Кахаля последних лет касалась открытия им в 1913 г. метода окраски нервной ткани с использованием золота. Эти исследования способствовали появлению наших современных представлений о структуре опухолей центральной нервной системы.