

сти и легкости выполнения. Небулирование современных бронхолитических средств снижает потребность в парентеральном введении эуфиллина. Все вышеперечисленное обосновывает необходимость более широкого использования антихолинергических препаратов в качестве стартовых при купировании синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Genne H.A.* Небулайзерная терапия при бронхиальной астме у детей. Пульмонология 1999; 2: 42—48.
2. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей: Пособие для врачей / Геппе Н.А., Коростовцев Д.С., Малахов А.Б и др.; Под ред. А.А.Баранова. М.; 1999.
3. *Середа Е.В.* Современная терапия при бронхитах у детей. Детский доктор 1999; 2: 30—32.
4. *Beck R.* Use of ipratropium bromide by inhalation in treatment of acute asthma in children. Arch. Pediatr. 1995; 2 (suppl.2): 145S—148S.
5. *Bisgaard H.* Patient-related factors in nebulized drug delivery to children. Eur. Respir. Rev. 1997; 51 (7): 376—377.
6. *Jedrýs U., Kurzawa R. et al.* Evaluation of the bronchodilatory activity of berodual and its components: fenoterol and ipratropium bromide in children with bronchial asthma. Pneumonol. Allergol. Pol. 1994; 62 (11—12): 615—622.
7. *Muers M.F.* Overview of nebuliser treatment. Thorax 1997; 52 (suppl.2): s25—s30.
8. *Quershi F., Pestian J. et al.* Effect of nebulized ipratropium bromide on the hospitalization rates of children with asthma. N. Engl. J. Med. 1998; 339 (5): 1030—1035.
9. *Rubin B.K., Albers G.M.* Use of anticholinergic bronchodilation in children. Am. J. Med. 1996; 100 (1a): 49s—53s.
10. *Schuh S., Johnson D.W., Callahan S. et al.* Efficacy of frequent nebulizer ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe asthma. J. Pediatr. 1995; 126 (4): 639—645.
11. *Watson W.A., Becker A.B., Simons F.E.* Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 82 (6): 1012—1018.

Поступила 26.10.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.248-053.2-085.234

С.В.Лукьянов, А.С.Духанин, Е.В.Середа, О.Ф.Лукина, Ю.Б.Белουσ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Российский государственный медицинский университет,
НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва

PATHOGENIC BASIS FOR APPLICATION OF FENSPIRID (ERESPAL) IN BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

S.V.Lukjanov, A.S.Dukhanin, E.V.Sereda, O.F.Lukina, Yu.B.Belousov

Summary

We observed 31 children received fenspirid (Erespal) including 15 bronchial asthma children (the study group) and 16 children with chronic non-specific inflammatory bronchopulmonary diseases (the comparative group).

The bronchial asthmatic children showed increased H₁-receptors sensitivity for histamine accompanied by exceeded intracellular calcium ion concentration as a response to the histamine stimulation. They also showed an increase of α_1 -adrenoreceptors number. Meantime the intracellular calcium ion concentration arise less than it was in the children with chronic non-specific inflammatory bronchopulmonary diseases under the noradrenaline stimulation.

Against the background of treatment with fenspirid (Erespal) the H₁-histamine receptors sensitivity as well as calcium ions response to histamine and noradrenalin stimulations decreased in the bronchial asthma children and the similar events appeared in less degree after the histamine stimulation in children with chronic inflammatory bronchopulmonary diseases. Simultaneously clinical bronchial obstruction signs solved and lung function improved.

Резюме

Под наблюдением находился 31 ребенок, получавший фенспирид (эреспал), в том числе 15 детей с бронхиальной астмой (основная группа) и 16 детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями (группа сравнения).

У детей с бронхиальной астмой имела место повышенная чувствительность H₁-рецепторов к гистамину, сопровождающаяся чрезмерным увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция в ответ на стимуляцию гистамином. У детей с бронхиальной астмой отмечалось повышение количества α_1 -адренорецепторов. Однако увеличение концентрации ионов кальция в клетках при их стимуляции

норадреналином у них было выражено слабее, чем у детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями.

На фоне лечения фенспиридом (эреспалом) происходило снижение чувствительности H_1 -гистаминовых рецепторов у детей с бронхиальной астмой и уменьшение выраженности кальциевого ответа на стимуляцию гистамином и норадреналином при бронхиальной астме и, в меньшей степени, на стимуляцию гистамином при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях. Это сопровождалось уменьшением клинических симптомов бронхообструкции и улучшением функции внешнего дыхания.

По современным представлениям в основе патогенеза бронхиальной астмы лежит хроническое аллергическое воспаление слизистой оболочки бронхов [3].

Фенспирид (эреспал) представляет собой лекарственное средство, оказывающее противовоспалительное действие на бронхи [9]. Он снижает тонус гладкой мускулатуры бронхов, усиливает мукоцилиарный транспорт, снижает миграцию нейтрофилов и макрофагов. Препарат подавляет как раннюю (сосудистую), так и позднюю (клеточную) фазы воспаления. Механизм действия фенспирида обусловлен влиянием на рецепторы, а также опосредованным влиянием на обмен мембранных фосфолипидов, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов, лейкотриенов и некоторых цитокинов [8].

Во-первых, фенспирид блокирует H_1 -рецепторы гистамина, препятствуя проявлению его эффектов, таких как спазм гладкой мускулатуры бронхов и отек их слизистой оболочки [12]. При этом происходит также уменьшение содержания цГМФ в клетке, что способствует снижению поступления ионов кальция в цитоплазму.

Во-вторых, фенспирид блокирует α_1 -адренорецепторы, что приводит к ингибированию АТФазы, уменьшению распада АТФ и образованию аденозина, оказывающего бронхоконстрикторное действие, увеличению синтеза цАМФ в клетке [8]. Это ведет к снижению поступления ионов кальция в клетку и уменьшению высвобождения медиаторов аллергии.

В-третьих, фенспирид, уменьшая поступление ионов кальция внутрь макрофагов и тучных клеток, снижает активность фосфолипазы A_2 и липооксигеназы. В результате этого уменьшается образование из арахидоновой кислоты лейкотриенов и простагландинов, оказывающих провоспалительный эффект. Кроме того, фенспирид ингибирует образование таких участвующих в воспалении цитокинов, как фактор некроза опухоли α [11].

Тем не менее основным в механизме действия фенспирида считается его способность блокировать H_1 -гистаминовые и α_1 -адренорецепторы.

В то же время стимуляция этих рецепторов может быть одной из причин бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме и хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях [6].

Важнейшим передаточным звеном для активизации многих внутриклеточных процессов являются ионы кальция. На роли изменения концентрации ионов кальция в клетке основана "кальциевая" гипотеза гиперреактивности бронхов при бронхиальной астме [3]. Одним из показателей эффективности лекарственных веществ, действующих через рецепторный аппарат

клетки, может быть их влияние на внутриклеточную концентрацию ионов кальция [1]; к таким препаратам относится, в частности, фенспирид.

Описанный механизм действия фенспирида изучался в основном в экспериментальных условиях [9,12]. До настоящего времени исследований влияния фенспирида на функциональное состояние клеточных рецепторов и внутриклеточный кальциевый обмен у детей с бронхиальной астмой и бронхообструктивным синдромом другого генеза не проводилось. В клинических условиях в России фенспирид применялся главным образом при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей [2], острых, рецидивирующих и хронических бронхитах [4,7]. Об использовании этого препарата при бронхиальной астме имеются лишь единичные сообщения.

Целью нашей работы явилось исследование влияния фенспирида (эреспала) на H_1 -гистаминовые и α_1 -адренергические рецепторы у детей с бронхиальной астмой и хроническими бронхолегочными заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом.

Клинические наблюдения включали 31 ребенка от 4 до 15 лет. Основную группу составили 15 детей с бронхиальной астмой. В группу сравнения вошло 16 детей с хронической пневмонией, т.е. хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями, у которых ведущим клиническим проявлением являлось обострение хронического бронхита, протекающего с бронхообструктивным синдромом. Все дети получали фенспирид (эреспал[®] фирмы "Сервье", Франция) в виде сиропа по 30—60 мг 2 раза в день в течение 2—3 нед (из расчета 4 мг/кг в сутки). Другие лекарства с антигистаминным или адренолитическим эффектом не применялись. До и после лечения фенспиридом выполнялись следующие исследования.

Оценка клинического статуса

Клиническое обследование включало оценку выраженности бронхообструктивного синдрома (БОС): отсутствие БОС, единичные сухие хрипы при форсированном выдохе (минимальный БОС), рассеянные сухие хрипы (умеренный БОС), удлиненный выдох, сухие свистящие и влажные хрипы в сочетании с одышкой (значительный БОС).

Исследование функции внешнего дыхания

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД)числяли по кривой поток — объем форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на приборе "Мастер-Скрин" (фирма "Erich Eggert", Германия). Кроме ФЖЕЛ, они включали объем форсированного выдоха

Влияние фенспирида на функциональное состояние H_1 -гистаминовых и α_1 -адренергических рецепторов лейкоцитов у детей с бронхиальной астмой (БА)

Нозологическая форма	форма Ca^{2+} - базальный, нМ	Ca^{2+} - стимулированный гистамином, нМ	Ca^{2+} - стимулированный норадреналином, нМ	Кд (3H -гистамин), нМ	V_{\max} (3H -гистамин), фМ/мг белка	Кд (3H -празозин), нМ	V_{\max} (3H -празозин), фМ/мг белка
БА (до лечения, $n=15$)							
<i>M</i>	95	458	195	14	224	59	249
<i>SD</i>	20	75	34	4	56	17	58
<i>mt</i>	10	38	17	2	28	9	29
БА (после лечения, $n=15$)							
<i>M</i>	102	351	128	20	258	61	239
<i>SD</i>	36	60	42	9	75	21	51
<i>mt</i>	18	31	21	5	38	10	26
<i>p</i>	0,29	0,000001	0,00004	0,006	0,097	0,41	0,32

за первую секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ИТ), пиковую объемную скорость выдоха (ПСВ), максимальную объемную скорость в точках прохождения кривой через ординаты, соответствующие 25, 50 и 75% ЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅).

Для исследования H_1 -гистаминовых, α_1 -адренергических рецепторов и концентрации ионов кальция в лейкоцитах утром натощак из локтевой вены брали 10 мл крови в пробирку с 1 мл 10% раствора Na_2 ЭДТА. Для оценки связывающей способности H_1 -гистаминовых рецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов и α_1 -адренорецепторов моноцитов периферической крови применяли радиолигандный метод, основанный на конкурентном связывании H^3 -гистамина и H^3 -празозина с не мечеными гистамином и празозином соответственно. Определяли число мест связывания (V_{\max}), т.е. количество (концентрацию) рецепторов лейкоцитов и константу диссоциации (Кд), характеризующую степень сродства (аффинность, чувствительность) рецепторов к лигандам. Исследовали также базальный и стимулированный гистамином и норадреналином уровень ионов кальция соответственно в полиморфно-ядерных лейкоцитах и моноцитах.

Изучение специфического связывания лигандов H_1 -гистаминовых рецепторов с полиморфно-ядерными лейкоцитами

Пробы отмытых полиморфно-ядерных лейкоцитов (концентрация клеток $2-5 \cdot 10^6$ /мл) инкубировали с 3H -гистамином (10 нмоль/л) 15—20 мин при комнатной температуре в общем объеме 200 мкл в присутствии возрастающих концентраций немеченого гистамина (до конечной концентрации $10^{-8}-10^{-3}$ М в среде инкубации). После инкубации 100 мкл суспензии переносили в пластиковые пробирки и клетки осаждали центрифугированием при 10 000 *g* в течение 2 мин.

Специфическое связывание гистамина вычисляли как разницу между количеством связанного клетками гистамина в отсутствии и присутствии 100-кратного

избытка немеченых лигандов H_1 -рецепторов (пириламидина малеата и ципрогептадина).

По окончании инкубации аликвоты проб (100 мкл) быстро переносили на фильтры GF/C "Whatman" и дважды отмывали 2 мл НЕРЕС-буфера при температуре 4°C. Фильтры помещали во флаконы со сцинтилляционной жидкостью для определения содержания меченого 3H -гистамина методом жидкостной радиометрии.

Оптимальное время инкубации и концентрацию клеток определяли в предварительных экспериментах.

Изучение специфического связывания лигандов α_1 -адренергических рецепторов с моноцитами

Пробы отмытых моноцитов (концентрация клеток $2-5 \cdot 10^6$ /мл) инкубировали с 3H -празозином (10 нмоль/л) 15—20 мин при комнатной температуре в общем объеме 200 мкл в присутствии возрастающих концентраций немеченого празозина (до конечной концентрации $10^{-8}-10^{-3}$ М в среде инкубации). После инкубации 100 мкл суспензии переносили в пластиковые пробирки и клетки осаждали центрифугированием при 10 000 *g* в течение 2 мин. Последующие процедуры проводили аналогично описанной выше схеме.

Жидкостная сцинтилляционная радиометрия

В основе метода лежит свойство β -частиц вызывать сцинтилляцию веществ в специальных средах, что дает возможность с большой эффективностью регистрировать β -излучение, обладающее малой энергией.

Для регистрации радиоактивности образец на фильтре помещали в 5 мл сцинтилляционной жидкости. Ее состав: РРО (2,5-дифенилоксазол) — 4 г, РОРОР (1,4-бис-2-метил-5-фенилоксазолилбензол) — 0,4 г, толуол — до 1 л. Смесь тщательно перемешивали и радиоактивность образца регистрировали на жидкостном сцинтилляционном радиометре SL-30 "Intertechnique" (Франция). Эффективность счета для 3H составляла 20—25%, для ^{14}C — 70% (в среднем).

Влияние фенспирида на функциональное состояние H₁-гистаминовых и α₁-адренергических рецепторов лейкоцитов у детей с хронической пневмонией (ХП)

Нозологическая форма	Ca ²⁺ -базальный, нМ	Ca ²⁺ -стимулированный гистамином, нМ	Ca ²⁺ -стимулированный норадреналином, нМ	Кд (³ H-гистамин), нМ	В _{макс} (³ H-гистамин), фМ/мг белка	Кд (³ H-празозин), нМ	В _{макс} (³ H-празозин), фМ/мг белка
ХП (до лечения, n=16)							
<i>M</i>	103	350	241	18	223	57	208
<i>SD</i>	19	52	45	6	54	15	44
<i>mt</i>	9	26	22	3	26	7	22
ХП (после лечения, n=16)							
<i>M</i>	106	317	229	22	248	53	213
<i>SD</i>	25	49	52	9	67	21	69
<i>mt</i>	12	24	25	4	33	10	34
<i>p</i>	0,28	0,03	0,07	0,074	0,155	0,23	0,37

Исследование внутриклеточной концентрации ионов кальция

Внутриклеточную концентрацию ионов кальция определяли с помощью флуоресцентного индикатора — зонда ФУРА-2/АМ [5]. Данное вещество в силу своей гидрофобности проникает через мембрану клетки в цитоплазму, где под действием эстераз гидролизуется до тетраакислоты. При взаимодействии с кальцием резко меняется конформация этого соединения, что отражается в изменении параметров флуоресценции. К образцу клеток объемом 3 мл (50 млн/мл) добавляли раствор ФУРА-2/АМ в диметилсульфоксиде до конечной концентрации 6 мкМ и инкубировали при 25°С в течение 40 мин. Затем клетки дважды отмывали НЕРЕС-буфером следующего состава: NaCl 140 мМ, KCl 5 мМ, MgSO₄ 1 мМ, глюкоза 5 мМ, Na₂HPO₄ 1 мМ, CaCl₂ 1 мМ, НЕРЕС 10 мМ. 2 мл суспензии клеток (3 млн/мл) помещали в ячейку спектрофлуориметра "Hitachi MPF-3", термостатируемую при 37°С. Длина оптического пути составляла 1 см, ширина щелей — 6 и 8 нм, длины волн возбуждения — 350 и 385 нм, регистрации — 500 нм. Концентрация ионов кальция пропорциональна отношению концентраций связанной и свободной форм зонда. Ее рассчитывали на основании измерений при двух длинах волн возбуждения (F_1 и F_2), используя следующую формулу: $[Ca^{2+}] = K_d (R - R_{мин}) / (R_{макс} - R_{мин})$, где $R = F_1 / F_2$, F_1 — интенсивность флуоресценции, регистрируемая при 500 нм, длина волны возбуждения 350 нм, F_2 — интенсивность флуоресценции, регистрируемая при 500 нм, длина волны возбуждения 385 нм, K_d — равновесная константа диссоциации комплекса зонда ФУРА-2 с кальцием при pH 7,35 (K_d 225 нМ). Для определения параметров $R_{макс}$ и $R_{мин}$ необходимо соблюсти условие, когда практически весь зонд находится в связанном и свободном состоянии соответственно. Для определения $R_{макс}$ цитоплазматическую мембрану лейкоцитов, содержащихся в среде с насыщающей для ФУРА концентрацией ионов кальция (более 1000 Кд), разрушают

40 мкМ дигитонином. $R_{мин}$ определяют, добавляя после этого 5 мМ MnCl₂, который вытесняет ионы кальция из комплекса с красителем.

В результате проведенных исследований обнаружено, что при равном количестве исследований обнаружено, что чувствительность к гистамину при бронхиальной астме достоверно выше, чем при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях (константа диссоциации в среднем 14 и 18 нМ соответственно). При сходной базальной концентрации ионов кальция в полиморфно-ядерных лейкоцитах, концентрация ионов кальция, стимулированная гистамином, при бронхиальной астме также достоверно выше, чем при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях (в среднем 458 и 350 нМ соответственно) — табл.1,2.

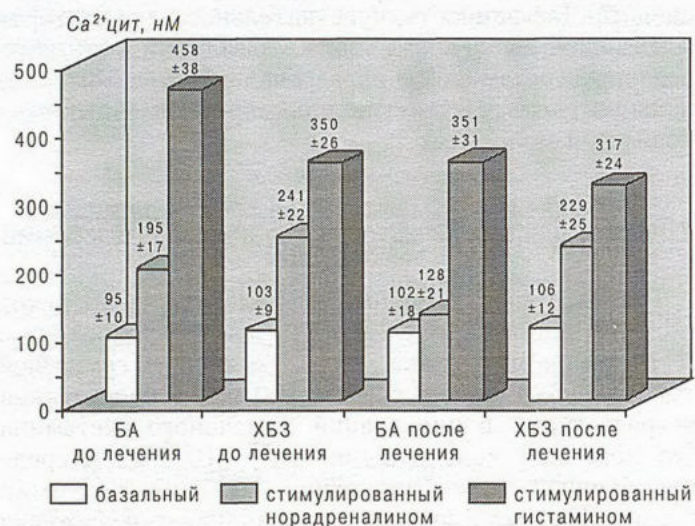


Рис. 1. Влияние фенспирида на базальную и стимулированную гистамином и норадреналином концентрацию Ca²⁺ в лейкоцитах у детей с бронхиальной астмой (БА) и хроническими бронхолегочными заболеваниями (ХБЗ).

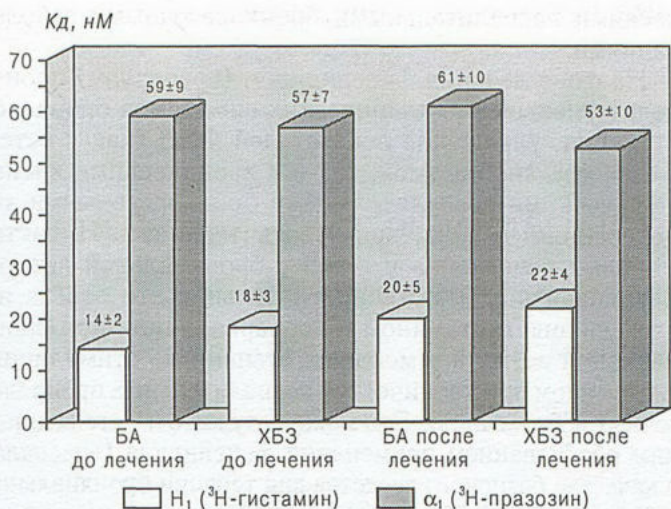


Рис.2. Влияние фенспирида на чувствительность (Кд) H_1 -гистаминовых и α_1 -адренергических рецепторов лейкоцитов детей с бронхиальной астмой (БА) и хроническими бронхолегочными заболеваниями (ХБЗ).

На фоне лечения фенспиридом (эреспалом) (табл.1,2) у всех детей наблюдалось статистически значимое снижение стимулированной гистамином концентрации ионов кальция (в среднем на 107 нМ при бронхиальной астме и на 33 нМ при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях), и только у детей с бронхиальной астмой отмечалось статистически значимое повышение константы диссоциации H_1 -гистаминовых рецепторов (до 20 нМ), т.е. снижение их чувствительности к гистамину.

Кроме того, у детей с бронхиальной астмой обнаружено статистически достоверное увеличение количества

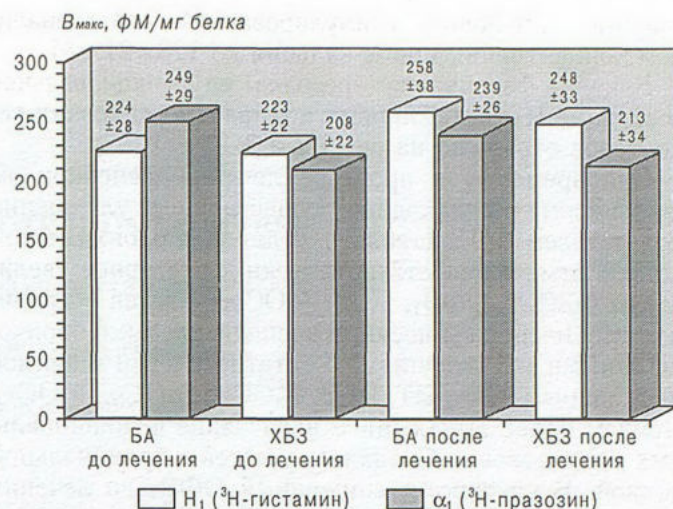


Рис.3. Влияние фенспирида на количество (B_{\max}) H_1 -гистаминовых и α_1 -адренергических рецепторов лейкоцитов у детей с бронхиальной астмой (БА) и хроническими бронхолегочными заболеваниями (ХБЗ).

α_1 -адренорецепторов по сравнению с детьми с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями (249 ± 29 фМ/мг против 208 ± 22 фМ/мг). Это сопровождалось статистически достоверным снижением стимулированной норадреналином концентрации ионов кальция в клетках (195 ± 17 нМ при бронхиальной астме против 241 ± 22 нМ при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях).

На фоне лечения фенспиридом (эреспалом) у детей с бронхиальной астмой наблюдалось статистически

Таблица 3

Влияние фенспирида на показатели ФВД

Показатели	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ	ПСВ	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
Бронхиальная астма до лечения (n=13)							
M	95,1	81,1	91,2	81,2	77,1	74,3	74,8
SD	19,6	22,1	91,2	25,0	32,6	33,9	39,0
mt	10,7	12,0	49,6	13,6	17,7	18,4	21,2
Бронхиальная астма после лечения (n=13)							
M	102,8	94,3	94,5	95,3	88,4	85,3	84,2
SD	21,3	25,3	13,3	30,5	31,8	35,0	31,7
mt	11,6	13,8	7,2	16,6	17,3	19,0	17,2
p	0,0232	0,0028	0,0510	0,0021	0,0726	0,0111	0,0780
Хроническая пневмония до лечения (n=16)							
M	86,7	74,4	92,8	91,5	75,8	62,1	56,2
SD	18,2	17,2	7,7	22,9	18,3	22,1	29,9
mt	8,9	8,4	3,8	11,2	9,0	10,8	14,6
Хроническая пневмония после лечения (n=16)							
M	91,2	80,2	96,2	100,2	84,6	72,4	66,0
SD	13,9	12,8	7,6	20,8	22,0	21,4	23,6
mt	6,8	6,3	3,7	10,2	10,8	10,5	11,6
p	0,074	0,043	0,022	0,020	0,038	0,021	0,030

значимое снижение стимулированной норадреналином концентрации ионов кальция до 128 ± 21 нМ.

Влияние фенспирида (эrespалом) на функциональное состояние H_1 -гистаминовых и α_1 -адренергических рецепторов отражено на рис.1,2 и 3.

Одновременно в процессе лечения фенспиридом (эrespалом) происходило существенное улучшение показателей ФВД (табл.3): у детей с бронхиальной астмой отмечалось статистически достоверное увеличение ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ, МОС₅₀, у детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями — статистически значимое повышение ОФВ₁, ИТ, ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅. Причем более выраженное нарастание функциональных параметров наблюдалось у детей с бронхиальной астмой. В частности, сниженный ОФВ₁ до лечения имел место у 7 из 13 детей с бронхиальной астмой и 8 из 16 детей с хронической пневмонией. После лечения фенспиридом (эrespалом) ОФВ₁ ниже нормы сохранялся у 2 детей с бронхиальной астмой и 6 детей с хронической пневмонией.

Терапия фенспиридом (эrespалом) сопровождалась также улучшением состояния и самочувствия больных, выражающимся в исчезновении или уменьшении клинических БОС, в частности в урежении и ослаблении кашля, уменьшении количества хрипов в легких, прекращении одышки. Побочных эффектов фенспирида (эrespала) ни в одном случае не зарегистрировано.

Выводы

У детей с бронхиальной астмой имеет место повышенная чувствительность H_1 -рецепторов к гистамину, сопровождающаяся чрезмерным увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция в ответ на стимуляцию гистамином.

У детей с бронхиальной астмой отмечается повышение количества α_1 -адренорецепторов. Однако увеличение концентрации ионов кальция в клетках при их стимуляции норадреналином у них выражено слабее, чем у детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями.

Обнаруженные изменения в состоянии клеточной рецепции могут являться одной из причин гиперреактивности бронхов и БОС, способствовать воспалительному процессу в бронхах у детей с бронхиальной астмой и отчасти у детей с хроническими неспецифи-

ческими воспалительными бронхолегочными заболеваниями.

На фоне лечения фенспиридом (эrespалом) происходит уменьшение клинических симптомов бронхообструкции, улучшение показателей ФВД (как у детей с бронхиальной астмой, так и с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями), снижение чувствительности H_1 -гистаминовых рецепторов у детей с бронхиальной астмой и уменьшение выраженности кальциевого ответа на стимуляцию гистамином и норадреналином при бронхиальной астме и в меньшей степени на стимуляцию гистамином при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях. Это может служить патогенетическим обоснованием применения фенспирида (эrespала) в качестве базисного средства для терапии бронхиальной астмы и других хронических бронхообструктивных заболеваний у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдонин Т.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.; 1984.
2. Балясинская Г.Л., Попов Д.В. Терапия эrespалом заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Дет. доктор 2000; 3: 27—30.
3. Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.; 1997; т.1.
4. Овчаренко С.И. Противовоспалительная терапия хронического бронхита. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 201—204.
5. Орлов С.Н., Лабас Ю.А. Концентрация свободного кальция в цитоплазме: Методы регистрации, достижения и артефакты. Биол. мембраны 1989; 9: 901—938.
6. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы. М.; 1999.
7. Баранов А.А., Каганов Б.С. (ред.) Фенспирид (эrespал) в терапии бронхитов у детей. М.; 2001.
8. Advenier C. Fenspiride et relaxation de la musculature tracheo-bronchique — mecanisme d'action. Rhinology 1988; suppl. 4: 67—75.
9. Evard Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (Rev. 2): 93—100.
10. Kips J.C., Joos G.F., Pawells R.A. The effect of fenspiride on the allergen induced airwayresponse in sensitized rats. Eur. Respir. J. 1993; suppl.17: 254.
11. Pipy B., Evard Y. Inflammation experimentale et effets du fenspiride sur les cytokines, les metabolites de l'acide arachidonique et la migration cellulaire. Lettre Pharmacol. 1992; 6 (suppl.7): 13—19.
12. Quartulli F., Pinelli E. et al. Le fenspiride inhibe les repinses induites par l'histamin dans cellulaire epitheliale pulmonaire. Eur. J. Pharmacol. 1998; 348: 297—304.

Поступила 10.10.01