

Современные возможности противовоспалительной терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями

Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Current possibilities of anti-inflammatory therapy in children with acute respiratory diseases

E.E. Lokshina, O.V. Zaytseva

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Представлены современные данные о патогенезе острых респираторных заболеваний, в основе которого лежит воспаление слизистой оболочки дыхательных путей. Отражены результаты сравнительных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности противовоспалительного препарата фенспирид в комплексной терапии респираторных заболеваний у детей. Полученные данные позволяют рекомендовать применение фенспирида при лечении острых респираторных заболеваний у детей.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, противовоспалительная терапия, фенспирид.

Для цитирования: Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Современные возможности противовоспалительной терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 127–133. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–127–133

The paper gives an update on the pathogenesis of acute respiratory diseases, the basis for which is inflammation of the airway mucosal lining. It reflects the results of a comparative clinical trial of the efficacy and safety of the anti-inflammatory drug fenspiride used in the combination therapy for respiratory diseases in children. The findings allow one to recommend the use of fenspiride to treat this condition in children.

Key words: children, respiratory diseases, anti-inflammatory therapy, fenspiride.

For citation: Lokshina E.E., Zaytseva O.V. Current possibilities of anti-inflammatory therapy in children with acute respiratory diseases. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 127–133 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–127–133

Интерес к изучению воспаления возник еще в древние времена. Четыре внешних признака воспаления (краснота, опухоль, жар, боль) были описаны А. Цельсом, пятый (нарушение функции) — К. Галеном. Изучение продолжалось на протяжении многих веков. Так, согласно нутритивной теории Р. Вирхова, реакция тканей в ответ на патогенный агент реализуется в виде повышенной жизнедеятельности клеток, их особого нутритивного раздражения. Сторонники же сосудистой теории воспаления, такие как Ю.Ф. Конгейм, считали основой патогенеза воспаления нарушение кровообращения и повышение проницаемости сосудистой стенки. И.И. Мечников предложил свою теорию, которая рассматривала воспаление как защитно-приспособительную реакцию целостного организма, проявляющуюся в фагоцитарной активности лейкоцитов. Великие ученые, такие как М.М. Сперанский, Г. Селье и многие другие, проводили исследования и публиковали свои работы о воспалении [1, 2]. Сегодня также не угасает ис-

следовательский интерес, так как воспаление лежит в основе многих патологических процессов.

В настоящее время большинство специалистов считают, что воспаление — это типовой патологический процесс, сформировавшийся в эволюции как защитно-приспособительная реакция организма на воздействие патогенных факторов, направленная на локализацию, уничтожение и удаление патогенного агента, а также на устранение последствий его действия. Этот патологический процесс характеризуется альтерацией, экссудацией и пролиферацией [2]. Необходимым условием развития всех указанных реакций является наличие медиаторов воспаления.

Наиболее частым клиническим примером воспаления в педиатрической практике служат острые и хронические заболевания дыхательных путей. Слизистая оболочка респираторного тракта является хорошим естественным барьером для патогенных микроорганизмов и неинфекционных частиц, при этом физиологические механизмы защиты всех отделов респираторного тракта схожи. В норме существует баланс между агрессивными факторами внешней среды и защитной системой организма. Это равновесие достаточно неустойчиво, и при наличии вирусной или бактериальной инфекции, при переохлаждении, курении, значительном загрязнении воздуха, а также у пациентов с врожден-

© Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева, 2017

Адрес для корреспонденции: Локшина Эвелина Эдуардовна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Зайцева Ольга Витальевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

ными аномалиями органов дыхания развивается воспаление. Роль воспаления при респираторной инфекции состоит в захвате и уничтожении патогенов, однако выраженная воспалительная реакция, как правило, вызывает повреждение тканей, и процесс приобретает характер замкнутого патологического круга [3].

Повреждающие факторы активируют каскад иммунных реакций, способствующих дегрануляции тучных клеток и базофилов и выходу из них гистамина, серотонина и других медиаторов воспаления. Из цитокинов необходимо отметить участие в воспалительной реакции фактора некроза опухоли- α , что имеет как положительную сторону в виде усиления цитотоксичности макрофагов, что способствует элиминации патогена, так и отрицательную, связанную с деструкцией тканей в очаге воспаления [4]. Основная роль в патогенезе воспаления отводится клеточным медиаторам — эйкозаноидам, источником которых является арахидоновая кислота. Арахидоновая кислота образуется при помощи фосфолипазы A2 из фосфолипидов клеточных мембран поврежденных клеток. Под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты синтезируются простагландины и тромбоксан, а под действием липооксигеназы — лейкотриены. Гистамин и эйкозаноиды увеличивают проницаемость сосудов, способствуют появлению отека слизистой оболочки дыхательных путей, гиперсекреции вязкой слизи, развитию бронхоспазма и обструкции дыхательных путей [5].

Респираторные вирусы, стимулируя α -адренорецепторы, также способствуют повышенной продукции вязкой слизи и, кроме того, благодаря активации H_1 -рецепторов, усиливают отек слизистой оболочки за счет увеличения сосудистой проницаемости и бронхоконстрикции, а также увеличивают объем секрета. Повышенная продукция вязкого секрета в свою очередь приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса [4].

Увеличение вязкости бронхиального секрета способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов на слизистых респираторного тракта, что создает благоприятные условия для развития бактериальной суперинфекции. В свою очередь микроорганизмы и их токсины ухудшают движение ресничек эпителия, нарушают дренажные функции бронхиального дерева, снижают бактерицидные свойства бронхиального секрета и местную иммунную защиту дыхательных путей с высоким риском затяжного и хронического течения воспалительного процесса. Поврежденный эпителий бронхов имеет повышенную чувствительность рецепторов к внешним воздействиям, что значительно увеличивает вероятность развития бронхоспазма и суперинфекции [5, 6].

Таким образом, воспаление на любом уровне респираторного тракта может привести к нарушению самочувствия ребенка и типичным клиническим

симптомам (лихорадка, кашель, насморк, боль в горле и т.д.), возникновению серьезных осложнений и ухудшению качества жизни.

Поэтому у педиатров все больше возрастает интерес к использованию препаратов с противовоспалительной активностью в реальной клинической практике. Противовоспалительные средства, воздействуя на ранние этапы течения респираторной инфекции, дают патогенетически обусловленный терапевтический эффект. Учитывая, что воспалительный процесс управляется каскадом многочисленных медиаторов, которые определяют его течение и исход, сегодня в терапии респираторных заболеваний целесообразно применение таких противовоспалительных средств, которые ограничивают активность воспалительного процесса на разных этапах его развития. Безопасные противовоспалительные препараты становятся препаратами выбора в лечении респираторных инфекций у детей.

В педиатрической практике используют несколько групп препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами.

Глюкокортикостероиды оказывают выраженное противовоспалительное действие, однако применение системных стероидов в терапии в значительной степени ограничено их побочными эффектами (метаболическими, эндокринными и др.) [7]. Топические формы глюкокортикостероидов оказывают эффективное местное противовоспалительное действие и широко используются при атопическом дерматите, аллергическом рините, в базисной терапии бронхиальной астмы, а также в неотложной пульмонологии. Системного противовоспалительного действия топические глюкокортикостероиды не оказывают.

Нестероидные противовоспалительные препараты ингибируют активность циклооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов, тромбоксана и обеспечивает противовоспалительный, жаропонижающий и обезболивающий эффекты. С другой стороны, вследствие переориентирования путей метаболизма арахидоновой кислоты эти препараты увеличивают синтез лейкотриенов, что может проявиться бронхоспазмом, развитием аллергических реакций и раздражением слизистой оболочки желудка. Нестероидные противовоспалительные препараты не обладают избирательной активностью в отношении респираторного тракта, они не могут применяться в качестве основной противовоспалительной терапии.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) блокируют лейкотриеновые рецепторы, препятствуют образованию лейкотриенов. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов противодействуют эффектам цистеиниловых лейкотриенов в дыхательных путях (стимуляции хемотаксиса и активации эозинофилов, увеличению проницаемости

сосудов с развитием отека, усилению секреции слизи, торможению мукоцилиарного клиренса, сокращению и пролиферации миоцитов бронхов). Таким образом, антагонисты лейкотриеновых рецепторов обладают противовоспалительной и бронхолитической активностью. Наиболее широко указанные лекарственные средства применяются для терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей.

Противовоспалительными свойствами обладают и некоторые другие группы препаратов (мембраностабилизирующие, антигистаминные и др.), но действие их, как правило, селективно, т.е. направлено только на одно звено патогенеза воспаления, что не позволяет использовать их в качестве монотерапии респираторных инфекций [3].

Из противовоспалительных препаратов с оптимальным фармакологическим эффектом при заболеваниях респираторного тракта следует выделить фенспирид.

Первые упоминания о фенспириде относятся к 1969 г., когда его противовоспалительное действие было впервые доказано на модели отека лапки крысы [8]. По своему химическому строению и фармакологическим свойствам фенспирид не является ни стероидом, ни нестероидным противовоспалительным средством. Фенспирид регулирует метаболизм арахидоновой кислоты, точкой его приложения является фосфолипаза A2. Фенспирид влияет непосредственно на поступление в клетку кальция, регулирующего активность фосфолипазы A2, таким образом уменьшая ее активность. Фенспирид снижает синтез не только простагландинов, но и лейкотриенов, таким образом оказывая выраженное противовоспалительное действие. Фенспирид не дает побочных эффектов, свойственных кортикостероидам и нестероидным противовоспалительным средствам, но также не обладает и болеутоляющим, антиагрегантным и жаропонижающим свойствами.

Противовоспалительный эффект фенспирида не ограничивается влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Он обладает широким спектром противовоспалительной активности, включающим в себя регуляцию других медиаторов воспаления, в том числе таких, как провоспалительные цитокины и гистамин. Из всех цитокинов, участвующих в воспалении, фенспирид в наибольшей степени ингибирует фактор некроза опухоли- α . Фенспирид снижает миграцию клеток воспаления за счет уменьшения образования факторов хемотаксиса и интерлейкина-8, что значительно снижает процессы альтерации респираторного эпителия. Фенспирид блокирует H_1 гистаминовые рецепторы, оказывая антигистаминное и противоотечное действие. Кроме того, препарат ингибирует α_1 -адренорецепторы, которые стимулируют секрецию вязкой слизи. Вместе с тем блокада α_1 -адренорецепторов при передозировке препарата может привести к снижению артериального давления.

Таким образом, противовоспалительный механизм действия фенспирида обусловлен блокированием H_1 -гистаминовых и α -адренергических рецепторов, уменьшением образования лейкотриенов, фактора некроза опухоли- α и других медиаторов воспаления, подавлением миграции эффекторных воспалительных клеток и активации клеточных рецепторов. Следовательно, фенспирид уменьшает действие основных патогенетических факторов, которые способствуют развитию воспаления, гиперсекреции слизи, гиперреактивности бронхов и обструкции бронхов [5].

Эти эффекты были подтверждены в исследованиях фенспирида *in vitro* и *in vivo* как у животных, так и у человека. Благодаря такому комплексному действию в настоящее время фенспирид используется при лечении заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей.

Оригинальный препарат фенспирида гидрохлорид (Эреспал®, Les Laboratoires Servier, Франция) был зарегистрирован и применяется в РФ с 1998 г. Препарат представлен в двух лекарственных формах: сироп (П N012547/02-170214) и таблетки (П N012547/01-240314). Эреспал® имеет доказанный фармакологический эффект, направленный на основные патогенетические механизмы воспаления, подтвержденный в многочисленных клинических исследованиях, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом. Во всем мире имеется большой опыт применения оригинального препарата фенспирида (Эреспал®), было проведено около 108 клинических исследований на значительной выборке пациентов (30 тыс.). Наибольший интерес представляет ряд исследований, которые были проведены у детей разных возрастов с различной респираторной патологией.

В широкомасштабном исследовании, осуществленном педиатрами в 9 регионах России, приняли участие 2582 пациента в возрасте от 3 мес до 16 лет с острыми респираторными инфекциями преимущественно верхних отделов, которые протекали в среднетяжелой форме. При этом 816 (32,8%) детей получали только фенспирид. В ходе работы показаны высокая эффективность и безопасность фенспирида, особенно при назначении в первые дни болезни. Дети хорошо переносили проводимую терапию, частота нежелательных реакций при монотерапии фенспиридом составила 0,12% [9].

Многоцентровое исследование «Эльф», включавшее 5541 ребенка (средний возраст 5,2 года) с острыми респираторными инфекциями (4328 из них получали фенспирида гидрохлорид, а 1213 — стандартную терапию), доказало, что на фоне терапии фенспиридом происходит более быстрое разрешение таких симптомов, как боль в горле, гиперемия зева, выделения из носа, заложенность носа, чихание, кашель, затруднение дыхания, а также быстрее происходит улучшение аускультативных данных в легких. Использование фенспирида гидрохлорида позволило

значительно уменьшить прием жаропонижающих и антибактериальных препаратов. Переносимость фенспирида в целом была хорошей, нежелательные явления отмечались у 2,4% детей, отмена препарата потребовалась только у 0,4% детей [10, 11].

К настоящему времени накоплен большой опыт лечения фенспиридом воспалительных заболеваний органов дыхания и носоглотки различной локализации и генеза. Так, в ходе контролируемого рандомизированного исследования была изучена эффективность фенспирида у 80 детей в возрасте от 1 года до 10 лет с острым стенозирующим ларинготрахеитом. Использование фенспирида гидрохлорида в комплексной терапии детей показало достоверно более быстрое уменьшение отека и гиперемии слизистой оболочки и сокращение продолжительности заболевания, что привело к снижению числа бактериальных осложнений и сроков госпитализации. При этом переносимость препарата была хорошая у детей любого возраста [12].

Следующая работа была выполнена на базе детского пульмонологического отделения Красноярской краевой клинической больницы № 1. В исследование были включены 46 детей в возрасте от 6 до 14 лет с острым бронхитом. Дети были рандомизированы на три группы (1-я группа получала традиционную терапию, 2-я — комплексную с включением фенспирида, 3-я — фенспирид в виде монотерапии). Подключение фенспирида к комплексной терапии заболевания или использование его в виде монотерапии позволяет добиться более выраженной положительной динамики симптомов острого бронхита, чем при использовании традиционной терапии. Признаком эффективности фенспирида является изменение уровня провоспалительных цитокинов, в том числе и при их определении в конденсате выдыхаемого воздуха [13].

Противовоспалительное действие фенспирида было продемонстрировано у детей как с острыми, так и с хроническими заболеваниями респираторного тракта. В данном исследовании эффективность препарата была изучена у 114 детей с острой респираторной инфекцией, внебольничной пневмонией и хроническими неспецифическими заболеваниями легких, которые находились на лечении в стационаре. Группа контроля (46 детей) получала муколитические препараты. Продолжительность терапии фенспиридом при острой респираторной инфекции была 14 дней, при других заболеваниях — от 3 нед до 3 мес. На фоне терапии с использованием фенспирида продолжительность кашля была значительно меньше, чем в группе контроля. Кроме того, было продемонстрировано положительное влияние фенспирида как на сухой, так и на влажный кашель [14].

Клиническая эффективность и безопасность фенспирида была доказана и в ходе европейского мультицентрового исследования у 232 детей пер-

вых 6 лет жизни с респираторными заболеваниями различной этиологии (бактериальной, вирусной, аллергической). Явное уменьшение клинической симптоматики заболевания отмечалось на 3-и сутки от начала терапии, к 7-му дню терапии появление респираторных симптомов носило спорадический характер. Отмечена хорошая переносимость препарата детьми раннего возраста [15].

В результате проведенных исследований было доказано, что применение фенспирида приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта, уменьшению гиперреактивности бронхов, что способствует купированию обструкции дыхательных путей и кашля [16–19]. Так, в наше исследование были включены 63 ребенка в возрасте от 6 мес до 7 лет с острым обструктивным бронхитом, 43 ребенка получали комплексную терапию с включением фенспирида, 20 детей — стандартную терапию. Установлено, что назначение фенспирида в первые дни острой респираторной инфекции способствовало снижению продолжительности основных клинических симптомов заболевания, в том числе бронхиальной обструкции, предотвращало развитие бактериальных осложнений, уменьшило необходимость применения бронхолитиков и системных антибиотиков, сократило сроки госпитализации [19]. В другом недавнем исследовании изучали эффективность фенспирида в комплексной терапии острого обструктивного бронхита у детей ранней возрастной группы в сравнении с группой детей, получавших традиционную терапию. На фоне терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика, однако включение фенспирида в комплекс лечения привело к достоверно более быстрому уменьшению интенсивности и частоты кашля, улучшению аускультативной картины в легких, а также к сокращению длительности пребывания в стационаре [20].

Клиническое исследование эффективности фенспирида при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа было проведено у 47 детей в возрасте от 4 до 10 лет. Отмечено выраженное противовоспалительное действие фенспирида на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и околоносовых пазух [21].

Интересные результаты были получены в ходе рандомизированного клинического исследования у детей с острым средним отитом. Под наблюдением находились 40 детей (средний возраст 8,2 года), все пациенты получали амоксициллин, дети основной группы дополнительно получали фенспирид в течение 10 дней. Терапия в основной группе привела к достоверно более быстрому уменьшению симптомов отита (боль в ухе, лихорадка) и восстановлению слуха. Нежелательных явлений не отмечено. Данное исследование показало не только эффективность и безопасность использования

фенспирида у детей, но и синергизм действия с антибактериальным препаратом [22].

В недавнем рандомизированном открытом сравнительном исследовании у детей с острым ринофарингитом средней степени тяжести также показана высокая эффективность и хорошая переносимость фенспирида. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет, дети основной группы получали стандартное лечение и фенспирида гидрохлорид, группе сравнения назначалась только стандартная терапия. Результаты исследования показали, что применение фенспирида гидрохлорида позволяет более быстро купировать клинические симптомы респираторного заболевания, сократить его продолжительность, предупредить развитие бактериальных осложнений, уменьшить медикаментозную нагрузку [23].

Таким образом, анализ многочисленных клинических исследований, посвященных применению фенспирида в педиатрии, показал высокую эффективность и безопасность применения этого препарата у детей вне зависимости от уровня воспаления в ре-

спираторном тракте. Необходимо отметить, что все представленные клинические исследования были проведены с оригинальным препаратом фенспирида (Эреспалом®).

В настоящее время современная противовоспалительная терапия у детей служит основой патогенетического лечения респираторного заболевания. Учитывая, что воспаление слизистой оболочки дыхательных путей является универсальной реакцией на воздействие патогенов, более рациональным считается использование целенаправленной противовоспалительной терапии современными фармакологическими препаратами, что обеспечивает высокую эффективность и безопасность назначенной терапии, снижает медикаментозную нагрузку на ребенка. Поэтому раннее назначение фенспирида, тропного к эпителию дыхательных путей, обеспечивает рациональный контроль над симптомами воспаления, способствует быстрому улучшению клинических проявлений респираторной инфекции у детей, уменьшает вероятность развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. <http://vospolnenie.ucoz.ru/index/0-4>
2. Висмонт Ф.И. Воспаление (патофизиологические аспекты). Уч. метод. пособие. БГМУ 2006; 48 [Vismont F.I. Inflammation (pathophysiological aspects). Educational-methodical manual. BSMU 2006; 48. (in Russ)]
3. Зайцева О.В. Острые респираторные заболевания у детей: роль воспаления в патогенезе и пути его терапевтической коррекции. Пособие для врачей. М 2004; 24 [Zaytseva O.V. Acute respiratory diseases at children: an inflammation role in pathogenesis and a way of his therapeutic correction. Manual for physicians. Moscow 2004; 24. (in Russ)]
4. Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. Педиатрия 2012; 91: (5): 67–73. [Spichak T.V. The role of anti-inflammatory therapy at acute respiratory diseases at children. *Pediatriya* 2012; 91: (5): 67–73. (in Russ)]
5. Зайцева О.В. Противовоспалительная терапия в лечении заболеваний органов дыхания. Consilium provisorum 2005; 5: (6): 11–13. [Zaytseva O.V. Antiinflammatory therapy at treatment respiratory diseases. *Consilium provisorum* 2005; 5: (6): 11–13. (in Russ)]
6. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей с острыми респираторными заболеваниями: современные аспекты терапии. Consilium Medicum Педиатрия 2003; (2): 18–22. [Zaytseva O.V. Wheezing at children with acute respiratory diseases: modern aspects of therapy. *Consilium Medicum Pediatrya* 2003; (2): 18–22. (in Russ)]
7. Полевщиков А.В. Фенспирид (Эреспал) – рациональные направления использования. Клин фармакол и тер 2002; 11: (5): 37–40. [Polevshnikov A.V. Fenspirid (Eurespal) – the rational trends of use. *Klin farmakol i ter* 2002; 11: (5): 37–40. (in Russ)]
8. Le Douarec J.C., Duhault J., Laubie M. Pharmacological study of phenethyl-8-oxa-1-diaza-3,8-spiro(4,5)decanone-2 hydrochloride or fenspiride (JP 428). *Arzneimittel-Forsch* 1969; 19: (8): 1263–1271.
9. Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М. Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (Эреспал) при лечении острой респираторной инфекции у детей. Педиатрия 2002; 81: (2): 81–85. [Samsygina G.A., Fitilev S.B., Levin A.M. Results of a multicenter research of efficiency of a fenspirid hydrochloride (Eurespal) at treatment of acute respiratory infection at children. *Pediatriya* 2002; 81: (2): 81–85. (in Russ)]
10. Генне Н.А. Применение Эреспала (фенспирида) при острых респираторных заболеваниях у детей: эффективность и безопасность (результаты исследования по программе «ЭЛЬФ»). Вopr совр пед 2005; 4: (2): 53–58. [Geppe N.A. Use of Eurespal (fenspiride) in acute respiratory diseases in children: efficacy and safety (results of the study under the «ELF» program). *Current pediatrics* 2005; 4: (2): 53–58. (in Russ)]
11. Самсыгина Г.А. Фенспирид при лечении острой респираторной инфекции у детей раннего возраста. Вopr совр пед 2007; 6: (5): 49–53. [Samsygina G.A. Fenspirid for curing acute respiratory infection of infants. *Current pediatrics* 2007; 6: (5): 49–53. (in Russ)]
12. Учайкин В.Ф., Степанов А.М., Харламова Ф.С. и др. Лечение Эреспалом ОРЗ у детей. Педиатрия 2001; спецвыпуск: 74–77. [Uchajkin V.F., Stepanov A.M., Harlamova F.S. et al. Therapy of Eurespal acute respiratory diseases at children. *Pediatriya* 2001; special release: 74–77. (in Russ)]
13. Ильенкова Н.А., Алексеева О.В., Чукунов В.В. Анализ маркеров воспаления у детей с острым бронхитом на фоне лечения фенспиридом. Вopr совр пед 2007; 6: (6): 49–53. [Il'enkova N.A., Alekseeva O.V., Chikunov V.V. Inflammation markers analysis among children, suffering from acute bronchitis against fenspiride based treatment. *Current pediatrics* 2007; 6: (6): 49–53. (in Russ)]
14. Петрова С.И. Кашель в детском возрасте. Вopr совр пед 2009; 8: (1): 90–97. [Petrova S.I. Cough in children. *Current pediatrics* 2009; 8: 1: 90–97. (in Russ)]
15. Brems H.M., Thomas J.R. Benefice therapeutique du Pneumorel sirop dans les affections respiratoires du nourrisson et de l'enfant. *Ars Medici* 1982; (37): 67–72.
16. Advenier C. Fenspiride and relaxation of tracheobronchial musculature. Mechanism of action. *Rhinol* 1988; (4): 67–74.

17. Lonchampt M., Evrard Y., Duhault J. Recent data on the pharmacology of fenspiride. *Rhinol* 1988; (4): 59–66.
18. De Labarthe B., Gosset X., Dourmap C., Delaval P., Le Rest R. Activity and safety of fenspiride in bronchial hyperexudation. *Sem Hop* 1979; (55): 1549–1552.
19. Зайцева О.В., Степанова И.Г., Рубцова Т.П. и др. Эффективность фенспирида гидрохлорида в терапии обструктивного бронхита у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Вопр соврем пед* 2004; 5: (3): 30–35. [Zaytseva O.V., Stepanova I.G., Rubcova T.P. et al. Efficacy of fenspiride hydrochloride in therapy of obstructive bronchitis in children with acute respiratory diseases. *Current pediatrics* 2004; 5: (3): 30–35. (in Russ)]
20. Романова Т.А., Сысоева Н.Я., Руднева Е.И. и др. Клиническая эффективность препарата эrespал в комплексном лечении острого обструктивного бронхита у детей. *Педиатрия* 2013; 92: (5): 85–89. [Romanova T.A., Sysoeva N.A., Rudneva E.I. et al. Clinical efficacy of eurespal at complex therapy acute obstructive bronchitis at children. *Pediatrics* 2013; 92: (5): 85–89. (in Russ)]
21. Балясинская Г.Л., Попов Д.В. Терапия Эrespалом заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Дет докт* 2000; (3): 27–30. [Baljasinskaja G.L., Popov D.V. Eurespal therapy of disease of upper respiratory tract at children. *Det dokt* 2000; (3): 27–30. (in Russ)]
22. Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D. Usefulness of fenspiride in the treatment of acute otitis media in children. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18: (108): 624–628.
23. Елкина Т.Н., Кондюрина Е.Г., Грибанова О.А. и др. Подходы к оптимизации терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия* 2014; (6): 63–68. [Yelkina T.N., Kondyurina E.G., Gribanova O.A. et al. Approaches for treatment optimization of acute respiratory diseases in children. *Pediatrics* 2014; (6): 63–68. (in Russ)]

Поступила 20.12.16

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Les Laboratoires Servier (Франция)

Авторы подтвердили отсутствие иного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

Received on 2016.12.20

*This article was prepared by the company
Les Laboratoires Servier (France)*

*The authors confirmed the absence of any
other conflict of interests to be reported*