



(51) МПК
A61K 38/54 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008132180/14, 04.08.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.08.2008

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2010

(45) Опубликовано: 20.06.2010 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Приказ МЗ СССР №408 от 12.07.1989 [Найдено 2009-05-26] Найдено из Интернет: <URL: http://hghltd.yandex.com/ Сайт http://infopravo.by.ru/fedl991/ch02/akt12880.shtml, 2006 г.. RU 2279278 С2, 10.07.2006. МХ 9710109 А, 31.10.1998. КНОРРИНГ Г.Ю. Пищевая аллергия. Статья от 27.06.2004 [Найдено 2009-08-26] Найдено из Интернет: (см. прод.)

Адрес для переписки:

603005, г.Нижний Новгород, ул.
 Алексеевская, 1, патентно-лицензионный
 отдел НижГМА Росздрава, зав. патентно-
 лицензионным отделом Е.К. Павловой

(72) Автор(ы):

Калагина Людмила Сергеевна (RU),
 Щеплягина Лариса Александровна (RU),
 Римарчук Галина Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное
 учреждение высшего профессионального
 образования "Нижегородская
 государственная медицинская академия
 Федерального агентства по
 здравоохранению и социальному развитию"
 (RU)

R U 2 3 9 2 0 0 1 C 2

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛТУШНЫХ ФОРМ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к гепатологии, и касается лечения вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией в острый период заболевания. Для этого при поступлении ребенка в стационар традиционную комплексную терапию гепатита дополняют введением антигистаминных препаратов - супрастина или тавегила, а также

ферментных препаратов - панкреатина или мезима-форте. Супрастин или тавегил вводят по 1/4-1 таблетке после еды 2 раза в день в течение 7-10 дней. Панкреатин или мезим-форте вводят по 0,5-1 таблетке 3 раза в день в течение 14-18 дней. Способ обеспечивает ускорение выздоровления детей и снижение частоты остаточных явлений заболевания. 6 табл., 4 ил.

(56) (продолжение):

<URL: http://hghltd.yandex.com/ Сайт /media/provisor/04_03/22.shtml. ЛУСС Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость, терминология, классификация, проблемы диагностики и терапия. - М.: изд. фармарус принт, 2005 [Найдено 2009-08-26] Найдено из Интернет: <URL: http://hghltd.yandex.com/. Лечение желудочно-кишечных заболеваний у детей. Журнал BABYBOO от 22.09.2007 [Найдено 2009-08-26] Найдено из Интернет: <URL: http://hghltd.yandex.com/ Сайт www.babyboo.ru/articles/lechenie-zheludochno-kishechnykh-zabolevanij-u-detej/. ЛОБЗИН Ю.В. и др. Острые вирусные гепатиты. Статья от 14.07.2008 [Найдено 2009-08-26] Найдено из Интернет: <URL:

R U 2 3 9 2 0 0 1 C 2

<http://hghltd.yandex.com/>. GONZALEZ-QUINTELA A. et al. Association of hepatitis A virus infection with allergic sensitization in a population with high prevalence of hepatitis A virus expo. Allergy. 2005 Jan; 60(1): 98-103, реферат PMID: 15575938.

R U 2 3 9 2 0 0 1 C 2

R U 2 3 9 2 0 0 1 C 2

RU 2392001 C2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) RU (11) 2 392 001 (13) C2

(51) Int. Cl.
A61K 38/54 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2008132180/14, 04.08.2008

(24) Effective date for property rights:
04.08.2008

(43) Application published: 10.02.2010

(45) Date of publication: 20.06.2010 Bull. 17

Mail address:
603005, g.Nizhnij Novgorod, ul. Alekseevskaja, 1,
patentno-litsenzionnyj otdel NizhGMA Roszdrava,
zav. patentno-litsenzionnym otdelom E.K. Pavlovoj

(72) Inventor(s):

Kalagina Ljudmila Sergeevna (RU),
Shchepljagina Larisa Aleksandrovna (RU),
Rimarchuk Galina Vladimirovna (RU)

(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovaniya
"Nizhegorodskaja gosudarstvennaja meditsinskaja
akademija Federal'nogo agentstva po
zdravookhraneniju i sotsial'nomu razvitiyu" (RU)

(54) ICTERIC FORM OF HEPATITIS A IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY TREATMENT METHOD

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention belongs to medicine, notably to hepatology, and relates to viral hepatitis A treatment in children with food allergy in acute phase of disease. On admission to hospital patient receives usual complex therapy of hepatitis, complemented with antihistaminic drugs - suprastin

or tavegil, and enzymatic drugs - pancreatin or mesym - forte. Suprastin or tavegil is administered - 1 tablet after meal two times a day during 7-10 days. Pancreatin or mezym-forte is administered -1 tablet 3 times a day during 14-18 days.

EFFECT: method fastens children recovery and reduces frequency of disease residual effects.

1 ex, 6 tbl, 4 dwg

RU 2392001 C2

Предлагаемое изобретение относится к области медицины, а именно к лекарственной терапии, и может быть использовано в гепатологии для лечения вирусного гепатита А (ВГА) у детей с пищевой аллергией (ПА) в острый период заболевания.

⁵ Вирусные гепатиты (ВГ) у детей, особенно ВГА, относятся к числу распространенных болезней. ВГА регистрируется не менее чем у 2/3 всех детей, больных острыми ВГ (Брико Н.И., Лыткина И.Н., Соболев В.И. и соавт. Клинико-эпидемиологическая характеристика и основные направления профилактики гепатита

¹⁰ А // Леч врач. - 2001. - №5 - 6. - С.54-57). По данным ряда авторов, клиническая картина ВГА у детей в настоящее время обнаруживает отчетливую тенденцию к нарастанию тяжести заболевания, затяжной желтухе, увеличению частоты холестатических форм (Рейзис А.Р., Дрондина А.К., Никитина Т.С. и соавт. Изучение вирусных гепатитов в клиническом отделении детей // Жур. микробиол. - 1997 - №6. -

¹⁵ С.84-86).

Общеизвестно, что состояние реактивности организма оказывает существенное значение в формировании инфекционного процесса. Данные литературы свидетельствуют о значительном влиянии на формирование тяжелых форм и неблагоприятных исходов ВГ у детей их возраста, пола, хронических заболеваний родителей, патологии беременных и новорожденных, раннего искусственного вскармливания, перенесенных ребенком и сопутствующих гепатиту заболеваний, а также факторов загрязнения окружающей среды (Бондаренко А.Л. Клинико-иммунологический и генетический анализ гепатита В // Эпид. И инф. бол. - 1999. - №1. - С.42-46; Калагина Л.С. Особенности течения и исходов вирусных гепатитов А и В у детей с пищевой аллергией // Дис... канд. мед. наук. - 1987. - 209 с.).

Аллергия стала одной из актуальных медико-социальных проблем последнего десятилетия в связи с глобальной распространностью и интенсивным ростом аллергической заболеваемости /Хайтов Р.М., Богова А.В., Ильина Н.И. Эпидемиология аллергических заболеваний в России // Иммунология. - 1998. №3. - С.4-9.; Zauli D., Bortolotti R., Grassi A. et al. Changes in atopy over 25 years: atopy now affects wider age range // BMJ. - 2005. - Vol. 331. - №7512. - P.352/. Наиболее тревожными являются данные о росте аллергических заболеваний среди детей. Удельный вес пищевой аллергии (ПА) среди больных атопией колеблется от 15% до 40% /Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и соавт. Пищевая непереносимость у детей: клинические формы, подходы к диагностике и лечению // Педиатрия. - 1998. - №2. - С.77-82/. Аллергические болезни в настоящее время рассматриваются с позиций измененной иммунологической реактивности. Таким образом, атопия, в том числе ПА, в случае наслаждения инфекционного процесса крайне неблагоприятна для его течения и завершения. Эти данные обуславливают поиск схем патогенетической терапии ВГ, в том числе ВГА, у детей с ПА, повышающих их полное клинико-биохимическое выздоровление.

⁴⁵ Терапия ВГА у детей - основные положения - оговорена приказом МЗ СССР №408 от 12.07.1989. Согласно приказу МЗ СССР №408 от 12.07.1989, легкие желтушные формы ВГА не нуждаются в медикаментозном лечении, вполне достаточна базисная терапия, включающая режим, диету, охрану печени от дополнительных нагрузок. По ⁵⁰ приказу МЗ СССР №408 от 12.07.1989 среднетяжелые желтушные формы ВГА в большинстве случаев можно лечить таким же способом, лишь в ряде случаев необходимо парентеральное введение дезинтоксикационных средств, внутривенно вводят кристаллоидные растворы жидкостей (5% раствор глюкозы, водные солевые

растворы: ацессоль, лактосоль, дисоль) с добавлением аскорбиновой кислоты и коллоидные растворы (реополиглюкин, гемодез).

За прототип предлагаемого изобретения выбран известный способ лечения ВГА у детей с ПА, включающий комбинированную терапию в соответствии с приказом МЗ СССР №408 от 12.07.1989.

Известный способ лечения осуществляют следующим образом. Больному в первые 7-10 дней желтухи назначают постельный режим, в последующем - полупостельный до выписки из стационара. Диета больного ребенка ВГА полноценна, легко усваиваема, высококалорийна. Соотношение белков, жиров и углеводов 1:4:4-5. Большая часть суточного рациона белков в остром периоде болезни вводится с молочно-растительными продуктами (творогом). На весь период болезни из рациона исключают экстрактивные вещества, копчености, маринады, тугоплавкие жиры, пряности (Стол №5). Кроме того, у детей с ПА исключают продукты, вызывающие у ребенка ее клиническое обострение (Стол №5 - индивидуальный). В первые 3-5 дней с момента поступления ребенка в стационар несколько ограничивается количество жиров (Стол №5А - индивидуальный). Дополнительно к питанию дети получают питье: шиповный чай (100-200), компот из сухофруктов (200-400), минеральную воду (100-250). При среднетяжелой желтушной форме ВГА в ряде случаев с момента поступления в стационар на протяжении 3-5 дней детям парентерально вводят 5% растворы глюкозы (150-400), водные солевые растворы - ацессоль (100-200), реже коллоидные растворы: реополиглюкин, гемодез (100-200). В стадии реконвалесценции - после нормализации окраски кала и мочи - дня наступления криза - все дети получают отвар желчегонных трав - кукурузных столбиков с рыльцами на протяжении 2-х недель по 1-2 столовые ложки (15-30 мл) 3 раза в день перед едой.

Однако известный способ лечения детей, больных желтушными формами ВГА с ПА, обладает следующими недостатками. А именно: при желтушных формах ВГА (легкой и среднетяжелой) у детей с ПА при комплексной терапии авторы предлагаемого способа лечения констатировали достоверно значимые различия в замедлении сроков их выздоровления против детей контрольной группы ($p<0,0002$ и $p<0,0043$), большую частоту остаточных явлений заболевания у этих детей, склонность их к затяжной реконвалесценции и затяжному течению болезни ($p<0,0009$ -0,04). Кроме того, у детей с ПА при известном способе лечения мы наблюдали сохранение достоверно значимых различий комплекса показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты против нормы (группы сравнения - здоровых) как после легкой желтушной формы болезни, так и после среднетяжелой желтушной формы заболевания на протяжении всего периода наблюдения - шесть месяцев после выписки из стационара ($p<0,0000$ и $p<0,0028$). В итоге можно сделать вывод, что известный способ лечения желтушных форм ВГА у детей с ПА часто не решает проблем их выздоровления без остаточных явлений болезни и осложнений, а в ряде случаев остается опасность затяжного течения заболевания у этих детей.

Задачей предлагаемого изобретения является ускорение сроков выздоровления детей с ПА от желтушных форм ВГА, снижение частоты остаточных явлений заболевания.

Поставленная задача решается тем, что в известном способе лечения желтушных форм ВГА у детей с ПА, включающем комплексную терапию, дополнительно с поступлением ребенка в стационар в острый период заболевания назначают антигистаминные и ферментные препараты, при этом антигистаминные препараты назначают по $1/4$ -1 таблетке после еды 2 раза в день в течение 7-10 дней, ферментные

препараты по $\frac{1}{2}$ -1 таблетке перед едой 3 раза в день в течение 14-18 дней.

Применяемые нами разовые и суточные дозы антигистаминных и ферментных препаратов в терапии желтушных форм ВГА у детей с ПА оговорены литературой Государственной фармакопеи.

Предлагаемое изобретение отвечает критерию «новизна», так как в процессе патентно-информационных исследований не выявлены источники патентной и научно-технической информации, порочащие новизну предлагаемого способа.

Предлагаемое изобретение отвечает критерию изобретения «изобретательский уровень», так как в источниках литературы не обнаружены способы лечения вирусного гепатита А у детей с ПА с существенными признаками предлагаемого изобретения.

Антигистаминные препараты, такие как супрастин и тавегил, а также ферментные препараты - панкреатин и мезим - давно применяют в лекарственной терапии.

Согласно данным литературы, известно их применение в терапии аллергических заболеваний как у взрослых, так и у детей (Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и принципы терапии аллергических заболеваний у детей // Педиатрия. - 2003. - №6. - С.99-102; Ногаллер А.М. Аллергический синдром при хронических заболеваниях органов пищеварения // Клиническая медицина. - 2001. - №11. - С.65-71). Сообщается об эффективности ферментной терапии при хроническом вирусном гепатите В у детей (Шабунина Е.И.и соавт. Системная энзимотерапия в педиатрической практике // Информ. письмо. - Москва - 2005. 13 с.). В доступной литературе мы не отметили результатов изучения лечебных мероприятий у детей больных ВГА с ПА.

Предлагаемое изобретение позволяет при использовании получать положительный эффект.

Всего под наблюдением находились 297 детей больных желтушными формами ВГА: легкой - 212 детей и среднетяжелой - 85 детей. Около половины из них были девочки (49,0%). Пищевая аллергия у детей была документирована данными аллергологического кабинета, где они находились на диспансерном наблюдении до поступления в инфекционный стационар. Во всех случаях (100%) отмечалась полисенсибилизация одновременно к двум или трем пищевым продуктам.

Преобладающей клинической формой болезни была крапивница (79,8%), реже - атонический дерматит (19,2%) и бронхиальная астма, сочетающаяся с крапивницей (1,0%). Все наблюдавшиеся дети, больные желтушными формами ВГА с ПА (297 детей), получали комбинированную терапию заболевания в соответствии с

приказом МЗ СССР №408 от 12.07.89. По способу прототипа терапию ВГ получили 161 ребенок с ПА (I группа), из них 131 при легкой желтушной форме заболевания и 30 детей при среднетяжелой желтушной форме болезни (контроль). Кроме того, 136 детей, больных желтушными формами ВГА: 81 ребенок с легкой желтушной формой болезни, 55 детей со среднетяжелой желтушной формой

заболевания в острый период болезни получили терапию по предлагаемому способу лечения. Из них дополнительно антигистаминные препараты - супрастин или тавегил - (I-А группа) получили 22 ребенка: 12 детей с легкой желтушной формой болезни и 10 детей со среднетяжелой желтушной формой заболевания. Ферментные

препараты - панкреатин или мезим - (I-Б группа) получили 66 детей: 41 ребенок с легкой желтушной формой болезни и 25 детей со среднетяжелой формой заболевания. Антигистаминные препараты - супрастин или тавегил - одновременно с ферментными препаратами - панкреатином или мезимом - (I-АБ группа) получили 48 детей: 28 детей

с легкой желтушной формой болезни и 20 детей со среднетяжелой формой заболевания. Группы больных ВГА с ПА, получившие дополнительную терапию в острый период болезни (I-А, I-Б и I-АБ) внутри клинической формы заболевания по полу и возрасту, были идентичны с группой детей, получивших комплексную

5 терапию - контроль (I группа). Норму (группу сравнения) представили 15 здоровых детей того же возраста и пола.

Диагноз ВГА ставили по общепринятым клинико-лабораторным и эпидемиологическим тестам, подтверждая этиологию заболевания во всех случаях

10 обнаружением в сыворотке крови специфических антител к вирусу гепатита А (анти-HAV Ig M) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Клинический вариант, тяжесть заболевания, характер течения и исходы болезни оценивали в соответствии с приказом №408 от 12.07.89. Выписка детей из стационара осуществлялась по мере их

15 выздоровления в соответствии с приказом МЗ СССР №408 от 12.07.89. Наблюдения за переболевшими ВГА проводили в течение шести месяцев после выписки из

стационара, последовательно через один, три и шесть месяцев.

Результаты исследования обработаны на компьютере с использованием пакета программ «Statistica 6.0» с помощью анализа дискриминантных функций, вычисления критерия Стьюдента, Фишера и показателя достоверности наблюдаемых различий (p).

Эффективность способов лечения прежде всего оценивали по темпам выздоровления наблюдаемых групп детей, больных легкой и среднетяжелой желтушной формой ВГА. А именно по срокам нормализации семи основных клинико-лабораторных параметров заболевания, то есть по срокам нормализации

25 самочувствия ребенка (продолжительности интоксикации), окраски кала и мочи (день наступления криза), окраски кожи и слизистых (день исчезновения желтухи), размеров печени и показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты (общего билирубина крови, АлАТ и тимоловой пробы) у детей с ПА, получивших в

30 острый период желтушных форм ВГА (легкой и среднетяжелой) дополнительно антигистаминные препараты - супрастин или тавегил (таблица 1), ферментные препараты - панкреатин или мезим (таблица 2), антигистаминные препараты - супрастин или тавегил одновременно с ферментными препаратами - панкреатином или мезимом (таблица 3). Как видно из таблиц, сроки нормализации основных

35 клинико-лабораторных показателей легкой желтушной формы ВГА у детей с ПА, получивших в острый период болезни дополнительно антигистаминные препараты супрастин или тавегил (таблица 1), ферментные препараты - панкреатин или мезим (таблица 2) и антигистаминные препараты - супрастин или тавегил - одновременно с

40 ферментными препаратами - панкреатином или мезимом (таблица 3), по всем семи показателям были существенно меньше, чем у детей с ПА при комплексной терапии заболевания ($p<0,001-0,05$). Согласно таблице 1 у детей с ПА при среднетяжелой желтушной форме ВГА, получивших в острый период болезни дополнительно антигистаминные препараты (супрастин или тавегил), лишь сроки нормализации

45 самочувствия и окраски кожи, слизистых были существенно меньше против детей, получивших лечение по прототипу ($p<0,001-0,01$). В то же время у детей с ПА при среднетяжелой желтушной форме ВГА, получивших в острый период болезни дополнительно ферментные препараты - панкреатин или мезим (таблица 2),

50 ферментные препараты - панкреатин или мезим - одновременно с антигистаминными препаратами - супрастином или тавегилом (таблица 3), мы констатировали существенное ускорение сроков нормализации большинства клинико-лабораторных показателей заболевания, $p<0,001-0,01$.

Таблица 1.

Сроки нормализации основных клинико – лабораторных показателей желтушной формы вирусного гепатита Ау детей с пищевой аллергией при комплексной терапии – I и дополнительной терапии антигистаминными препаратами (супрастином или тавегилом) – I-A ($M \pm m$).

Форма болезни	Клинико – лабораторные показатели, сроки нормализации (дни болезни)	Группа детей		
		I n=131	p	I-A n=12
1	2	3	4	5
лёгкая	1.самочувствия;	12,90±0,49	<0,001	10,33±0,50
	2.окраски кала и мочи;	14,83±0,28	<0,001	12,75±0,44
	3.окраски кожи и слизистых;	22,14±0,38	<0,001	18,75±0,69
	4.размеров печени;	32,20±1,20	<0,001	24,25±1,08
	5.общего билирубина;	25,77±0,70	<0,001	17,58±0,86
	6.АлАТ;	31,32±0,82	<0,001	22,83±1,11

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
	7.тимоловой пробы	27,74±0,95	<0,05	23,28±2,23
		Группа детей		
		I n=30	p	I-A n=10
среднетяжёлая	1.самочувствия;	13,87±0,43	<0,001	12,50±0,56
	2.окраски кала и мочи;	16,97±0,49	>0,05	16,50±0,94
	3.окраски кожи и слизистых;	27,14±1,01	<0,01	25,50±1,14
	4.размеров печени;	30,86±1,22	>0,05	29,33±1,76
	5.общего билирубина;	30,64±1,55	>0,05	33,87±2,33
	6.АлАТ;	31,00±1,21	>0,05	35,12±2,73
	7.тимоловой пробы	30,06±1,86	>0,05	26,71±4,30

45

50

Таблица 2.

Сроки нормализации основных клинико – лабораторных показателей желтушной формы вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией при комплексной терапии – I и дополнительной терапии ферментными препаратами (панкреатином или мезимом) – I-Б ($M \pm m$).

Форма болезни	Клинико – лабораторные показатели, сроки нормализации (дни болезни)	Группа детей		
		I n=131	p	I-Б n=41
1	2	3	4	5
Лёгкая	1.самочувствия;	12,90±0,49	<0,001	10,39±0,35
	2.окраски кала и мочи;	14,83±0,28	<0,001	12,97±0,37
	3.окраски кожи и слизистых;	22,14±0,38	<0,001	19,80±0,40
	4.размеров печени;	32,20±1,20	<0,001	25,17±0,91
	5.общего билирубина;	25,77±0,70	<0,001	22,56±0,86
	6.АлАТ;	31,32±0,82	<0,05	28,84±1,33
	7.тимоловой пробы	27,74±0,95	<0,05	25,54±1,44
среднетяжёлая		Группа детей		
		I n=30	p	I-Б n=25
	1.самочувствия;	13,87±0,43	<0,001	11,24±0,39
	2.окраски кала и мочи;	16,97±0,49	<0,001	14,20±0,44
	3.окраски кожи и слизистых;	27,14±1,01	<0,001	22,24±0,55

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
	4.размеров печени;	30,86±1,22	<0,001	27,50±0,84
	5.общего билирубина;	30,64±1,55	<0,001	25,39±0,93
	6.АлАТ;	31,00±1,21	>0,05	29,63±1,05
	7.тимоловой пробы	30,06±1,86	<0,01	26,11±1,10

Таблица 3.

Сроки нормализации основных клинико – лабораторных показателей желтушной формы вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией при комплексной терапии – I и дополнительной терапии антигистаминными и ферментными препаратами – I-АБ ($M \pm m$).

Форма болезни	Клинико – лабораторные показатели, сроки нормализации (дни болезни)	Группа детей		
		I n=131	p	I-АБ n=28
лёгкая	1.самочувствия;	12,90±0,49	<0,001	10,64±0,30
	2.окраски кала и мочи;	14,83±0,28	<0,001	13,36±0,36
	3.окраски кожи и слизистых;	22,14±0,38	<0,001	20,18±0,40
	4.размеров печени;	32,20±1,20	<0,001	27,58±0,80
	5.общего билирубина;	25,77±0,70	<0,001	21,59±0,77
	6.АлАТ;	31,32±0,82	<0,003	26,87±1,66
	7.тимоловой пробы	27,74±0,95	<0,001	24,50±1,18
среднетяжёлая		Группа детей		
		I n=30	p	I-АБ n=20
	1.самочувствия;	13,87±0,43	<0,001	11,75±0,40
	2.окраски кала и мочи;	16,97±0,49	<0,001	14,15±0,50
	3.окраски кожи и слизистых;	27,14±1,01	<0,001	24,45±0,76
	4.размеров печени;	30,86±1,22	>0,05	29,78±1,79
	5.общего билирубина;	30,64±1,55	<0,001	29,72±1,56
	6.АлАТ;	31,00±1,21	>0,05	30,90±1,95
	7.тимоловой пробы	30,06±1,86	<0,01	27,87±1,70

Согласно таблицам 1, 2 и 3 нормализация самочувствия ребенка, окраски кала и мочи, окраски кожи и слизистых, размеров печени, лабораторных показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты у детей с ПА, перенесших желтушные формы ВГА, особенно легкую желтушную форму болезни, получивших дополнительно в острый период заболевания антигистаминные препараты (супрастин или тавегил), ферментные препараты (панкреатин или мезим), антигистаминные препараты (супрастин или тавегил) одновременно с ферментными препаратами (панкреатином или мезимом), наступала на 2-8 дней раньше, чем у детей при комплексной терапии заболевания.

На фиг.1 изображены сроки нормализации (дни болезни) семи основных клинико-лабораторных параметров легкой желтушной формы ВГА, на фиг.2 - среднетяжелой желтушной формы болезни у детей с ПА в зависимости от проведенного лечения. А именно: сроки нормализации самочувствия ребенка - продолжительность интоксикации - (1), размеров печени (2), активности АлАТ в сыворотке крови (3), показателя тимоловой пробы сыворотки крови (4), сроки нормализации окраски кала

и мочи - день наступления криза - (5), окраски кожи и слизистых - продолжительность желтухи (6), общего билирубина сыворотки крови (7). На диаграммах (фиг.1 и фиг.2) I группа - дети, получившие лишь комплексную терапию заболевания, I-А группа - дети, получившие дополнительно к комплексной терапии антигистаминные
 5 препараты (супрастин или тавегил), I-Б группа - дети, получившие дополнительно к комплексной терапии ферментные препараты (панкреатин или мезим), I-АБ группа - дети, получившие дополнительно к комплексной терапии антигистаминные
 препараты (супрастин или тавегил) в сочетании с ферментными препаратами
 10 (панкреатином или мезимом). При легкой желтушной форме ВГА у детей с ПА, согласно диаграмме (фиг.1) наименьшие сроки нормализации всех семи изучаемых клинико-лабораторных параметров заболевания мы отметили при дополнении комплексной терапии антигистаминными препаратами (I-А группа), ферментными
 15 препаратами (I-Б группа) и антигистаминными препаратами в сочетании с ферментными препаратами (I-АБ группа). При среднетяжелой желтушной форме ВГА у детей с ПА, согласно диаграмме (фиг.2), наименьшие сроки нормализации большинства из семи изучаемых клинико-лабораторных параметров заболевания мы наблюдали при дополнении комплексной терапии ферментными препаратами (I-Б
 20 группы) и ферментными препаратами в сочетании с антигистаминными
 препаратами (I-АБ группа).

Таким образом, мы констатировали наиболее значимое влияние ферментных препаратов (панкреатина или мезима), ферментных препаратов (панкреатина или мезима) одновременно с антигистаминными препаратами (супрастином или
 25 тавегилом) на сроки нормализации основных клинико-лабораторных показателей желтушных форм ВГА (легкой и среднетяжелой) у детей с ПА, проявляющееся в ускорении их выздоровления.

Кроме того, нами изучена эффективность предлагаемых способов лечения в острый
 30 период желтушных форм ВГА у детей с ПА на отдаленные исходы заболевания. Ниже приведена частота выздоровления и остаточных явлений ВГА (постгепатитной гепатомегалии) у детей с ПА, перенесших желтушные формы заболевания (легкую и среднетяжелую) через шесть месяцев после выписки из стационара при комплексной терапии в острый период болезни и дополнительной терапии антигистаминными
 35 препаратами - супрастином или тавегилом (таблица 4), ферментными препаратами - панкреатином или мезимом (таблица 5), антигистаминными препаратами - супрастином или тавегилом - с ферментными препаратами - панкреатином или мезимом - одновременно (таблица 6). Согласно таблицам у детей с ПА, перенесших
 40 легкую желтушную форму ВГА и получивших в острый период болезни дополнительно к комплексной терапии антигистаминные препараты - супрастин или тавегил (таблица 5), ферментные препараты - панкреатин или мезим (таблица 6), антигистаминные препараты - супрастин или тавегил - одновременно с ферментными
 45 препаратами - панкреатином или мезимом (таблица 7), клинико-лабораторное выздоровление через шесть месяцев после выписки из стационара регистрировалось существенно чаще против детей с ПА при комплексной терапии заболевания, а остаточные явления заболевания - гепатомегалия - реже ($p<0,001-0,05$). Согласно таблице 4, у детей с ПА при среднетяжелой желтушной форме ВГА, получивших в
 50 острый период болезни дополнительно антигистаминные препараты (супрастин или тавегил), выздоровление через шесть месяцев после выписки из стационара против детей, получивших терапию прототипа (комплексную), отмечалось также чаще, а остаточные явления заболевания (гепатомегалия) - реже, но без достоверно значимых

различий между группами ($p>0,05$). В то же время у детей с ПА при среднетяжелой желтушной форме ВГА, получивших в острый период болезни дополнительно ферментные препараты - панкреатин или мезим (таблица 5), ферментные препараты - панкреатин или мезим - одновременно с антигистаминными препаратами - супрастином или тавегилом (таблица 6) против детей, получивших терапию прототипа (комплексную), мы констатировали достоверно значимые различия частоты выздоровления и остаточных явлений болезни (гепатомегалии) через шесть месяцев после выписки из стационара ($p<0,01$). Следовательно, мы установили наиболее значимое положительное влияние ферментных препаратов (панкреатина или мезима), ферментных препаратов (панкреатина или мезима) одновременно с антигистаминными препаратами (супрастином или тавегилом) на частоту выздоровления детей с ПА от желтушных форм ВГА (легкой и среднетяжелой). Согласно таблицам 4, 5 и 6 выздоровление в итоге наблюдения - через шесть месяцев после выписки из стационара - у детей с ПА при комплексной терапии желтушных форм ВГА имели 2/3-3/4 детей: при легкой желтушной форме заболевания оно регистрировалось в 67,2% случаев, при среднетяжелой желтушной форме - в 73,3% случаев. Остаточные явления ВГА (гепатомегалия) при комплексной терапии желтушных форм имели более $1/4$ детей с ПА: при легкой желтушной форме заболевания их имели 32,8% детей, при среднетяжелой желтушной форме - 26,7% детей. В то же время выздоровление от желтушных форм ВГА у детей с ПА, получивших в острый период болезни терапию по предлагаемому способу лечения, отмечалось в подавляющем большинстве случаев, а остаточные явления заболевания (постгепатитная гепатомегалия) - в единичные случаях при легкой желтушной форме болезни: у одного ребенка, получившего в острый период болезни дополнительно ферменты - панкреатин (I-Б группа, 2,4%), и у одного ребенка, получившего в острый период болезни дополнительно ферментные препараты одновременно с антигистаминными - панкреатин и супрастин (I-АБ группа, 3,6%).

Таблица 4

Исходы желтушной формы вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией при комплексной терапии - I и дополнительной терапии антигистаминными препаратами - I-А через шесть месяцев после выписки из стационара (%).

Форма болезни	Исход заболевания	Группа детей				
		I n=131		P	I-А n=12	
		а.ч.	%		а.ч.	%
легкая	Выздоровление	88	67,2	<0,05	12	100
	Остаточные явления - гепатомегалия	43	32,8	<0,05	-	-
среднетяжелая		Группа детей				
		I n=30		P	I-А n=10	
		а.ч.	%		а.ч.	%
		22	73,3	>0,05	10	100
		8	26,7	>0,05	-	-

Таблица 5

Исходы желтушной формы вирусного гепатита А: легкой и среднетяжелой у детей с пищевой аллергией при комплексной терапии - I и дополнительной терапии ферментными препаратами - I-Б через шесть месяцев после выписки из стационара (%).

Форма болезни	Исход заболевания	Группа детей				
		I n=131		P	I-Б n=41	
		а.ч.	%		а.ч.	%
легкая	Выздоровление	88	67,2	0,001	40	97,6
	Остаточные явления - гепатомегалия	43	32,8	<0,001	1	2,4

5	средне-тяжелая	Группа детей					
		I n=30		P	I-Б n=25		
		а.ч.	%		а.ч.	%	
		Выздоровление	22	73,3	0,01	25	100
		Остаточные явления - гепатомегалия	8	26,7	0,01	-	-

10	Таблица 6						
	Форма болезни	Исход заболевания	Группа детей				
			I n=131		P	I-АБ n=28	
			а.ч.	%		а.ч.	%
15	легкая	Выздоровление	88	67,2	0,001	27	96,4
		Остаточные явления - гепатомегалия	43	32,8	0,001	1	3,6
20	среднетяжелая	Группа детей					
		In=30		P	I-АБ n=20		
		а.ч.	%		а.ч.	%	
		Выздоровление	22	73,3	0,01	20	100
		Остаточные явления - гепатомегалия	8	26,7	0,01	-	-

Таким образом, согласно таблицам 4, 5 и 6, снижение частоты остаточных явлений (гепатомегалии) у детей с ПА, получивших дополнительно в острый период желтушных форм ВГА (легкой и среднетяжелой) антигистаминные препараты (тавегил или супрастин), ферментные препараты (панкреатин или мезим), антигистаминные препараты (супрастин или тавегил) одновременно с ферментными препаратами (панкреатином или мезимом), против детей, получивших терапию по прототипу составило соответственно: 32,8% и 26,7%; 30,4% и 26,7%; 29,2% и 26,7%. То есть положительный эффект терапии в острый период желтушных форм ВГА у детей с ПА по предлагаемому способу лечения, снижающий частоту остаточных явлений болезни (гепатомегалии) в отдаленные сроки наблюдения (через шесть месяцев после выписки из стационара), мы отметили более чем на 25%.

Особо следует отметить существенное ускорение сроков нормализации комплекса показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты у детей с ПА, перенесших желтушные формы ВГА: легкую и среднетяжелую, получивших в острый период болезни терапию по предлагаемому способу лечения, против детей, получивших лишь комплексную терапию. Сопоставив комплекс показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты каждой из наблюдаемых групп (I группа; I-А группа; I-Б группа; I-АБ группа) на протяжении шести месяцев в периоды обследования через 1-3-6 месяцев после выписки из стационара и группы сравнения - здоровых (нормы), мы констатировали сроки исчезновения биохимических признаков ВГА у детей с ПА при различных схемах патогенетической терапии в острый период желтушных форм заболевания (легкой и среднетяжелой). На фиг.3 изображены сроки нормализации комплекса показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты при легкой желтушной форме ВГА у детей с ПА в зависимости от проведенного лечения в острый период болезни на протяжении шести месяцев в периоды обследования через 1-3-6 месяцев после выписки из стационара, на фиг.4 - при среднетяжелой желтушной форме заболевания. На чертежах (фиг.3 и фиг.4) I группа - дети, получившие лишь комплексную терапию заболевания, I-А группа - дети, получившие дополнительно к комплексной терапии антигистаминные препараты (супрастин или тавегил), I-Б группа - дети, получившие дополнительно к

комплексной терапии ферментные препараты (панкреатин или мезим), I-АБ группа - дети, получившие дополнительно к комплексной терапии антигистаминные препараты (супрастин или тавегил) в сочетании с ферментными препаратами (панкреатином или мезимом). Как видно на чертежах, дети с ПА, перенесшие как легкую, так и среднетяжелую желтушную форму ВГА, получившие в острый период болезни лишь комплексную терапию (I группа), на протяжении шести месяцев в периоды обследования через 1-3-6 месяцев после выписки из стационара по комплексу показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты сохранили достоверно значимые различия с детьми группы сравнения (нормой), соответственно: $p<0,0000$ и $p<0,0028$. В то же время дети с ПА, получившие в острый период ВГА терапию по предлагаемому способу лечения - дополнительно антигистаминные препараты: супрастин или тавегил - (I-А группа), антигистаминные препараты: супрастин или тавегил одновременно с ферментными препаратами: панкреатином или мезимом - (I-АБ группа), после выписки из стационара по комплексу показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты не имели достоверно значимых различий с детьми группы сравнения (нормой) как при легкой ($p<0,1589$ и $p<0,2248$), так и при среднетяжелой желтушной форме заболевания ($p<0,1342$ и $p<0,0830$). То есть дети этих групп (I-А группа и I-АБ группа), перенесшие желтушные формы ВГА (легкую и среднетяжелую), уже через месяц после выписки из стационара по комплексу показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты не имели существенных различий с детьми группы сравнения (нормой). Таким образом, у детей с ПА, перенесших желтушные формы ВГА (легкую и среднетяжелую), при дополнительной терапии в острый период болезни антигистаминными препаратами (I-А группа), антигистаминными препаратами в сочетании с ферментными препаратами (I-АБ группа) имело место наиболее существенное сокращение сроков нормализации комплекса показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты после их выписки из стационара (фиг 3. и фиг.4). Как видно на чертежах, дети с ПА, получившие в острый период ВГА дополнительно ферментные препараты - панкреатин или мезим (I-Б группа), после выписки из стационара по комплексу показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты сохранили достоверно значимые различия против детей группы сравнения (нормы) на протяжении одного месяца после выписки из стационара как при легкой, так и при среднетяжелой желтушной форме заболевания соответственно: $p<0,0366$ и $p<0,0217$. В дальнейшем - через 3-6 месяцев после выписки из стационара, как видно на чертежах, эти дети (I-Б группа), перенесшие желтушные формы ВГА (легкую и среднетяжелую), по комплексу показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты потеряли достоверные различия с детьми группы сравнения (нормой). Итак, у детей с ПА, перенесших желтушные формы ВГА (легкую и среднетяжелую), получивших в острый период болезни дополнительно к комплексной терапии ферментные препараты, против детей, получивших лишь комплексную терапию, также имело место существенное сокращение сроков нормализации комплекса показателей биохимического анализа крови на билирубин и ферменты после их выписки из стационара.

Следовательно, можно говорить о существенном положительном эффекте ферментных препаратов (панкреатина или мезима), антигистаминных препаратов (супрастина или тавегила), у детей с ПА при желтушных формах ВГА (легкой и среднетяжелой), укорачивающих сроки нормализации показателей биохимического

анализа крови на билирубин и ферменты после выписки из стационара на 3-5 месяцев, против детей с ПА, получивших в острый период желтушных форм болезни (легкой и среднетяжелой) терапию по прототипу лечения.

Таким образом, предлагаемый способ лечения желтушных форм ВГА (легкой и среднетяжелой) у детей с ПА в острый период заболевания - дополнительная терапия антигистаминными препаратами (супрастина или тавегила) одновременно с ферментными препаратами (панкреатина или мезима) - позволяет существенно сократить сроки их выздоровления и увеличить частоту их клинико-лабораторного

выздоровления.

Предлагаемый способ лечения осуществляют следующим образом. При поступлении ребенка с ПА в стационар при желтушных формах ВГА (в острый период заболевания), кроме комплексной терапии в соответствии с приказом МЗ СССР от 12.07.89, назначают дополнительно антигистаминные препараты (супрастин или тавегил) и ферментные препараты (панкреатин или мезим) одновременно, при этом антигистаминные препараты назначают по $1/4$ -1 таблетке после еды 2 раза в день в течении 7-10 дней, ферментные препараты по $1/2$ -1 таблетке перед едой 3 раза в день в течении 14-18 дней.

Пример конкретного осуществления способа лечения желтушной формы ВГА у ребенка с ПА приведен в виде выписки из истории болезни.

Пример. Катя О., 7 лет (история болезни №3782, клинико-лабораторная диаграмма - фиг.3), поступила на лечение в стационар 28.11.92 на 6-й день болезни, 1-й день желтухи.

Заключительный клинический диагноз: Вирусный гепатит А, легкая желтушная форма, острое течение. Пищевая поливалентная аллергия - атонический дерматит в стадии обострения. Осложнение - острый панкреатит (реактивный).

Девочка заболела остро, появились слабость, повышение температуры тела до 38° , тошнота и боли в животе. На 6-й день болезни отмечены темная моча и светлый кал, желтушная окраска кожи и слизистых. В этот же день (6-й день болезни) участковым врачом девочка была направлена на лечение в стационар.

При поступлении на лечение в стационар 28.11.92 (6-й день болезни) состояние ребенка средней тяжести: девочка вялая, температура тела $37,5^{\circ}$, кожные покровы и слизистые с легким желтушным оттенком, склеры иктеричные. На лице и локтевых сгибах отрубевидные чешуйки со следами расчесов. Язык умеренно обложен белым налетом, влажный. Подчелюстные, шейные и подмышечные лимфатические узлы мелкие, безболезненные, не спаенные с подлежащими тканями. В легких дыхание везикулярное с частотой 20 в 1 минуту. Тоны сердца слегка приглушены, ритмичные с частотой 82 в 1 минуту. Живот умеренно вздут, безболезненный. Печень пальпируется на 1,0-1,5-2,0 см из-под реберной дуги. Консистенция печени эластичная. Селезенка не пальпируется. Кал светлый, моча темная.

В биохимическом анализе крови на билирубин и ферменты от 29.11.92 билирубин общий 61,00 ммоль/л, прямой - 30,00 ммоль/л, непрямой - 31,00 ммоль/л; АлАТ-6,9 ммоль/л; тимоловая проба - 15 ед. Констатированы цитолитический, экскреторно-билиарный и воспалительный синдромы. В сыворотке крови в ИФА (29.11.92) обнаружены анти-HAV-Ig M (+). Амилаза мочи от 29.11.92 (7-й день болезни) - 128 ед. Отмечено вовлечение в патологический процесс поджелудочной железы - панкреатит (реактивный). На 11-й день болезни (03.12.92) амилаза мочи 16 ед.

Из анамнеза жизни известно, что родители ребенка и ближайшие родственники здоровы. Девочка рождена от второй, нормально протекавшей беременности, в

срочных физиологических родах, без асфиксии. К груди ребенок приложен через 12 часов после рождения, грудное молоко получала 4 месяца, затем смеси. Прикорм (каши) в питание ребенка был введен с 4-х месяцев. Через месяц после введения прикорма у девочки отмечались сыпи преходящего характера. В дальнейшем - после 5 года - сыпи преходящего характера у девочки трансформировались в атопический дерматит. С 3-х лет ребенок состоит на учете у аллерголога. У девочки диагностирована пищевая аллергия на сладкое, белок яйца и молоко. Последнее обострение пищевой аллергии у ребенка отмечено за неделю до поступления на 10 лечение в стационар. Девочка часто болеет ОРЗ, переболела краснухой и ветряной оспой. За месяц до поступления в стационар ребенок имел контакт с больным ВГА в школе. Какие-либо лечебно-диагностические инъекционные манипуляции в течение 15 года до настоящего заболевания у девочки не установлены.

В стационаре девочка, кроме базисной терапии с исключением в питании сладкого, яйца и молока, получила антигистаминный препарат (супрастин) и ферментный препарат (мезим). Оба препарата ребенок получал с поступления в стационар (6-й день болезни), супрастин на протяжении 10 дней, а мезим - на протяжении 16 дней. В результате проведенного лечения состояние девочки улучшилось на 10-й день болезни, 20 нормализация температуры тела, окраски кала и мочи, кожи и слизистых наблюдалась соответственно на 7-й, 13-й и 22-й дни болезни. Нормализация размеров печени констатирована на 24-й день болезни, а показателя АлАТ в биохимическом анализе 25 крови - на 27-й день болезни. Ребенок выписан из стационара через 22 дня на 28-й день болезни с выздоровлением.

После выписки из стационара девочка получала общепринятый оздоровительный 30 режим реконвалесцента ВГ (Приказ МЗ СССР от 12.07.89.). Через 1-3-6 месяцев после выписки из стационара мама ребенка не отмечала каких-либо отклонений в самочувствии девочки. Показатели биохимического анализа крови на билирубин и 35 ферменты у ребенка после выписки из стационара оставались в пределах нормы. Таким образом, у девочки после выписки из стационара подтверждено клинико-биохимическое выздоровление от ВГА.

Клинико-лабораторные показатели:	Периоды болезни - сроки нормализации:				
	Острый (28 дней)	Реконвалесценция - месяцы после выписки из стационара:			
		1	3	6	>6
Лихорадка	5 дней				
Интоксикация	10 дней				
Окраска кала и мочи	14 дней				
Окраска кожи и слизистых	22 дня				
Увеличение печени	26 дней				
Интеркуррентные заболевания					
Обострение пищевой аллергии	-				
Билирубин общий, моль/л	61	7	8	9	
связанный, моль/л	30	0	0	0	
АлАТ, моль/л	6,9	0,3	0,2	0,25	
Тимоловая пробы, ед.	5	2	1	2	
Амилаза мочи, ед	128				
Поражение (осложнение):					
- поджелудочной железы	-				
- желчевыводящих путей:					
- желудка и двенадцатиперстной кишки					

Фиг.3. Клинико-лабораторная диаграмма истории болезни №3782. Катя.О., 7 лет.

Заключительный клинический диагноз: Вирусный гепатит А, легкая желтушная форма, острое течение. Пищевая поливалентная аллергия - атопический дерматит в стадии обострения.

Как видно из приведенного клинического примера больной легкой желтушной формой ВГА с ПА, получившей дополнительно в острый период болезни антигистаминный препарат (супрастин) одновременно с ферментным препаратом (мезимом), заболевание характеризовалось гладким течением, ускорением выздоровления, отсутствием остаточных явлений заболевания при выписке из стационара и осложнений болезни в период реконвалесценции.

Формула изобретения

Способ лечения желтушных форм вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией, включающий комплексную терапию, отличающийся тем, что дополнительно при поступлении ребенка в стационар в острый период заболевания назначают антигистаминные - супрастин или тавегил - и ферментные препараты - панкреатин или мезим-форте, при этом супрастин или тавегил назначают по 1/4-1 таблетке после еды 2 раза в день в течение 7-10 дней, панкреатин или мезим-форте назначают по 0,5-1 таблетке 3 раза в день в течение 14-18 дней.

25

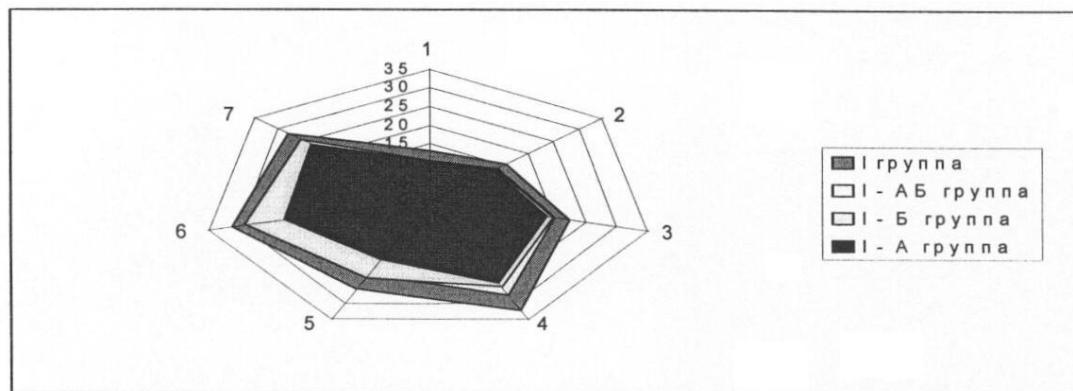
30

35

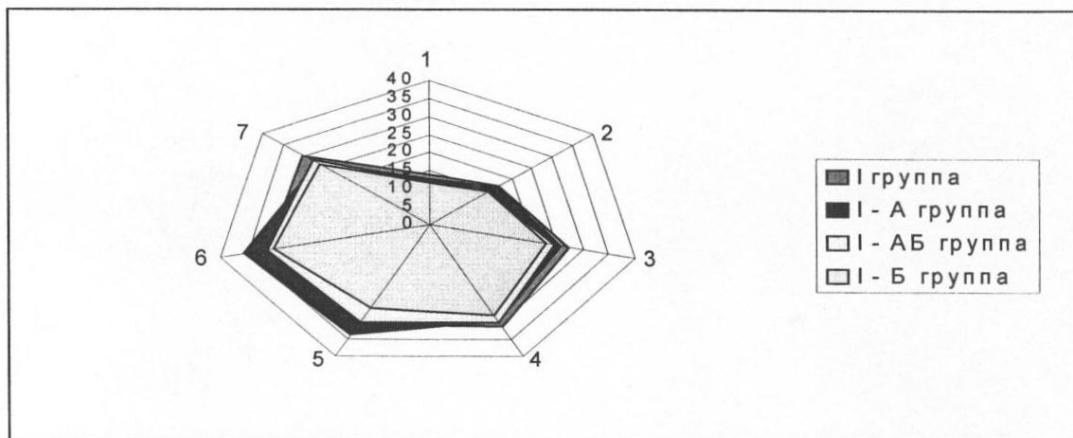
40

45

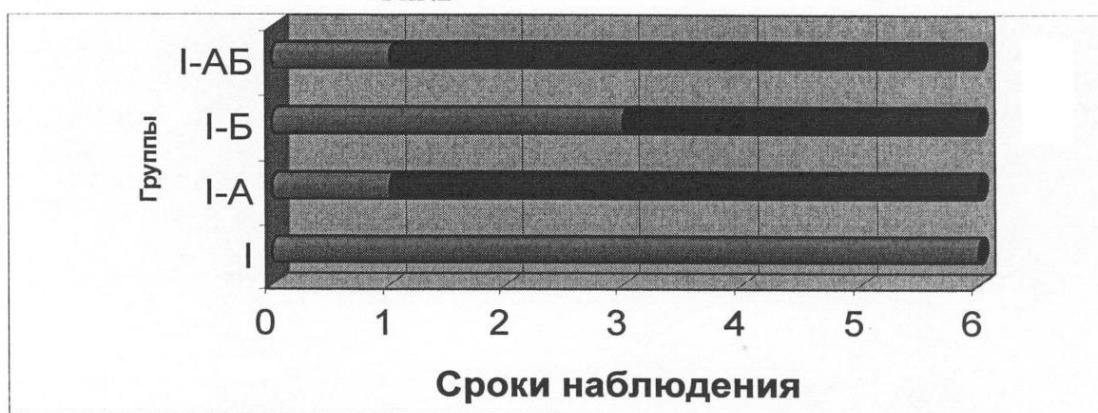
50



Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3



Фиг.4