

Хронотерапия в педиатрии — основа повышения эффективности лечения заболеваний у детей

Е.В. Неудахин

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия

Chronotherapy in pediatrics is the basis for improving the effectiveness of treatment of children's diseases

E.V. Neudakhin

Voyno-Yasenetskiy Scientific & Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow

В статье коротко изложены общие представления о биоритмах организма, которые определяют суть его гомеостаза. Обращается внимание на значение альтернативного взаимодействия реакций организма в формировании биоритмов. Подчеркивается, что нарушение биоритмов (десинхроноз) — наиболее глубокий и наиболее чувствительный маркер возникающих функциональных расстройств. В связи с этим в практической работе врачей должны более широко использоваться методы хронодиагностики и хронотерапии. Представлены собственные данные и данные ряда авторов о высокой эффективности хронотерапии. Показано, что этот метод, ориентированный на индивидуальный подход к лечению ребенка, позволяет повысить эффективность лечения при меньших затратах лекарственных средств. Будущее медицины невозможно без хронобиологического понимания ее проблем.

Ключевые слова: дети, биоритмы, десинхроноз, хронотерапия.

Для цитирования: Неудахин Е.В. Хронотерапия в педиатрии — основа повышения эффективности лечения заболеваний у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 7–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-7-14

The article briefly describes the general ideas on the body's biorhythms determining the essence of its homeostasis. The article pays special attention to the importance of alternative interaction of the body's reactions in the formation of biorhythms. It is emphasized that the violation of biorhythms (desynchronosis) is the most profound and most sensitive marker of functional disorders. In this regard, the practicing doctors should use methods of chronodiagnosis and chronotherapy more widely. The article presents the authors' data and the data of other authors on the high efficiency of chronotherapy. This method, focused on the individual approach to the treatment of a child, makes it possible to increase the effectiveness of treatment while decreasing usage of drugs. The future of medicine is impossible without a chronobiological understanding of its problems.

Key words: children, biorhythms, desynchronosis, chronotherapy.

For citation: Neudakhin E.V. Chronotherapy in pediatrics is the basis for improving the effectiveness of treatment of children's diseases. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(6): 7–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-7-14

«В жизни человека нет ничего более властного, чем ритм»

И.П. Павлов

Во всем мире отмечается повышенный интерес к изучению ритмической организации процессов в живом организме в условиях как нормы, так и патологии. Интерес к проблемам биоритмологии вполне закономерен, поскольку ритмы господствуют в природе и охватывают все проявления развития живых систем. Становление биологических ритмов происходит в процессе филогенетического и онтогенетического развития организма благодаря приспособлению к условиям окружающей среды.

Под влиянием экзогенных ритмов окружающей среды (смены дня и ночи, сезонов года и т.д.) в процессе эволюции в живых системах сформировались структурно-функциональные организации, которые в результате естественного отбора

закрепились в геноме. Учитывая эволюцию развития живых существ, можно утверждать, что первоначально возникли клеточные, метаболические биоритмы — «базовые» по своей сущности. В дальнейшем, в ходе эволюционного развития и усложнения организмов формировались «надстроечные» биоритмы, связанные с поэтапным включением регуляторных систем: цитокиновой, иммунной, эндокринной, нервной, «обслуживающих» базовые системы. С момента появления живых организмов циклические процессы стали основой их гомеостаза. С помощью биоритмов осуществляется координация физиологических функций организма с ритмами окружающей среды. Благодаря биоритмам обеспечивается саморегуляция, внутреннее движение, развитие организма и его функциональных систем. Согласованная работа последних, их взаимосвязанных между собой адаптационных механизмов, возможна лишь в условиях ритмической организации физиологических процессов.

© Е.В. Неудахин, 2018

Адрес для корреспонденции: Неудахин Евгений Васильевич — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого 119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

В основе адаптационных реакций организма, обеспечивающих синхронизацию его физиологических функций с разнообразными изменениями окружающей среды, лежит закон единства и борьбы противоположностей. Необходимо подчеркнуть, что единство противоположностей временно, а борьба — постоянна. Главное, что противоположности непрерывно взаимодействуют. При развитии адаптационных механизмов в организме происходит постоянное взаимодействие альтернативных, в первую очередь катаболических и анаболических процессов, направленных на образование и сохранение энергии. Равновесия между ними практически никогда не бывает. Взаимодействие альтернативных процессов осуществляется по принципу «обратных связей», по образцу «качелей». Альтернативное взаимодействие взаимопроникающих друг в друга процессов является внутренним источником движения, сущностной причиной формирования биоритмов. В связи с этим описанное явление, по мнению автора, можно трактовать как «закон альтернативного взаимодействия».

В организме человека обнаружено более 500 биоритмов на различных структурно-функциональных уровнях: клеточном, тканевом, органном, организменном, популяционном. Среди биоритмов наиболее изучен циркадианный (лат. *circa* — около, *dies* — день) — суточный ритм с периодом около 24 ч, обусловленный сменой дня и ночи в результате вращения Земли вокруг своей оси. Смена света и темноты воспринимается сетчаткой глаза, что вызывает активацию эпифиза с последующей стимуляцией гипоталамуса, гипофиза, желез внутренней секреции, рабочих органов. Ведущую роль в регуляции суточного ритма играют вегетативная нервная система и железы внутренней секреции. В дневные часы более высока активность симпатико-адреналовой системы, обеспечивающей эрготропные реакции организма. В период ночного сна отмечается уменьшение активности симпатико-адреналовой системы и увеличение вагоинсулярной, осуществляющей трофотропные процессы [1, 2].

Рассогласование околосуточных ритмов (десинхроноз) является одним из факторов развития патологических процессов в организме. Десинхроноз рассматривается как предвестник болезни. Изменение биоритмов — наиболее чувствительный маркер возникающих функциональных расстройств. Поэтому определение функциональных параметров в течение суток необходимо для углубления представлений о патогенезе заболеваний, для улучшения ранней и дифференциальной их диагностики, для усовершенствования лечения.

Исследование циркадианного биоритма открывает широкие возможности для лучшего познания функциональных особенностей растущего детского организма в норме и при патологии. В каждом возрастном периоде имеются свои особенности поддержания адаптации и гомеостаза, своя специфика

обмена веществ, обеспечивающая оптимальное для роста соотношение пластических и биоэнергетических реакций, механизмов ассимиляции и диссимилиации. Чем меньше возраст детей, тем в большей степени преобладают процессы анаболизма над катаболизмом [3]. При всех патологических состояниях в организме отмечаются нарушения временной организации физиологических функций, глубина таких нарушений коррелирует с тяжестью заболеваний. В связи с этим возникает необходимость применения лекарственных средств с учетом ритма чувствительности организма к их воздействию, так как установлено, что одинаковые дозы препаратов, вводимые в разное время суток, вызывают разные по силе, а иногда и по качеству эффекты [4, 5].

В 60–70-е годы XX века проблемой хронотерапии в педиатрии одними из первых в нашей стране стали заниматься сотрудники кафедры госпитальной педиатрии II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова под руководством В.А. Таболина и Ю.Е. Вельтищева. Проводилось изучение функционального состояния надпочечников. При исследовании суточного ритма деятельности коры надпочечников у детей установлено, что максимальная экскреция кортизола с мочой определяется в утренние часы (6.00–10.00), минимальная — в вечернее и ночное время. Минералокортикоиды в основном синтезируются вечером и ночью [1]. Необходимо помнить о противоположной направленности действия в организме кортизола (противовоспалительное действие) и альдостерона (провоспалительное действие). Активность минералокортикоидов может быть подавлена введением адекватной дозы глюкокортикоидов. Для ослабления синтеза минералокортикоидов можно одновременно использовать антагонисты альдостерона: спиронолактон (альдактон, верошпирон), гепарин. Установлено, что минимальные изменения функции коры надпочечников отмечаются при назначении кортикостероидов только в соответствии с естественным суточным ритмом их секреции и экскреции [1, 6, 7]. При назначении глюкокортикоидов вне акрофазы, особенно в вечерние и ночные часы, резко усиливается их катаболический эффект, уменьшается масса надпочечников и нарушается суточный ритм их деятельности [7, 8]. В связи с этими данными на кафедре был разработан **имитационный** метод назначения кортикостероидов. Согласно этому методу, глюкокортикоиды рекомендуется назначать в первую половину дня (более высокие дозы — в утренние часы), что имитирует суточный ритм их синтеза и учитывает время наибольшей потребности в них организма. При дискортицизме (уменьшение секреции кортизола при значительном усилении образования минералокортикоидов), что в основном наблюдается при нефротической форме гломерулонефрита, время приема преднизолона увеличивается до 17.00 и даже до 21.00. Это позволяет не только устранить дефицит кортизола в утренние часы, но и подавить

воспалительные реакции, обусловленные накоплением минералокортикоидов.

Продолжая биоритмологические исследования, начатые на нашей кафедре, мы стали больше внимания уделять метаболическим, энергетическим аспектам различных патологических состояний у детей. Одним из механизмов приспособления организма к постоянно меняющимся условиям окружающей среды является оптимальное перераспределение энергии во времени. Значительное напряжение всех функций организма в определенный ограниченный период во много раз экономнее стабильного поддержания такого напряжения [9]. Энергетическое обеспечение организма базируется на переменном использовании двух основных источников энергии: углеводов и липидов. Расход ингредиентов одного из них служит источником пополнения другого.

При обследовании детей раннего возраста с гипотрофией (белково-энергетическая недостаточность) нами, по данным кардиоинтервалографии, установлено нарастание симпатикотонии, напряженное функционирование центрального контура регуляции при I и II степени гипотрофии с переключением на автономный уровень регуляции при III степени. Достоверной разницы между показателями кардиоинтервалографии в утренние и вечерние часы не обнаружено, что свидетельствует о постоянной напряженности функционирования центральных механизмов регуляции ритма при I и II степени гипотрофии, «истощении» адаптации — при III степени. Подобная динамика регуляторных механизмов указывает на стрессовый их характер и десинхронизацию вегетативной регуляции.

Оценка функционального состояния коры надпочечников у детей с гипотрофией в большинстве случаев позволила обнаружить два типа ее реакций: дисфункцию коры надпочечников и гипофункцию (истощение). Дисфункция характеризовалась повышенным образованием глюкокортикоидных фракций и сниженным — проминералокортикоидных. Подобное соотношение указанных соединений, по нашему мнению, характерно для хронической стрессовой реакции с преобладанием катаболических процессов над анаболическими, что лежит в основе развития гипотрофии. При гипофункции коры надпочечников отмечалось уменьшение уровня глюко- и минералокортикоидов. Хроническое стрессовое состояние организма у детей с гипотрофией подтверждается нашими данными о характере изменений циклических нуклеотидов, обмена нейтральных липидов и фосфолипидов, антиоксидантной системы, цитохимических показателей (сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, кислой фосфатазы), электрокоагулографии, микроциркуляции.

В связи с тем что при гипотрофии ведущую роль в развитии патологических сдвигов в организме играет хроническая стрессовая реакция, необходимо

включать в комплексную терапию препараты, дающие стресслимитирующий эффект. К их числу относится β -адреноблокатор обзидан, который мы стали применять для лечения детей с гипотрофией. Чувствительность к обзидану, по нашим данным, оказалась более выраженной в утренние часы. Это побудило нас использовать при назначении обзидана **превентивный** метод хронотерапии (наиболее часто применяемый в педиатрии), который характеризуется введением препарата за 1–1,5 ч до акрофазы наиболее выраженного отклонения определяемого показателя.

Обзидан мы назначали (в составе комплексной терапии) в утренние часы из расчета 0,5 мг на 1 кг массы тела в сутки сроком на 1 мес. Через месяц у детей, получавших препарат, отмечалось достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений ($p < 0,01$) и показателей кардиоинтервалографии — АМо ($p < 0,05$), ИН ($p < 0,05$), увеличение ΔX ($p < 0,001$) и Мо ($p < 0,05$). Эти изменения кардиоинтервалограммы указывают на ослабление симпатикотонии, снижение активности центрального контура регуляции и повышение активности автономного контура. По данным эхокардиографии, после лечения обзиданом улучшалось кровенаполнение полостей сердца, уменьшался «дефект диастолы», что сопровождалось увеличением ударного объема ($p < 0,01$). Под влиянием обзидана снижалась легочная гипертензия, уменьшались дистрофические изменения в миокарде.

На фоне лечения обзиданом улучшалось физическое развитие детей. Так, масса тела у детей ($n=18$) увеличилась в среднем на $640 \pm 49,3$ г, а у детей, не получавших обзидан ($n=15$), на $370 \pm 23,1$ г. Таким образом, у детей с гипотрофией под влиянием обзидана, назначенного с учетом суточного ритма, уменьшается активность катаболических процессов и увеличивается активность анаболических процессов.

В педиатрии многие годы для лечения детей с гипотрофией используется метод глюкозоинсулиновой терапии. Обычно глюкоза с инсулином вводится внутривенно капельно в утренние часы. Мы решили оценить эффективность глюкозы с инсулином при введении в разное время суток. Под нашим наблюдением находился 51 ребенок в возрасте от 1 до 12 мес: 15 детей были здоровыми, 36 — с гипотрофией II степени. У всех детей методом тонкослойной хроматографии определялись общие липиды и их фракции в 0,05 мл цельной крови, получаемой из пальца, что значительно облегчало проведение исследования. Забор крови осуществлялся в утреннее (9 ч) и вечернее (18 ч) время через 3 ч после кормления (исходные данные). Липидограмма крови исследовалась через 1 и 3 ч после внутривенного введения 10% раствора глюкозы из расчета 20 мл на 1 кг массы тела с инсулином (1 ЕД на 5 г сухого вещества глюкозы).

У детей с гипотрофией статистически достоверной разницы между показателями липидограммы крови, полученными утром и вечером, не обнару-

жено ($p > 0,05$). Это можно связать с десинхронизмом липидного обмена. При введении глюкозы в утренние часы наблюдалась ее недостаточная утилизация, о чем свидетельствовала тенденция к снижению уровня триглицеридов (ТГ) в крови с увеличением отношения неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) к ТГ до 0,52 (исходный показатель в 9.00 равен 0,41) через 3 ч после ее введения. При введении глюкозы в вечернее время отмечалось увеличение концентрации ТГ, уменьшение отношения НЭЖК/ТГ до 0,31 (исходный показатель в 18.00 равен 0,43) через 3 ч после ее введения, что указывает на более выраженную утилизацию глюкозы и более интенсивный липосинтез.

В настоящее время одним из наиболее распространенных заболеваний у детей является атопический дерматит. Несмотря на огромное количество применяемых для лечения препаратов, в большинстве случаев отмечается хроническое рецидивирующее его течение, что побуждает к дальнейшему поиску безопасных и эффективных методов терапии. В связи с этим возникает необходимость назначения лекарственных средств с учетом ритма чувствительности организма к их воздействию, т.е. использовать метод хронотерапии, который позволяет повысить эффективность лечения заболевания при одновременном уменьшении доз препаратов.

Для лечения атопического дерматита у детей мы впервые применили отечественный препарат **димефосфон**. По данным многочисленных исследований установлено его мембраностабилизирующее, антиоксидантное, антиацидотическое, иммуномодулирующее, антигистаминное, антисеротониновое, обезболивающее действие. Для оценки эффективности лечения димефосфоном анализировались данные обследования 57 детей в возрасте от 4 до 7 лет, находившихся в отделении дерматоллергологии на базе Российской детской клинической больницы. В зависимости от проводимой терапии дети были разделены на две группы. Дети 1-й группы ($n=27$) получали стандартную базисную терапию (витамины, препараты кальция, антигистаминные и седативные препараты, ангиопротекторы, кератопластические и кератолитические мази, по показаниям — кортикостероидные и антибактериальные мази). Дети 2-й группы ($n=30$), кроме базисной терапии, получали димефосфон.

У детей обеих групп проводился сбор мочи по Зимницкому с определением в каждой порции содержания оксалатов и проведением теста на перекиси липидов. Установлено, что в период обострения атопического дерматита наиболее выраженная нестабильность клеточных мембран отмечается с 15.00 до 22.00, о чем свидетельствует наиболее высокое содержание (акрофаза) оксалатов в моче и наиболее высокие проценты положительного теста на перекиси липидов.

С учетом полученных данных для повышения эффективности применения димефосфона мы решили использовать превентивный принцип хронотерапии. Димефосфон в виде 15% раствора применялся внутрь в разовой дозе 50 мг/кг 2 раза во второй половине дня (в 14.00 и 20.00) в течение 1 мес. После лечения у детей 2-й группы определялось достоверное снижение активности перекисного окисления липидов. Эффективность терапии димефосфоном оценивалась и по клиническим проявлениям. У детей 2-й группы по сравнению с детьми 1-й группы на 3–4 дня раньше исчезали отечность кожи, эритема, зуд; раньше наступала клиническая ремиссия. Кроме того, димефосфон оказывал более выраженное положительное влияние на показатели липидного и фосфолипидного обмена, вегетативный гомеостаз, что позволяет рекомендовать его использование с учетом суточного ритма в комплексной терапии атопического дерматита у детей.

Среди наследственных заболеваний к наиболее распространенным у детей относится муковисцидоз. Заболевание характеризуется поражением не только бронхолегочной системы, но и других органов и систем организма, в том числе почек. В литературе есть сообщение о повышенном риске развития при муковисцидозе уролитиаза и нефрокальциноза [10]. Однако до настоящего времени нет ясных представлений о патогенезе поражения почек при муковисцидозе, о методах их профилактики и лечения. В связи с этим нами было проведено исследование характера поражений почек у детей с муковисцидозом, определены возможности их диагностики и лечения с использованием метода хронотерапии.

Обследованы 55 больных муковисцидозом в возрасте от 1 года 6 мес до 16 лет 7 мес (основная группа), регулярно наблюдаемых в научно-клиническом отделе муковисцидоза на базе отделения медицинской генетики Российской детской клинической больницы МЗ РФ. В группу сравнения включено 49 детей в возрасте от 2 до 16 лет с системной дисплазией соединительной ткани без муковисцидоза. Для оценки состояния почек у детей использовались общеклинические методы исследования, включая стандартные клинические и биохимические анализы крови, биохимический анализ суточной мочи, определение антикристаллообразующей способности мочи, тестов на кальцифилаксию, перекиси липидов, определение в моче активности ферментов: щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, электролитов (натрия, калия и хлора). Кроме того, с целью выявления возможности камнеобразования в органах мочевой системы проводилось морфологическое исследование мочи методом клиновидной дегидратации по Шатохиной—Шабалину с помощью диагностического набора «Литосистема». У всех детей проводилось ультразвуковое

исследование почек. У 17 детей с муковисцидозом, умерших в разные возрастные периоды, проводилось морфологическое исследование почек.

Установлено, что у детей с муковисцидозом повышается секреция кристаллообразующих анионов, уменьшается антикристаллообразующая способность мочи, определяются положительные тесты на кальцифилаксию и перекиси, отмечается ферментурия, свидетельствующая о поражении эпителия проксимальных и в меньшей степени — дистальных канальцев. Отмеченные изменения в почках указывают на развитие дисметаболической нефропатии. Развитие последней можно связать с хронической гипоксией, нарушением функции митохондрий, усилением процессов перекисного окисления липидов и формированием генерализованной мембранопатии. При этом возникает поражение интерстициальной ткани почек с вовлечением канальцевого аппарата.

Обнаруженные изменения в почках, по нашему мнению, нуждаются в коррекции путем назначения мембраностабилизирующих и антикристаллообразующих препаратов. В качестве такого препарата был использован 2% раствор **ксидифона**. С целью решения вопроса о времени назначения препарата у всех наблюдаемых детей определялась суточная динамика показателей антикристаллообразующей способности мочи, оценивались тесты на кальцифилаксию и перекиси в моче. Положительный тест на кальцифилаксию в основном определялся с 12.00 до 24.00, на перекиси липидов — с 15.00 до 21.00, снижение антикристаллообразующей способности мочи к оксалатам и фосфатам кальция — с 12.00 до 24.00. В связи с полученными данными ксидифон назначался во второй половине дня (в 14.00 и 20.00) из расчета 15 мг на 1 кг массы тела (разовая доза). В зависимости от проводимой терапии дети с муковисцидозом были разделены на две группы. У детей 1-й группы ($n=20$) проводилась стандартная терапия, у детей 2-й группы ($n=20$) к базисной терапии был подключен ксидифон с витамином Е. Эффективность лечения сравнивалась через 30 дней.

После проведения курса лечения у детей 2-й группы по сравнению с детьми 1-й группы отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания в суточной моче фосфора, мочевой кислоты и оксалатов, уменьшение частоты положительных скрининг-тестов на кальцифилаксию, перекиси липидов и достоверное уменьшение частоты нарушений антикристаллообразующей способности мочи. Полученные данные подтверждают мембраностабилизирующий и антикристаллообразующий эффекты ксидифона, выраженность которых усиливается при его назначении с учетом суточного ритма.

К настоящему времени накопилось огромное количество медикаментозных средств, используемых в медицине. О большинстве из них мы не знаем, в какое время суток повышается их эффективность и снижается степень побочного действия. Тем не ме-

нее такие сведения уже имеются о многих лекарственных препаратах.

На основании вышеизложенных сведений о суточном ритме продукции про- и противовоспалительных гормонов в организме можно предположить, что нестероидные противовоспалительные препараты дают более выраженный эффект во вторую половину дня и вечером [6]. Так, у больных с ревматоидным артритом при введении индометацина в указанное время быстрее купируется болевой синдром и нормализуется температура тела. Если при ревматоидном артрите акрофаза температуры тела отмечается в интервале от 12.00 до 18.00, а боли наиболее выражены вечером, то индометацин, согласно превентивной схеме хронотерапии, рекомендуется назначать в 12.00. Если боли возникают ночью, то препарат следует применять в 19.00. Однократное назначение нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена) детям с гломерулонефритом за 1–2 ч до акрофазы трансамидиназы способствует повышению их эффективности и значительному уменьшению побочных проявлений.

В связи с тем, что гистамин с помощью гистидиндекарбоксилазы синтезируется вечером, а разрушается с помощью диаминооксидазы (гистаминазы) утром, наиболее высокая его активность отмечается в вечерние и ночные часы. Максимальная концентрация гистамина в крови определяется с 21.00 до 24.00 [8]. Следовательно, чувствительность организма к гистамину повышается в период снижения уровня глюкокортикоидов, а уменьшается — в период увеличения концентрации минералокортикоидов, ацетилхолина. Суточный ритм изменений концентрации гистамина в организме указывает на необходимость назначения антигистаминных препаратов во вторую половину дня и вечером (в 15.00–16.00 и в 19.00–21.00). Кетотифен (задитен) наиболее эффективен при приеме в 19.00. Стабилизаторы клеточных мембран лаброцитов кромогликат натрия (интал) и недокромил натрия (тайлед) активнее влияют на аллергические и воспалительные процессы в организме во второй половине дня (после 16.00). Витамин В₆, являющийся кофактором диаминооксидазы и гистидиндекарбоксилазы, в качестве антигистаминного препарата должен применяться только утром (до 8.00).

Аналгезирующие препараты более эффективны во вторую половину дня. Так, максимальный обезболивающий эффект лидокаина при лечении зубной боли отмечается при его применении в 14.00, а мепиридина и морфина — при введении в 21.00.

При исследовании гемостаза как в физиологических, так и в патологических условиях отмечается выраженная его суточная вариабельность. У больных с различной патологией (ревматизмом, декомпенсированными пороками сердца, сахарным диабетом, хирургическими заболеваниями) независимо от возраста определяются однотипные изменения суточного

ритма показателей гемостаза: повышение активности свертывающей системы крови в период с 18.00 до 6.00 (особенно с 22.00 до 3.00) [11]. Введение гепарина в 20.00 и 24.00, а курантила однократно в 20.00 способствует устранению десинхроноза суточных ритмов основных параметров гемостаза. В то время как при традиционной терапии этими препаратами явления десинхроноза не устраняются. Вместо стандартного гепарина лучше использовать фраксипарин, который обладает пролонгированным свойством, имеет меньше побочных эффектов (не усиливает агрегацию тромбоцитов, не уменьшает их содержание в крови, не снижает уровень антитромбина III в сыворотке крови). Его следует вводить 1 раз в сутки в 16.00. У больных сахарным диабетом, осложненным нефропатией, получавших трентал или аспирин методом хронотерапии (1 раз в 20.00–22.00), терапевтический эффект более выражен, чем у подобных больных, получавших эти препараты по традиционной схеме.

У здоровых детей и взрослых проходимость бронхов днем более высокая, чем ночью. Она находится в прямой зависимости от глюкокортикоидной активности коры надпочечников [12]. При бронхиальной астме сопротивление бронхов минимальное в 12.00, максимальное — в 23.00–24.00, что связано с повышенной чувствительностью рецепторного аппарата бронхов к ацетилхолину и гистамину. С целью предупреждения ночных приступов бронхиальной астмы у детей бронхорасширяющие препараты рекомендуется вводить в 20.00–22.00. Пролонгированные β -адреномиметики (сальметерол, формотерол, савентал и др.), препараты теofilлина (теопек, эуфелонг и др.), ингаляционные глюкокортикоиды (будесонид и др.), по данным Г.Б. Федосеева и З.Я. Дегтяревой [12], целесообразно назначать в утренние часы.

При железодефицитной анемии у детей максимальное количество эритроцитов определяется в 3.00–6.00, минимальное — в 18.00, наиболее высокий уровень сывороточного железа — в 6.00, наиболее низкий — в 21.00–24.00. Уровень гемоглобина повышается в вечерние часы [13]. Установлено, что в утренние часы резко снижена биосинтетическая активность эритроидных клеток костного мозга. В связи с этим железо лучше усваивается для образования гемоглобина в вечерние часы. В первую половину дня железо слабее утилизируется и способствует развитию побочных эффектов [14]. Препараты железа, применяемые для лечения железодефицитной анемии, должны назначаться только во второй половине дня, а мясо, из которого хорошо усваивается железо, — в первой.

Очень интересны в практическом плане сведения о хронотерапии мочегонными препаратами. При сердечной недостаточности прием фуросемида в 10.00 вызывает в основном диуретический эффект, в 13.00 — калийуретический, в 17.00 — натрийуретический [15]. Калийсберегающие диуретики, относящиеся к группе антагонистов альдостерона

(альдактон, верошпирон), должны применяться только в вечерние часы (в 18.00–22.00).

Для хронической гастродуоденальной патологии у детей (в первую очередь язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, эрозивного гастродуоденита) характерно повышение секреции и кислотности желудочного сока, особенно выраженное в ночное время. К основным биологически активным веществам, вызывающим желудочную гиперсекрецию, относятся ацетилхолин и гистамин, которые, воздействуя соответственно на М-холинорецепторы и гистаминовые H_2 -рецепторы, способствуют выделению соляной кислоты и ферментов. Поэтому при названных заболеваниях патогенетически обосновано назначение антацидных и антисекреторных (М-холинолитики, блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов) препаратов. Антациды, безусловно, должны назначаться в течение дня и обязательно на ночь, М-холинолитики и блокаторы H_2 -гистаминоурецепторов — 1 раз вечером в 19.00–20.00 [16]. Сукральфат, обладающий выраженной репаративной активностью, целесообразно применять во второй половине дня, лучше в два приема.

Язвенная болезнь является наиболее ярким представителем заболеваний с сезонной периодичностью обострений. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки обострения наиболее часто отмечаются осенью и весной, при язвенной болезни желудка — летом. Эти сведения необходимо учитывать при проведении противорецидивного лечения. По данным В.Я. Шварца и соавт. [17], у больных язвенной болезнью в весенние месяцы усиливается секреция гистамина, серотонина, инсулина, кортизола; в летние — повышается продукция гастрина, адреналина, норадреналина, увеличивается активность ацетилхолинэстеразы, но ограничивается образование кортизола и инсулина; в осенние — снижается синтез гистамина, серотонина, адреналина, норадреналина и уменьшается активность ацетилхолинэстеразы. Следовательно, весной отмечается выраженная напряженность регуляторных механизмов, а осенью — их угнетение. Итак, для предупреждения обострений язвенной болезни весной и летом патогенетически оправдано применение блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов (фамотидина, ранитидина и др.) один раз на ночь, осенью — назначение блокаторов М-холинорецепторов (пирензепина и др.) один раз на ночь.

При лечении детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в стадии обострения, по данным З.Ю. Созаевой [18], препараты эрадикационной терапии оказались более эффективными при назначении с учетом хронотипа пациентов. Дети с утренним хронотипом получали 2/3 суточной дозы в первую половину дня (до 12.00), 1/3 суточной дозы — вечером (17.00–18.00), дети с индифферентным хронотипом — 1/3 суточной дозы утром (до 12.00), 2/3 суточной дозы — во вторую

половину дня (после 15.00). У этих детей, по сравнению с детьми группы контроля, достоверно раньше купировался болевой синдром, достоверно раньше наступала эпителизация эрозивно-язвенных дефектов.

По данным А.В. Алимова [19], при острой пневмонии у новорожденных детей во второй половине суток определяется более выраженная дестабилизация клеточных мембран, усиленная фагоцитарная активность лейкоцитов и других неспецифических механизмов резистентности (комплемента, лизоцима), что обуславливает накопление инфекционной биомассы в указанное время. Это положение, по мнению автора, является основанием для назначения более высоких доз антибиотиков во второй половине дня и ночью.

Заключение

С сожалением приходится констатировать, что хронотерапия заболеваний у детей до настоящего вре-

мени не нашла широкого применения в педиатрии. Между тем именно она является наиболее патогенетически оправданной, так как учитывает активность внутренних процессов организма в разное время, суть их интегральных взаимоотношений в зависимости от времени суток, сезона года и других временных циклов. Если при назначении лекарственных препаратов учитывать особенности биоритмов, то эффективность лечения значительно увеличивается. При этом уменьшаются дозы препаратов, их побочные эффекты и материальные затраты. Хронотерапия способствует дальнейшему развитию принципа индивидуального подхода к лечению больных. В память наших учителей — Ю.Е. Вельтищева, В.А. Таболина, В.П. Лебедева (первых среди педиатров начавших более глубоко заниматься биоритмами, хронотерапией) нам необходимо активизировать исследования в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е., Лебедев В.П., Симонов И.Н., Вельтищева И.И. Суточный ритм функций коры надпочечников. *Вопр охр материнства* 1969; 4: 87–97. [Tabolin V.A., Veltishev Yu.E., Lebedev V.P., Simonov I.N., Veltisheva I.I. Circadian rhythm functions of the adrenal cortex. *Vopr okhr materinstva* 1969; 4: 87–97. (in Russ)]
2. Баевский Р.М. Временная организация функций и адаптационно-приспособительная деятельность организма. Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем. М 1976; 88–111. [Bayevsky R.M. Temporary organization of functions and adaptive activity of the organism. Theoretical and applied aspects of the analysis of the temporal organization of Biosystems. M 1976; 88–111. (in Russ)]
3. Вельтищев Ю.Е., Ермолаев М.В., Ананенко А.А., Князев Ю.А. Обмен веществ как основа жизнедеятельности, роста и развития человека. В кн.: Обмен веществ у детей. М: Медицина 1983; 3–7. [Veltishev Yu. E., Ermolaev M.B., Ananenkov A.A., Knyazev Yu.A. Metabolism as the basis of life, growth and human development. In: Metabolism in children. M: Meditsina 1983; 3–7. (in Russ)]
4. Halberg F. Chronobiology. Annual review of physiology 1969; 31: 675–725.
5. Halberg F., Haus E., Cardoso S.S., Scheving L.E., Kuhl J.F.W., Shiotsuka R. et al. Toward a chronotherapy of neoplasia: tolerance of treatment depends upon host rhythms. *Experientia* (Basel) 1973; 29(8): 909–934.
6. Вельтищев Ю.Е., Сахаров Н.Ф., Ботвиньев О.К. О функциональном состоянии коры надпочечников активной фазе. *Вопр охр материнства* 1969; 2: 20–24. [Veltishev Yu.E., Sakharov N.F. Botvinyev O.K. On the functional state of the adrenal cortex in rheumatism in the active phase. *Vopr okhr materinstva* 1969; 2: 20–24. (in Russ)]
7. Таболин В.А., Чижова З.П., Шербатова Е.И., Лебедев В.П. Применение глюкокортикостероидов, цитостатических препаратов и антимицетиков с учетом суточных ритмов некоторых физиологических функций у детей с острым лейкозом. *Педиатрия* 1972; 8: 27–29. [Tabolin V.A., Chizhova Z.P., Shcherbatova E.I., Lebedev V.P. The use of glucocorticosteroids, cytostatic drugs and antimetabolites, taking into account the daily rhythms of some physiological functions in children with acute leukemia. *Pediatrya* 1972; 8: 27–29. (in Russ)]
8. Reinberg A. Clinical chronopharmacology. An experimental basis for chronotherapy. *Biol. Rhythms and med. cellular*. London, 1983; 4: 211–264.
9. Сельков Е.Е. Временная организация энергетического метаболизма и клеточные часы. Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. М: Наука 1978; 15–32. [Sel'kov E.E. Temporary organization of energy metabolism and cell clock. Regulation of energy metabolism and physiological state of the body. M: Science 1978; 15–32. (in Russ)]
10. Bentur L., Kren E. Renal calcium handling in cystic fibrosis: lack of evidence for a primary renal defect. *J Pediatrics* 1990; 116(4): 556–560.
11. Заславская Р.М. Суточные ритмы гемокоагуляции и их коррекция у больных декомпенсированными пороками сердца. *Врач* 1996; 8: 12–14. [Zaslavskaya R. M. Circadian rhythms of hemocoagulation and their correction in patients with decompensated heart defects. *Vrach* 1996; 8: 12–14. (in Russ)]
12. Федосеев Г.В., Дегтярева З.Я. Хронобиологические аспекты физиологии и патологии легких. Хронобиология и хрономедицина. Под ред. Ф.И. Комарова. М: Медицина 1989; 236–248. [Fedoseev G.V., Degtyareva Z.Ya. Chronobiological aspects of physiology and pathology of lungs. Chronobiology and chronomedicine. F.I. Komarov (ed.). M: Meditsina 1989; 236–248. (in Russ)]
13. Рожина И.Л. Биоритмы эритропоэза и обмена железа у подростков. Актуальные проблемы патофизиологии. Санкт-Петербург 1998; 56–57. [Rozhina I.L. Biorhythms of erythropoiesis and iron metabolism in adolescents. Actual problems of pathophysiology. St. Petersburg 1998; 56–57. (in Russ)]
14. Баркова З.Н. Патофизиологическое обоснование хронодиагностики и хронотерапии дефицита железа. Патогенез и фармакокоррекция экстремальных и терминальных состояний. Омск 1995; 11–14. [Barkova Z.N. Pathophysiological substantiation of chronodiagnostic and chronotherapy of iron deficiency. Pathogenesis and pharmacocorrection of extreme and terminal states. Omsk 1995; 11–14. (in Russ)]
15. Асланян Н.Л. Основные направления хронобиологических и хрономедицинских исследований. Проблемы хронобиологии 1990; 1–2: 38–49. [Aslanyan N.L. The main

- directions of chronobiological and chronomedicine research. Problemy khronobiologii 1990; 1–2: 38–49. (in Russ)]
16. Khasawhneh S.M., Affarah H.B. Morning versus evening dose: a comparison of three H₂-receptor blockers in duodenal ulcer healing. Am J Gastroenterol 1992; 87(9): 1180–1182.
 17. Шварц В.Я., Фролков В.К., Быков А.А. Сезонные колебания нейроэндокринной системы при язвенной болезни. III Всесоюзная конференция по хронобиологии и хрономедицине. Москва–Ташкент 1990; 370. [Schwartz V.Ya., Frolov V.K., Bykov A.A., Seasonal fluctuations of the neuroendocrine system in the case of peptic ulcer. III all-Union conference on chronobiology and chronomedicine. Moscow–Tashkent 1990; 370. (in Russ)]
 18. Созаева С.Ю., Тагаева И.Р., Хетагурова Л.Г. Хронопатофизиологические аспекты оптимизации лечения детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с Helicobacter pylori. Вестник новых медицинских технологий 2006; 13(4):26–29. [Sozaeva S. Yu., Tagaeva I. R., Khetagurova L.G. Chronopatofiziologicheskie aspects of optimization of treatment of children with chronic gastroduodenal pathology associated with Helicobacter pylori. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij 2006; 13(4):26–29. (in Russ)]
 19. Алимов А.В. Хронофармакологическая активность лекарственных препаратов при пневмониях у новорожденных. Рос педиатр журн 2002; 5: 35–37. [Alimov A.V. Chronopharmacological activity of drugs in neonates with pneumonia. Ros pediater zhurn 2002; 5: 35–37. (in Russ)]

Поступила 01.10.2018

Received on 2018.10.01

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported