

Т.В. Казюкова¹, Е.Ю. Рацциг², И.В. Панкратов³, А.С. Алеев³

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДВУХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ СИМПТОМОВ ПРОРЕЗЫВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА («ДАНТИНОРМ БЭБИ®» VS «КАЛГЕЛЬ®»)

¹Кафедра факультетской педиатрии (зав. — акад. РАН, проф. Л.С. Намазова-Баранова),
²кафедра оториноларингологии (зав. — член-корр. РАН, проф. М.Р. Богомилский) педиатрического факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; ³ГБУЗ МО «Голицынская поликлиника»,
г. Голицыно Одинцовского района, Московская область, РФ



У 40–70% младенцев в период прорезывания молочных зубов появляются симптомы, схожие с проявлениями острой респираторной (ОРИ) или кишечной инфекции (ОКИ). Немногочисленные исследования подтверждают текущую фармакологическую и нефармакологическую терапию при прорезывании зубов, а также опасность применения лидокаин-содержащих гелей из-за развития серьезных осложнений. Для облегчения симптомов прорезывания зубов в терапию рекомендуют включать лекарственные средства (ЛС) на основе растительных субстанций, в том числе и гомеопатические. Цель исследования: сравнение клинической эффективности и безопасности двух ЛС — гомеопатического перорального препарата «Дантинорм Бэби®» и геля с анестезирующим эффектом «Калгель®», при симптомах прорезывания зубов у детей до 3 лет. Материалы и методы исследования: в открытое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) рандомизировано 63 ребенка в возрасте от 6 мес до 2 лет 5 мес (Me=11,68±5,27 мес), из них: 30 девочек и 33 мальчика. Полностью завершили РКИ 57 (90,5%) пациентов. У 6 детей на 3–4-й день наблюдения развились нежелательные явления (НЯ), связанные с применением геля. Детей случайным образом распределили на две группы. В 1-ю (основную) группу включен 31 ребенок (49,2%), получавшие препарат Дантинорм Бэби, согласно инструкции производителя («Буарон», Франция), в состав которого входят ромашка аптечная (*chamomilla vulgaris*), индийский плющ (*phytolac cadescandra*), ревень лекарственный (*rheum officinale*). Во 2-ю группу (сравнения) вошли 32 (51,8%) ребенка, которым родители наносили на десны Калгель, согласно инструкции производителя (ЗАО «Глаксо Смит Кляйн Трейдинг», Россия), содержащий лидокаина гидрохлоридицетилпиридиния хлорид. Программа включала наблюдение врача (3 визита за 8 дней, или до появления зуба), регистрацию симптомов прорезывания и НЯ, прием одного из двух ЛС, выполнение режима дозирования и схемы приема ЛС. Длительность наблюдения — 8 дней (max), или до прорезывания зуба. Перед рандомизацией в группы все дети осмотрены педиатром и ЛОР-специалистом. Для объективной оценки терапии выделены 11 признаков, по которым оценивали выраженность симптомов, каждый из них оценивали по 3-балльной шкале: 0 — симптом отсутствует; 1 балл — слабо выражен; 2 — выражен умеренно; 3 — выражен максимально. Для оценки температуры тела использовали следующую градацию: 36,6–37 °С — 0 баллов, 37,1–37,5 °С — 1 балл, 37,6–38 °С — 2 балла, 38–38,5 °С — 3 балла. Длительность приема сравниваемых ЛС — от 3 (min) до 5 (max) дней. Результаты и их обсуждение: при первичном осмотре, до появления зуба, самыми частыми симптомами у детей (более чем в 75% случаев) были: болезненность и отечность десен (Me: 2,41, p<0,001), повышенное слюноотделение (Me: 2,0, p<0,001), желание кусать (Me: 1,97, p<0,001), раздражительность (Me: 1,7, p<0,001), снижение аппетита (Me: 1,05, p<0,001). По итогам визита 2, на 3–5-й день наблюдения, в обеих группах число пациентов с симптомами прорезывания зубов достоверно уменьшилось (p<0,05). У 35,5% детей, принимавших Дантинорм Бэби, уже на 3–4-й день терапии отмечено полное

Контактная информация:

Казюкова Тамара Васильевна — д.м.н., проф.
каф. факультетской педиатрии педиатрического
факультета ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, 1
Тел.: (499) 236-47-17,
E-mail: legacy_millennium@hotmail.com
Статья поступила 25.12.17,
принята к печати 20.01.18.

Contact Information:

Kazyukova Tamara Vasilievna — MD., prof.
of Faculty Pediatrics Department № 1, Pirogov
Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow,
Ostrovityanova str., 1
Tel.: (499) 236-47-17,
E-mail: legacy_millennium@hotmail.com
Received on Dec. 25, 2017,
submitted for publication on Jan. 20, 2018.

купирование симптомов; у 64,5% – статистически достоверное снижение выраженности клинических признаков прорезывания ($p < 0,05$), что было достоверно больше, в сопоставлении с детьми группы сравнения, которые применяли Калгель, где ряд симптомов прорезывания сохранялись до 6–8-го дня наблюдения ($p < 0,05$). К 5-му дню у 50 (80,65%) детей прорезалось 55 молочных зубов. По итогам визита 3, на 6–8-й день наблюдения (без терапии) у 5 детей основной и у 6 детей группы сравнения сохранялось раздражение кожи вокруг рта, кроме того, в группе сравнения у 4 детей сохранялся учащенный стул, хотя в основной группе нарушений пищеварения не отмечалось ($p < 0,01$), что обусловлено комплексным воздействием компонентов препарата Дантинорм Бэби. У всех детей к 8-му дню прорезались новые зубы, а всего в ходе настоящего РКИ у 63 малышей появилось 68 молочных зубов. Родители 52 (82,5%) сообщили, что после приема Дантинорм Бэби дети становились спокойнее в среднем через 8–15 мин ($10,1 \pm 1,5$ мин), эффект воздействия длился от 5,5 до 10 ч ($8,06 \pm 0,16$ ч). При нанесении Калгеля обезболивающий эффект наступал через 3–5 мин ($3,2 \pm 0,4$ мин), и его действие длилось от 20 до 80 мин ($60 \pm 8,5$ мин). Чрезвычайно серьезными оказались НЯ, зарегистрированные при использовании Калгеля у 6 (18,8%) детей на 3–4-й день терапии: аллергическая сыпь на щеках и груди (3/9,4%); нарушение глотания (1/3,13%); нарушение дыхания (1/3,13%); аллергическая реакция в виде нарастающего отека и набухания десен, отказа от еды, беспокойства (1/3,13%). Для облегчения симптомов болезненного прорезывания зубов и с учетом соотношения польза/риск целесообразно назначение препарата комплексного пролонгированного воздействия Дантинорм Бэби, созданного на основе растительных субстанций, в жидкой лекарственной форме. Он не имеет противопоказаний, не вызывает побочных эффектов, не увеличивает фармакологическую нагрузку на растущий организм и может быть рекомендован к широкому использованию в педиатрической практике.

Ключевые слова: прорезывание молочных зубов, пероральный гомеопатический препарат «Дантинорм Бэби», стоматологический гель с анестезирующим эффектом «Калгель», сравнительная оценка эффективности и безопасности (Дантинорм Бэби vs Калгель).

Цит.: Т.В. Казюкова, Е.Ю. Радциг, И.В. Панкратов, А.С. Алеев. Сравнение клинической эффективности и безопасности двух лекарственных препаратов в терапии симптомов прорезывания молочных зубов у детей раннего возраста («Дантинорм Бэби®» vs «Калгель®»). *Педиатрия*. 2018; 97 (1): 122–130.

T.V. Kazyukova¹, E.U. Radcig², I.V. Pankratov³, A.S. Aleev³

COMPARISON OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF THE TWO DRUGS IN THE THERAPY OF SYMPTOMS OF ERUPTION OF INFANT TEETH («DANTINORM BABY®» VS «CALGEL®»)

¹Department of Faculty Pediatrics (Chair – Academician of the Russian Academy of Sciences, prof. L.S. Namazova-Baranova) of the Pediatric Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, ²Department of Otorhinolaryngology (Chair – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, prof. M.R. Bogomilsky) of the Pediatric Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; ³State budgetary healthcare institution of the Moscow region «Golitsyno Polyclinic», Golitsyno, Odintsovo district, Moscow region, Russia

In 40 to 70% of infants during the eruption of milk teeth, there are symptoms similar to those of acute respiratory (ARI) or gastrointestinal infection (GII). A few studies confirm the current pharmacological and non-pharmacological therapy with teething, as well as the risk of the use of lidocaine-containing gels due to the development of serious complications. To alleviate the symptoms of teething in therapy, it is highly recommended to include medicines based on the plant substances, including homeopathic ones. The aim of the study was to compare the clinical efficacy and safety of two drugs: the homeopathic oral preparation «Dantinorm Baby» and the gel with the anesthetic effect «Calgel», in children under 3 years with the symptoms of teething. Materials and methods: 63 children aged 6 months to 2 years 5 months (Md=11,68±5,27 months old) were randomly assigned to an open randomized clinical trial (RCT), of which: 30 girls and 33 boys. 57 (90,5%) patients have completed the RCT. 6 children showed undesirable phenomena associated with the use of the gel on 3rd to 4th days of observation. The children were randomly assigned to two groups. The first group (Main) included 31 children (49,2%) who received «Dantinorm Baby» according to the manufacturer's instructions («Boiron», France), which contents includes chamomilla vulgaris, phytolacca decandra, and rheum officinale. The second group (Comparisons) included 32 (51,8%) children, whose parents applied «Calgel» to the gums according to the manufacturer's instructions (ZAO «Glaxo Smith Kline Trading», Russia), which contains lidocaine hydrochloride and cetylpyridinium chloride. The program included doctor's observation (3 visits per 8 days, or before the appearance of the tooth), registration of symptoms of eruption and undesirable phenomena,

taking one of the two above mentioned drugs, performing drug/dosing regimen. The duration of observation was 8 days (max), or before the eruption of the tooth. Before randomization in groups all the children were examined by a pediatric practitioner and an otorhinolaryngologist. For objective evaluation of therapy, 11 signs were identified, according to which the severity of symptoms was assessed, each of them was assessed on a 3-point scale: 0 – no symptom; 1 point – weakly expressed; 2 points – moderately expressed; 3 points – expressed maximally. The following gradation have been used to evaluate the temperature of the body: 36,6 to 37 °C – 0 points; 37,1 to 37,5 °C – 1 point; 37,6 to 38 °C – 2 points; 38 to 38,5 °C – 3 points. Duration of reception of compared drugs – from 3 (min) to 5 (max) days. Results and discussion: at the initial examination, before the appearance of the tooth, the most frequent symptoms in children (in more than 75% of cases) were soreness and swelling of the gums (Md=2,41, p<0,001), increased salivation (Md=2, p<0,001), desire to bite (Md=1,97, p<0,001), irritability (Md=1,7, p<0,001), decreased appetite (Md=1,05, p<0,001). At the end of the doctor's visit number 2 on 3rd to 5th days of observation, in both groups the number of patients with symptoms of teething decreased significantly (p<0,05). In 35,5% of children who took «Dantinorm Baby», on the 3rd to 4th days of therapy, the complete relief of symptoms was noted; and 64,5% had statistically significant decrease in the severity of clinical signs of eruption (p<0,05), which was significantly higher compared to the comparison group (who used «Calgel»), where a number of eruption symptoms persisted until 6th to 8th days of observation (p<0,05). By day 5, in 50 (80,65%) children 55 milk teeth cut through. Based on the results of doctor's visit number 3, on 6th to 8th days of observation (without therapy) in 5 children of the main and in 6 children of the comparison group, irritation of the skin around the mouth remained. In addition – in the comparison group – in 4 children the quickening stool remained, although gastrointestinal disorders were not noted in the main group (p<0,01), which is thanks to the complex effect of the components of the drug «Dantinorm Baby». With all the children by the 8th day, the new teeth were cut; and in total – during the course of this RCT – the 68 milk teeth cut through with 63 children. The information provided by the parents showed that after taking «Dantinorm Baby», the children became calmer on average in 8 to 15 minutes (10,1±1,5 minutes), and the duration of the drug exposure ranged from 5,5 to 10 hours (8,06±0,16 hours). In cases when «Calgel» was applied, the analgesic effect occurred after 3 to 5 minutes (3,2±0,4 minutes), but the effect lasted from 20 to 80 minutes (60±8,5 minutes). The notably serious were the undesirable phenomena registered with the use of «Calgel» in 6 (18,8%) children by the 3rd to 4th days of therapy: allergic rash on the cheeks and chest (3/9,4%); impaired swallowing (1/3,13%); impaired breathing (1/3,13%); allergic reaction in the form of increasing edema and swelling of the gums, refusal to eat, anxiety (1/3,13%). In order to alleviate the symptoms of painful dentition, and taking into account the benefit/risk ratio, it is advisable to administer the complex prolonged action of the «Dantinorm Baby» drug, which is designed on the basis of plant substances, in a liquid dosage form. It has no contraindications, does not cause side effects, does not increase the pharmacological load on the growing organism, and can be recommended for wide use in pediatric practice.

Keywords: eruption of milk teeth, oral homeopathic drug «Dantinorm Baby», dental gel with anesthetic effect «Calgel», comparative evaluation of efficacy and safety («Dantinorm Baby» v. «Calgel»).

Quote: T.V. Kazuykova, E.U. Radcig, I.V. Pankratov, A.S. Aleev. Comparison of clinical efficacy and safety of the two drugs in the therapy of symptoms of eruption of infant teeth («Dantinorm Baby»[®] vs «Calgel»[®]). *Pediatrics*. 2018; 97 (1): 122–130.

Вслед за периодом новорожденности – адаптации к внеутробному существованию, маленькие дети и их родители испытывают на себе неприятный опыт прорезывания молочных зубов. Этот период начинается в 4–7 месяцев и длится до 2,5–3 лет, когда у всех детей обязательно появятся 20 молочных зубов. Прорезывание зубов – естественный физиологический процесс, однако у 40–70% младенцев в это время отмечаются нарушения самочувствия (раздражительность, нарушения сна, ухудшение аппетита и др.). У 35–45% в этот период (вследствие выделения пирогенов в зоне извержения зуба) возникают насморк, кашель, учащение стула, лихорадка и ряд симптомов, сходных с проявлениями острой респираторной (ОРИ) или острой кишечной инфекции (ОКИ) [1–3]. При первом осмотре по этим симптомам далеко не всегда представля-

ется возможным отличить инфекцию от прорезывания зубов (КОО.7 по МКБ-10), а оставить их без внимания и контроля тоже было бы неверно, что является поводом к назначению симптоматических, а иногда противовирусных и/или антибактериальных препаратов. В ряде случаев это может приводить к неоправданному и порой избыточному назначению лекарственных средств (ЛС), способствуя тем самым развитию аллергических реакций, увеличению затрат на лечение. В связи с недостаточной разработкой фармакологического сопровождения и отсутствием специфических симптомов прорезывания зубов, а также отсутствием четкого перечня ЛС, способных облегчить состояние младенцев, проблема прорезывания молочных зубов является актуальной для широкой клинической практики.

Материалы и методы исследования

Работ, посвященных данной проблеме, недостаточно. В 2006 г. M. Tighe провел мета-анализ 21 статьи по прорезыванию зубов с глубиной проработки 40 лет (1966–2006) и обнаружил лишь 6 работ, где изучалась связь различных симптомов с прорезыванием зубов. Он заключил, что целый ряд симптомов сопутствуют появлению молочных зубов, но нет надежных дифференциально-диагностических признаков, чтобы отличить прорезывание зубов от других возможных причин [4]. В одном из последних сообщений по данной проблеме (сентябрь 2017 г.) для систематического обзора из 83 потенциальных исследований были отображены только 6, в которых обсуждается связь между лихорадкой и прорезыванием зубов [5]. В общем мета-анализе авторами не было обнаружено никакой ассоциации между ними [OR=1,32 (0,88–1,96)], и лишь при анализе подгрупп, когда методом измерения лихорадки была ректальная температура, между лихорадкой и появлением молочных зубов обнаружена ассоциация [OR=2,82 (1,55–5,14)].

В «классическом» исследовании M.L. Maskpin et al. [1] авторы в течение 8 месяцев наблюдали за 175 младенцами, начиная с 4 мес до 1 года, и выявили высоко достоверную связь между прорезыванием зубов и другими симптомами: слюнотечением, желанием кусать, отечностью и болезненностью десен, раздражительностью, нарушением сна, сыпью на лице, снижением аппетита, повышением температуры тела не $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($p<0,001$). Указанные симптомы чаще возникали за 4 дня до появления зуба, в день прорезывания и спустя 3 дня. Это 8-дневное «окно» было определено как период «прорезывания зуба». Другими авторами замечено, что сочетание симптомов и их интенсивность у каждого ребенка индивидуальны, и на сегодня не существует симптомного кластера прорезывания зубов, что ведет к необоснованному назначению двух–трех и более ЛС, порой неуместных при синдроме прорезывания зубов [6–8].

Имеются ограниченные данные, подтверждающие текущую фармакологическую и нефармакологическую терапию при прорезывании зубов, а также риски, связанные с некоторыми современными агентами, входящими в состав стоматологических гелей, которые перевешивают их предполагаемые выгоды [4, 7, 9]. В то же время в последние годы для облегчения симптомов прорезывания молочных зубов стали активно внедряться методы комплементарной медицины с применением в терапии ЛС, в т.ч. и гомеопатических, на основе растительных субстанций [7, 9–11].

Цель нашего исследования: оценка клинической эффективности и безопасности при симптомах прорезывания молочных зубов у детей раннего возраста двух ЛС – гомеопатического препарата для приема внутрь «Дантинорм Бэби®» и стоматологического геля с анестезирующим эффектом «Калгель®».

Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по сравнительной оценке эффективности и безопасности двух ЛС (Дантинорм Бэби vs Калгель) при прорезывании молочных зубов у детей в возрасте от 5 мес до 3 лет. Критерии включения/невключения детей в РКИ представлены в табл. 1.

На первом этапе на основе критериев включения/невключения были отобраны 104 ребенка (амбулаторные пациенты) с вышеперечисленными симптомами. После осмотра ЛОР-врача исключены 37 пациентов, у которых на фоне прорезывания зубов диагностированы: ОРИ (22), острый двусторонний катаральный отит (11), острый тонзиллофарингит (3), стоматит (1). Для участия в РКИ были рандомизированы 67 пациентов, что составило 64,4% от общего числа отобранных детей.

Согласие на участие в РКИ дали родители 63 пациентов (94% от числа рандомизированных), отказались от участия родители 4 детей (6%). Таким образом, в РКИ участвовали 63 ребенка в возрасте от 6 мес до 2 лет 5 мес, из них 30 девочек и 33 мальчика. Полностью завершили РКИ 57 (90,5%) пациентов. 6 детей группы сравнения выбыли из РКИ на 3–4-й день наблюдения из-за развития нежелательных явлений (НЯ), связанных с использованием геля.

Детей распределили на 2 группы в соответствии с таблицей случайных чисел, генерируемой при помощи стандартной функции программы Statistica 6.0.

В 1-ю (основную) группу включен 31 ребенок (49,2%), средний возраст составил $11,44\pm 5,24$ мес (ДИ: 6–18 мес). При симптомах прорезывания дети получали гомеопатическое ЛС Дантинорм Бэби, согласно инструкции производителя («Буарон», Франция), по схеме: перорально по 1 дозе от 2–3 до 5 (максимально) раз в день – между кормлениями/приемами пищи, в течение 3 дней (max – не более 5 дней). Снять защитный колпачок с контейнера и закапать содержимое в рот ребенку (1 контейнер = 1 доза = 1 мл). Основные компоненты ЛС: ромашка аптечная (*chamomilla vulgaris*) – снижает раздражительность и температуру тела; индийский плющ (*phytolacca decandra*) – уменьшает болезненность и воспаление десен; ревень лекарственный (*rheum officinale*) – снимает симптомы нарушения пищеварения.

2-ю группу (сравнения) составили 32 (51,8%) ребенка, средний возраст составил $11,72\pm 5,39$ мес (ДИ: 6–19 мес). При симптомах прорезывания родители наносили детям на десны стоматологический гель Калгель, согласно инструкции производителя (ЗАО «Глаксо Смит Кляйн Трейдинг», Россия), по схеме: небольшое количество геля ($\approx 7,5$ мм) нанести на кончик чистого пальца и осторожно втереть в воспаленный участок десны; при необходимости гель можно наносить повторно с интервалом не менее 20 мин, но не чаще 6 раз/сут, в течение 3 дней (max

Критерии включения/невключения детей в РКИ

Критерии включения	Критерии неключения
<ul style="list-style-type: none"> – болезненность, воспаление и отечность десен, в сочетании не менее чем с двумя из перечисленных ниже симптомов: <ul style="list-style-type: none"> • повышенное слюноотделение; • раздражительность, беспокойство; • нарушение сна и бодрствования; • нарушение аппетита или отказ от еды; • желание кусать или грызть что-либо; • повышение температуры тела не более 38,5 °С; • насморк; • кашель; • разжижение или учащение стула (до 4 раз в сутки); – появление симптомов за 24–48 ч до обращения к врачу; – верифицированный диагноз К00.7 – синдром прорезывания молочных зубов; – отсутствие тяжелых коморбидных заболеваний/ состояний; – информированное согласие родителей/опекунов на участие в РКИ 	<ul style="list-style-type: none"> – возраст старше 3 лет; – проявления или осложнения ОРИ; – проявления ОКИ; – гормонозависимые заболевания; – наличие декомпенсированных хронических заболеваний; – острые состояния, способные существенно повлиять на результат исследования; – наличие в анамнезе поливалентной аллергии; – наличие в анамнезе непереносимости или аллергии к одному и более компонентам ЛС, используемых в исследовании; – симптомы инфекционного токсикоза или обезвоживания; – хроническая почечная и печеночная недостаточность

– не более 5 дней). Основные компоненты ЛС: лидокаина гидрохлорид – оказывает местно-анестезирующее действие, обусловленное угнетением нервной проводимости за счет блокады натриевых каналов; цетилпиридиния хлорид – антисептик, подавляет рост ряда бактерий и грибов.

В программу РКИ входили: регулярное наблюдение врача (3 визита за 8 дней или до появления зуба), включение в терапию одного из двух сравниваемых ЛС, выполнение режима дозирования и схемы приема исследуемого ЛС. Длительность наблюдения за детьми составляла 8 дней (max) или до прорезывания зуба (зубов). Перед включением в РКИ все дети осмотрены педиатром и ЛОР-специалистом.

Для объективной оценки терапии мы выделили 11 симптомов: 1) болезненность и отечность десен; 2) повышенное слюноотделение; 3) желание кусать/грызть; 4) раздражительность, беспокойство; 5) нарушение аппетита или отказ от еды; 6) нарушение сна; 7) повышение температуры тела (36,6–37 °С – 0 баллов, 37,1–37,5 °С – 1 балл, 37,6–38 °С – 2 балла, 38–38,5 °С – 3 балла); 8) насморк; 9) кашель; 10) раздражение кожи вокруг рта; 11) учащение стула. Каждый из симптомов оценивали по 3-балльной шкале: 0 – симптом отсутствует; 1 балл – слабо выражен; 2 – выражен умеренно; 3 – выражен максимально.

При первичном осмотре (визит 1) и в динамике наблюдения – на 3–5-й день (визит 2) и 6–8-й день (визит 3) педиатром проводилась оценка состояния детей и симптомов прорезывания зубов, фиксировались случаи НЯ. Длительность исследуемой терапии и приема сравниваемых ЛС составила от 3 (min) до 5 (max) дней.

Родители пациентов получили инструкции по приему ЛС, режиму дозирования, схемам применения, а также предостережения о возможных рисках и первых симптомах НЯ. Им были даны «общие» рекомендации поведения родителей в период прорезывания молочных зубов: не менять график кормлений; не отлучать ребенка от груди; не вводить новые

виды прикорма; при зуде десен использовать резиновые кольца («грызунки»), сушки, охлажденное фруктовое/овощное пюре, йогурт, ниблеры; чаще брать ребенка на руки, если он капризничает; отвлекать ребенка от боли и неприятных ощущений игрушками, прогулками, рисунками, книжками и др.; больше общаться, разговаривать с малышом.

Результаты оценки симптомов и дату появления зуба (зубов) фиксировали в регистрационной карте ребенка и в дальнейшем подвергали статистическому анализу, проведенному отдельно по группам. В статистическую обработку включены данные всех пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого ЛС и имели хотя бы одну оценку после исходной по параметрам эффективности и безопасности. Средние величины (M), стандартное отклонение (SD) и медиану (Me), а также различия между переменными (с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни) рассчитывали с помощью программы SPSS, версия 21.0. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Частота встречаемости симптомов прорезывания (жалобы родителей) и их выраженность (в баллах) не имели достоверных различий в сравниваемых группах при первом обращении к врачу (табл. 2).

При первичном осмотре, до появления зуба, самыми частыми симптомами у детей (более чем в 75% случаев) были: болезненность и отечность десен (Me: 2,41, $p < 0,001$), повышенное слюноотделение (Me: 2, $p < 0,001$), желание кусать (Me: 1,97, $p < 0,001$), раздражительность (Me: 1,7, $p < 0,001$), снижение аппетита (Me: 1,05, $p < 0,001$). Наши данные во многом сопоставимы с данными других исследователей [1, 9, 12].

При осмотре на 3–5-й день исследуемой терапии (визит 2) в обеих группах число пациентов

с симптомами прорезывания зубов достоверно уменьшилось (табл. 3).

По сравнению с визитом 1 в обеих группах достоверно снизилась выраженность почти всех симптомов (* $p < 0,05$). Исключение составил учащенный стул в группе сравнения: его выраженность (в баллах) у детей, получавших Калгель, не имела достоверных отличий от визита 1 (* $p > 0,05$). Однако степень снижения выраженности клинических признаков прорезывания была статистически более значима в основной группе (Дантинорм Бэби), чем в группе сравнения, использовавших Калгель ($p < 0,05$), что продемонстрировали коэффициенты событийной вероятности (аппроксимации), составившие 0,8394 и 0,6941 соответственно для Дантинорм Бэби и Калгель (рис. 1).

При сравнении выраженности симптомов до начала терапии (визит 1) и на 3–5-й день приема исследуемых ЛС (визит 2) выявлено достоверное

уменьшение выраженности признаков прорезывания в обеих сравниваемых группах (рис. 2 и 3) с высоко достоверной событийной вероятностью подобной динамики симптомов.

Итоги визита 2: на 3-й день приема исследуемых ЛС зубы прорезались у 7 детей (у 3 в основной группе и 4 – в группе сравнения); на 4-й день – у 17 детей (у 9 и 8 пациентов соответственно), на 5-й день – у 26 детей (у 12 и 14 детей соответственно). Таким образом, за первые 5 дней наблюдения у 50 (80,65%) детей появились 55 молочных зубов.

На 6–8-й день наблюдения (визит 3) симптомы прорезывания практически полностью купировались у всех наблюдаемых детей, как в основной группе, так и в группе сравнения. Динамика симптомов прорезывания представлена в табл. 4 и 5.

Из табл. 4 и 5 видно, что после окончания приема исследуемых ЛС на 6–8-й день наблю-

Таблица 2

Частота симптомов прорезывания зубов и их выраженность в сравниваемых группах при первичном осмотре до начала исследуемой терапии

Симптомы	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=32)		* p_{1-2}
	частота, % (n)	выраженность, баллы	частота, % (n)	выраженность, баллы	
Боллезненность и отечность десен	100 (31)	2,41±0,18	100 (32)	2,42±0,35	>0,5
Повышенное слюноотделение	100 (31)	1,97±0,4	100 (32)	2±0,57	>0,5
Желание грызть/кусать	100 (31)	1,97±0,18	100 (32)	1,97±0,31	>0,5
Раздражительность	96,8 (30)	1,63±0,49	100 (32)	1,72±0,52	>0,5
Снижение аппетита	77,4 (24)	1,03±0,47	81,3 (26)	1,06±0,35	>0,5
Нарушение сна	74,2 (23)	1,09±0,3	65,6 (21)	1,13±0,42	>0,5
Повышение температуры тела >37 °С	61,3 (19)	1,38±0,49	62,5 (20)	1,38±0,49	>0,5
Насморк	48,4 (15)	1,22±0,49	40,6 (13)	1,28±0,52	>0,5
Кашель	48,4 (15)	1,22±0,49	40,6 (13)	1,28±0,52	>0,5
Раздражение кожи вокруг рта	35,5 (11)	1,19±0,4	37,5 (12)	1,13±0,34	>0,5
Учащение стула	25,8 (8)	0,94±0,44	28,1 (9)	0,97±0,47	>0,5

p_{1-2} – различия между показателями основной группы и группы сравнения (1 – Дантинорм Бэби®, 2 – Калгель®).

Таблица 3

Частота симптомов прорезывания зубов и их выраженность в сравниваемых группах при визите 2, на 3–5-й день приема исследуемых ЛС

Симптомы	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=32)		* p_{1-2}
	частота, % (n)	выраженность, баллы	частота, % (n)	выраженность, баллы	
Боллезненность и отечность десен	90,3 (28)	1,18±0,46*#	87,5 (28)	1,92±0,18#	<0,05*
Повышенное слюноотделение	90,3 (28)	1,13±0,42#	87,5 (28)	1,28±0,52#	>0,05
Желание грызть/кусать	87,1 (27)	1,09±0,39#	87,5 (28)	1,13±0,34#	>0,05
Раздражительность	58,1 (18)	0,69±0,54*#	81,3 (26)	1,19±0,54#	<0,05*
Снижение аппетита	35,5 (11)	0,28±0,46*#	62,5 (20)	0,72±0,46#	<0,05*
Нарушение сна	32,3 (10)	0,5±0,51*#	56,3 (18)	0,97±0,18#	<0,05*
Повышение температуры тела >37 °С	35,5 (11)	0,5±0,51*#	46,9 (15)	1,03±0,31#	<0,05*
Насморк	35,5 (11)	0,44±0,5*#	34,4 (11)	0,91±0,39#	<0,05*
Кашель	35,5 (11)	0,44±0,5*#	34,4 (11)	0,91±0,39#	<0,05*
Раздражение кожи вокруг рта	25,8 (8)	0,97±0,4#	31,3 (10)	0,97±0,31#	>0,05
Учащение стула	9,7 (3)	0,41±0,56*#	25 (8)	0,88±0,34	<0,05*

* p_{1-2} – достоверные различия между показателями основной группы и группы сравнения (1 – Дантинорм Бэби®, 2 – Калгель®); #достоверные различия между показателями внутри каждой группы пациентов, в сравнении с первым визитом.



Рис. 1. Выраженность симптомов прорезывания зубов в сравниваемых группах при визите 2, на 3–5-й день приема исследуемых ЛС.

*Достоверность различий между показателями детей основной группы и группы сравнения ($p < 0,05$). R2 – величина достоверности аппроксимации.

■ – Калгель® (n=32), ■ – Дантинорм Бэби® (n=31); а – полиномиальная Дантинорм Бэби® (n=31), б – полиномиальная Калгель® (n=32).

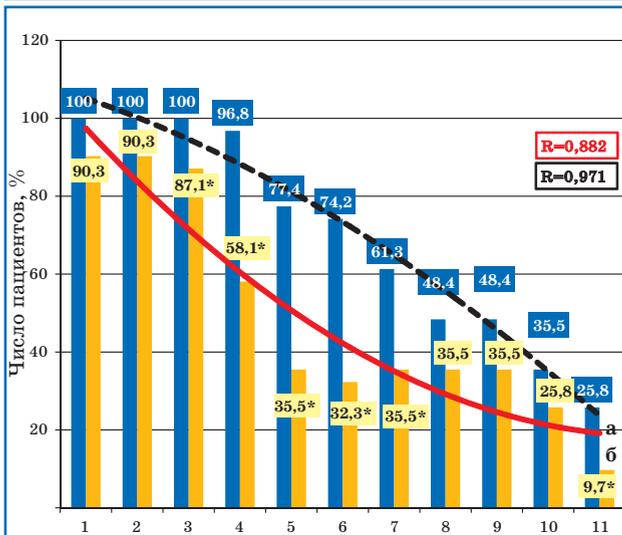


Рис. 2. Число детей основной группы с симптомами прорезывания зубов на 3–5-й день приема препарата Дантинорм Бэби® (визит 2) в сравнении с визитом 1.

Здесь и на рис. 3: ■ – визит 1, ■ – визит 2; а – полиномиальная (визит 1), б – полиномиальная (визит 2); R2 – величина достоверности аппроксимации; 1 – болезненность, отечность десен, 2 – слюнотечение, 3 – желание грызть предметы, 4 – раздражительность, 5 – нарушение аппетита, 6 – нарушение сна, 7 – повышение температуры тела, 8 – насморк, ринорея, 9 – кашель, 10 – раздражение кожи вокруг рта, 11 – учащение стула.

дения у 5 детей основной группы и у 6 детей группы сравнения сохранялось раздражение кожи вокруг рта. В группе сравнения у 4 детей сохранялся учащенный стул, но в основной группе нарушений пищеварения не отмечалось ($p < 0,01$), что обусловлено комплексным воздействием компонентов препарата Дантинорм Бэби.

Итоги визита 3: на 6-й день наблюдения зубы прорезались у 9 детей (у 4 из основной и 5 из группы сравнения), на 7-й день – у 4 детей (у 3

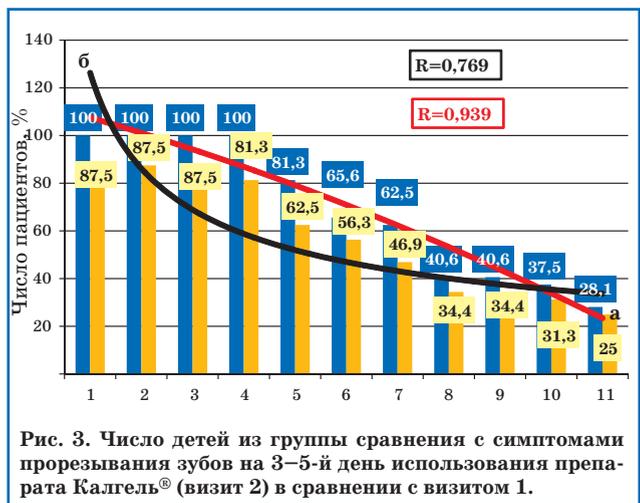


Рис. 3. Число детей из группы сравнения с симптомами прорезывания зубов на 3–5-й день использования препарата Калгель® (визит 2) в сравнении с визитом 1.



Рис. 4. Сроки наступления эффекта и длительность воздействия препарата Дантинорм Бэби® (основная группа) и геля Калгель® (группа сравнения).

■ – начало наступления эффекта, ■ – продолжительность действия.

и 1 соответственно). Таким образом, всего в ходе настоящего РКИ у 63 малышей появились 68 молочных зубов.

Важными клиническими эффектами применения ЛС, используемых при прорезывании зубов, являются время наступления обезболивающего (успокаивающего) эффекта и продолжительность воздействия. Родители 52 (82,5%) детей сообщили, что после приема Дантинорм Бэби дети становились спокойными через 8–15 мин ($10,1 \pm 1,5$ мин), эффект воздействия ЛС длился от 5,5 до 10 ч ($8,06 \pm 0,16$ ч). При нанесении Калгеля обезболивающий эффект наступал через 3–5 мин ($3,2 \pm 0,4$ мин), и его действие длилось от 20 до 80 мин ($60 \pm 8,5$ мин) (рис. 4).

В педиатрической практике особые требования предъявляются к безопасности ЛС. Их оценивают по регистрации случаев НЯ и вероятной связи НЯ с применением ЛС.

При использовании Калгеля у 6 (18,8%) детей на 3–4-й день терапии были отмечены НЯ, потребовавшие срочной отмены препарата: аллергическая сыпь на щеках и груди (3/9,4%); нарушение глотания, что в условиях гиперсаливации представляет высокий риск аспирации (1/3,13%); нарушение дыхания в виде одышки через 5 мин после нанесения геля, вероятно, из-за увеличения кратности его нанесения до 8 раз/сут (1/3,13%); местная аллергическая реакция (1/3,13%): отек и набухание десен, отказ от еды, беспокойство.

Динамика выраженности симптомов прорезывания зубов (в баллах)
у детей основной группы (Дантинорм Бэби®)

Симптомы	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Раздражительность	1,63 (0,49)	0,69 (0,54)*#	0,06 (0,25)#
Нарушение сна	1,09 (0,3)	0,50 (0,51)*#	0 (0)#
Снижение аппетита	1,03 (0,47)	0,28 (0,46)*#	0 (0)#
Повышенное слюноотделение	1,97 (0,4)	1,13 (0,42)#	0,28 (0,46)#
Желание грызть/кусать	1,97 (0,18)	1,09 (0,39)#	0,19 (0,4)#
Повышение температуры тела >37 °С	1,38 (0,49)	0,5 (0,51)*#	0 (0)#
Раздражение кожи вокруг рта	1,19 (0,4)	0,97 (0,4)#	0,78 (0,42)#
Насморк, кашель	1,22 (0,49)	0,44 (0,5)*#	0,03 (0,18)#
Учащение стула	0,94 (0,44)	0,41 (0,56)*#	0 (0)#

*Достоверные различия с группой сравнения (Калгель®); # достоверные различия с первым визитом.

Таблица 5

Динамика выраженности симптомов прорезывания зубов (в баллах)
у детей группы сравнения (Калгель®)

Симптомы	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Раздражительность	1,72 (0,52)	1,19 (0,54)#	0,06 (0,25)#
Нарушение сна	1,13 (0,42)	0,97 (0,18)#	0,06 (0,25)#
Снижение аппетита	1,06 (0,35)	0,72 (0,46)#	0,03 (0,18)#
Повышенное слюноотделение	2,00 (0,57)	1,28 (0,52)#	0,41 (0,5)#
Желание грызть/кусать	1,97 (0,31)	1,13 (0,34)#	0,09 (0,3)#
Повышение температуры тела >37 °С	1,38 (0,49)	1,03 (0,31)#	0,03 (0,18)#
Раздражение кожи вокруг рта	1,13 (0,34)	0,97 (0,31)#	0,84 (0,37)#
Насморк, кашель	1,28 (0,52)	0,91 (0,39)#	0,09 (0,3)#
Учащение стула	0,97 (0,47)	0,88 (0,34)	0 (0)#

#Достоверные различия с первым визитом.

Заключение

Симптомы прорезывания зубов не являются специфичными, и на сегодня только специалисты могут отличить синдром прорезывания от других возможных причин с аналогичными проявлениями. В современном мире существуют комплексные безопасные и эффективные препараты, способные помочь маленьким детям справиться с нелегким испытанием болью и другими признаками периода прорезывания. В нашем РКИ у 35,5% детей, принимавших Дантинорм Бэби, уже на 3–4-й день терапии отмечено полное купирование симптомов; еще у 64,5% выявлено статистически достоверное снижение выраженности клинических признаков прорезывания ($p < 0,05$). Результаты были статистически достоверными, в сопоставлении с группой сравнения, использовавших Калгель, где ряд симптомов прорезывания сохранялись до 6–8-го дня наблюдения ($p < 0,05$).

Дантинорм Бэби по продолжительности воздействия – от 5,5 до 10 ч – оказался значительно эффективнее, чем Калгель, длительность действия которого не превышала 80 мин ($p < 0,001$), хотя обезболивающий эффект наступал через 3–5 мин после нанесения. В нашем наблюдении у 6 (18,8%) детей применение геля сопровождалось развитием НЯ (аллергические реакции, нарушение дыхания, поперхивание, нарушение

глотания), в связи с чем применение препарата Калгель, способного вызвать серьезные осложнения, представляется неразумным. Как отмечают эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), детские гели на основе лидокаина опасны из-за высокого риска развития побочных эффектов и угрожающих жизни состояний (судороги, нарушения сердечного ритма и др.), а предсказать проаритмогенный эффект лидокаина вообще довольно сложно. При запрете (2014) на использование лидокаин-содержащих гелей FDA ориентировалось на соотношение вреда и пользы данных препаратов [13].

При симптомах недомогания и боли, которые испытывают малыши при прорезывании зубов, не встречается серьезных осложнений, и в большей мере эту ситуацию переживают родители ребенка. В связи с этим Дантинорм Бэби – жидкая лекарственная форма препарата, созданного на основе растительных субстанций (ромашки аптечной, индийского плюща, ревеня), – идеально применим в этот период. Препарат не имеет противопоказаний, не вызывает побочных эффектов, не увеличивает фармакологическую нагрузку на растущий организм, более 15 лет с успехом используется в европейских странах [14, 15]. Полученные нами результаты подтвер-

дили высокую клиническую эффективность и безопасность препарата, что позволяет рекомендовать комплексный натуропатический препарат Дантинорм Бэби к широкому использованию в повседневной педиатрической практике для купирования симптомов болезненного прорезывания зубов.

Конфликт интересов: Т.В. Казюкова – в 2012–2017 гг. принимала участие в организации и проведе-

нии научно-исследовательских работ с последующей подготовкой отчетов по оценке медицинских технологий, написании статей и подготовке презентаций для ООО «Буарон».

Е.Ю. Радциг, И.В. Панкратов, А.С. Алеев – авторы заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить..

ORCID

Т.В. Казюкова <https://orcid.org/0000-0003-1519-7726>

Литература

1. Macknin ML, Piedmonte M, Jacobs J, Skibinski C. Symptoms associated with infant teething: a prospective study. *Pediatrics*. 2000; 104: 747–752.
2. Peretz B, Ram D, Hermida L, Otero MM. Systemic manifestations during eruption of primary teeth in infants. *J. Dent. Child*. 2003; 70: 170–173.
3. Ramos-Jorge J, Pordeus IA, Ramos-Jorge ML, Paiva SM. Prospective longitudinal study of signs and symptoms associated with primary tooth eruption. *Pediatrics*. 2011; 128 (3): 471–476. doi: 10.1542/peds.2010-2697.
4. Tighe M. Does a teething child need serious illness excluding? *Arch. Dis. Child*. 2007; 92: 266–273.
5. Nemezio MA, De Oliveira KMH, Romualdo PC, Queiroz AM, Paula-e-Silva FWG, Silva RAB, Kuchler EC. Association between Fever and Primary Tooth Eruption: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent*. 2017; 10 (3): 293–298.
6. Murkoff H. What to Expect the First Year: teething. Health organizations and institutions including ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) and AAP (American Academy of Pediatrics), as well as the What to Expect books by Heidi Murkoff. <https://www.whattoexpect.com/first-year/teething/>
7. Recommendations of American Academy of Pediatrics, 2016. https://www.babycenter.com/0_teething-signs-and-symptoms_10357437.bc
8. McDonald and Avery. *Dentistry for the child and adolescent*. 9th Ed. Dean JA, Avery DR, McDonald RE, eds. Mosby: Hardcover, 2011.
9. Tsang AKL. Teething, teething pain and teething remedies. *Int. Dent. (Aus Ed)*. 2010; 5 (4): 14–28.
10. Stagnara J, Besse P, Fayard AL, Colas A, Masson JL, Bordet MF. Symptomatology et prise en charge de la poussée dentaire. *Archives de Pédiatrie*. 2010; 17 (6S1): 93–94. Doi: 10.1016/S0929-693X(10)70574-1
11. American Dental Association. Eruption Charts. <http://www.mouthhealthy.org/en/az-topics/e/eruption-charts>. Accessed 4/2/2014.
12. Ramos-Jorge J, Pordeus IA, Ramos-Jorge ML, Paiva SM. Prospective longitudinal study of signs and symptoms associated with primary tooth eruption. *Pediatrics*. 2011; 128 (3): 471–476. doi: 10.1542/peds.2010-2697.
13. FDA Drug Safety Communication: FDA recommends not using lidocaine to treat teething pain and requires new Boxed Warning. U.S. Department of Health and Human Services. 6-26-2014. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm402240.htm>
14. McIntyre GT, McIntyre GM. Teething troubles? *BDJ*. 2002; 192 (5): 251–255.
15. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Taylor MW, Simpson CR, McLay JS. Paediatric homoeopathy in general practice: where, when and why? *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2014; 59 (6): 743–749.

РЕФЕРАТЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ ИСХОДАХ ЛЕЧЕНИЯ МЛАДЕНЦЕВ С ГАСТРОШИЗИСОМ В СЕВЕРНОЙ АМЕРИКЕ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Задача исследования: оценить исходы и проанализировать факторы, прогнозирующие заболеваемость и смертность у детей с гастрошизисом. Проведено проспективное исследование клинических данных о новорожденных с гастрошизисом за период с 2009 по 2014 гг., собранных в 175 центрах Северной Америки. Многовариантная регрессия использовалась для оценки факторов риска смертности и продолжительности пребывания (ПП) в клинике. **Результаты:** гастрошизис был диагностирован у 4420 новорожденных со средней массой тела при рождении 2410 г (МКИ 2105–2747). Уровень выживаемости (нахождение дома или в больнице в возрасте 1 года) составил 97,8% при средней 37-дневной ПП (МКИ 27–59). Сепсис, определяемый по анализу крови или цереброспинальной жидкости, был единственным значительным независимым предиктором смертности ($p=0,04$). Значительные независимые детерминанты ПП были следующими: резекция кишечника (9,8%, $p<0,0001$), сепсис (8,6%, $p<0,0001$),

наличие других врожденных аномалий (7,6%, в т. ч. 5,8% с кишечными атрезиями, $p<0,0001$), некротизирующий энтероколит (4,5%, $p<0,0001$) и малый гестационный возраст (37,3%, $p=0,0006$). Абдоминальная хирургия в дополнение к устранению гастрошизиса была проведена в 22,3% случаев. Способ рождения (52,4% кесарево сечение) не был связан с какими-либо различиями в результатах. Выводы: несмотря на высокий общий уровень выживаемости детей с гастрошизисом, остается риск смерти от сепсиса, длительной госпитализации, множественных операций на брюшной полости и малого веса при выписке. Использование кесарева сечения не влияет на исход. Дополнительные возможности для улучшения показателей включают профилактику сепсиса и усиленное питание.

Brenna S. Fullerton, Cristine S. Velazco, Eric A. Sparks, Kate A. Morrow, Erika M. Edwards, Roger F. Soll, Biren P. Modi, Jeffrey D. Horbar, Tom Jaksic. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 188: 192–197.