

С.П. Кривоустов, д.м.н., профессор, А.И. Молочек, П.М. Попивчак, Н.Н. Мягкая.  
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киевская городская детская клиническая больница № 2

# Профилактика и лечение острых воспалительных заболеваний полости носа у детей



С.П. Кривоустов

**Ринит (rhinitis; греч. rhis, rhinos – нос + -itis – воспаление) – воспаление слизистой оболочки носа – одно из самых частых заболеваний дыхательных путей. Дети болеют острым ринитом (ОР) чаще, чем взрослые. ОР нередко называют острым риносинуситом, поскольку он часто сопровождается вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки околоносовых пазух. Почти у 90% больных острыми респираторными вирусными инфекциями в околоносовых пазухах, по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, выявляется отек, катаральное воспаление и застойные явления (А.С. Лопатин, 2002).**

В современной классификации ОР выделяют инфекционный, аллергический и так называемый неаллергический, неинфекционный ринит (NANIPER). Для общепедиатрической практики основное значение имеет острый инфекционный вирусный ринит, в этиологии которого доминируют Rhinovirus, также возможны Coronavirus, RS-virus, Human metapneumovirus, Influenza virus, Parainfluenza virus, Adenovirus, Enterovirus, Bocavirus и др. Риновирусы, среди которых насчитывают свыше 100 серотипов, могут вызывать более 80% случаев ОР. Переохлаждение – один из частых предрасполагающих факторов для активации условно-патогенной микрофлоры в полости носа, носоглотке, восприимчивость к которой зависит от закаленности организма к воздействию низких и контрастных температур.

Классические симптомы ОР – назальная обструкция, ринорея, чихание, характерно внезапное начало и двустороннее проявление клинических симптомов. В течение ОР выделяют три стадии: сухую стадию раздражения, стадию серозных выделений и стадию слизисто-гнойных выделений (А.И. Крюков, И.И. Архангельская, 2001, и др.)

Первая стадия – сухая стадия раздражения слизистой оболочки. В этой стадии больной отмечает ощущение жжения, шелкотания и царапания в носовой полости. Риноскопически определяется гиперемия слизистой оболочки, выделений нет, носовые ходы сужены, дыхание через нос затруднено.

Вторая стадия – стадия серозных выделений. В этот период появляется обильное количество серозно-слизистого секрета за счет жидкости, пропотевающей из сосудов и усиления функции бокаловидных клеток и слизистых желез. Риноскопически определяется гиперемия слизистой оболочки, выражен отек носовых раковин (за счет вазодилатации, отека стромы, переполнения венозной кровью пещеристых сплетений), который суживает просвет общего носового хода, а иногда полностью его обтурирует, что ведет к нарушению носового дыхания. Характерно слезотечение за счет раздражения чувствительных рефлексогенных зон слизистой оболочки полости носа, чиханье. Отек слизистой оболочки полости носа приводит к нарушению дренажа придаточных пазух носа и среднего уха, что создает благоприятные условия для активизации условно-патогенной флоры и способствует развитию бактериальных осложнений.

Третья стадия – стадия слизисто-гнойных выделений. В этот период изменяется характер отделяемого из полости носа, а именно: отделяемое становится мутным, затем желтоватым и зеленоватым. Это обусловлено наличием в нем лейкоцитов, эпителиальных клеток и муцина. Риноскопически определяются уменьшение гиперемии слизистой оболочки полости носа, отека носовых раковин (особенно нижних); слизисто-гнойные выделения с каждым днем уменьшаются и исчезают полностью.

Морфологические изменения при ОР проявляются десквамацией эпителиальных клеток, ультраструктурными изменениями поверхности реснитчатых клеток и самих ресничек, что приводит к нарушению функции мукоцилиарной транспортной системы.

Обычно ОР диагностируется на основании жалоб больного ребенка (или со слов родителей/персонала, ухаживающего за ребенком), эпидемиологического анамнеза, субъективных и объективных симптомов, передней риноскопии. Осложнения ОР: острый средний отит у 5-30% детей, острый бактериальный синусит у 5-13% детей (R.V. Turner, G.F. Hayden, 2007).

Если при ОР состояние ребенка в динамике не улучшается, то через 10-14 дней врач должен исключить синусит. Педиатру нужно помнить, что важными проявлениями гнойного синусита являются общие симптомы интоксикации, температурная реакция, затрудненное носовое дыхание, гнойная ринорея, локальный болевой синдром. Может иметь место головная боль, боль либо чувство давления в области лица, чаще в лобной области или в зоне проекции верхнечелюстной пазухи, зубная боль, густое отделяемое из полости носа, кашель, особенно усиливающийся при пробуждении после сна, нарушение восприятия запахов, другие симптомы.

К терапии ринита в детском возрасте педиатр, семейный врач должен подходить вдумчиво, избегая шаблонного подхода. При остром вирусном рините, как правило, применяется симптоматическая терапия. Рекомендуется домашний режим, обильное теплое питье. Очень важно объяснить

родителям и ребенку, как правильно сморкаться (без усилий и освобождать каждую половину носа, поочередно прижимая крыло носа к перегородке). По показаниям у детей назначают жаропонижающие лекарственные средства (парацетамол или ибупрофен).

Специфическая противовирусная терапия риновирусной инфекции в настоящее время не разработана. Показано, что плеконарил демонстрирует широкий спектр противовирусной активности, и в литературе обсуждается целесообразность его применения. Рибавирин, применяемый в терапии RS-инфекции, при рините не рекомендуют. При гриппе обсуждается назначение средств амантидинового ряда (амантадин, ремантадин) и ингибиторов нейраминидазы (занамивир, осельтамивир). В практике широкое применение находит человеческий рекомбинантный интерферон альфа 2b для интраназального введения, особенно в первые часы заболевания.

Чрезвычайно актуален уход за слизистой оболочкой полости носа. Необходимо помнить, что ее важной особенностью является увлажненная поверхность. Активно работают механизмы «смывания» – перемещение слизи способствует удалению микроорганизмов, хорошо изучена роль слизистой оболочки дыхательных путей в иммунологической защите. У детей широко применяют раствор хлорида натрия (0,65%) или раствор морской соли. Важно поддерживать нормальную pH слизи полости носа, которая составляет 5,5-6,5; если pH становится больше 6,5, активность ресничек снижается.

По показаниям применяют мукорегулирующие препараты, которые разжижают густой вязкий секрет и улучшают мукоцилиарный клиренс. Муколитики стимулируют разжижение ринобронхиального секрета, изменяют вязкость секрета, воздействуют на его физико-химические свойства. Антихолинергические препараты рекомендованы во многих зарубежных руководствах (R.B. Turner, G.F. Hayden, 2007, и др). Известен ипратропия бромид, который, блокируя мускариновые рецепторы желез слизистой оболочки, уменьшает количество водянистого секрета, усиленно продуцируемого в полости носа. Первое поколение антигистаминных препаратов уменьшает ринорею на 25-30% (R.V. Turner, G.F. Hayden, 2007).

Антибиотики не показаны у детей с простудой, острым вирусным ринитом. Их следует назначать только при развитии бактериальных осложнений. В 7 рандомизированных контролируемых испытаниях сравнивалась эффективность антибиотиков и плацебо при острых респираторных заболеваниях у детей и взрослых больных; показано, что применение антибиотиков не влияло на продолжительность заболевания или периода нетрудоспособности (V. Snow, C. Mottur-Pilson, R. Gonzalesw, 2001).

Широко применяются назальные деконгестанты (от англ. congestion – закупорка, застой, гиперемия) – «устраняющие гиперемию и застой» – препараты, вызывающие вазоконстрикцию сосудов слизистой носа. Их классифицируют на системные и местные. По механизму действия все они являются α-адреномиметиками, причем они могут селективно действовать на α<sub>1</sub>-или α<sub>2</sub>-рецепторы, либо стимулировать и те, и другие. К пероральным деконгестантам относятся псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, фенилэфрин. Из местных, назальных деконгестантов нередко используются имидазолины (оксиметазолин, ксилометазолин, тетризолин, инданазолин, нафазолин). К сожалению, они обладают целым рядом побочных явлений.

Местные побочные эффекты сосудосуживающих средств, в частности, включают: сухость слизистой, чувство жжения, снижение физиологической секреции, образования микротрещин, в которые легко проникает патогенная микрофлора, что повышает риск бактериального инфицирования и хронизации процесса, повторное возникновение отека слизистой носа после окончания курса использования сосудосуживающих препаратов (так называемый возвратный ринит), уменьшение эффективности через несколько дней использования. Системные побочные эффекты сосудосуживающих средств, в частности, могут включать: головные боли, тахикардию, повышение

артериального давления, нарушение зрения, сонливость или бессонницу, усталость, беспокойство, развитие комы при передозировке, дыхательные расстройства, синдром отмены и эффект привыкания. Применение всех назальных деконгестантов должно быть ограничено во времени, ими следует пользоваться не более 5-7 дней.

Врачу часто также приходится сталкиваться с такой проблемой, как сухость в носу ребенка, которая является симптомом поражения слизистой оболочки и может сопровождаться кровотечением. В частности, к этому приводят смена климата на более теплый или уменьшение влажности воздуха в помещении.

К местным средствам для лечения ОР у детей в настоящее время предъявляются следующие требования: препарат должен осуществлять хороший контакт со слизистой оболочкой носа, быть нетоксичным для слизистой полости носа и всего организма, оказывать антисептическое и противовоспалительное действия, устранять клинические проявления дискомфорта при насморке, оказывать благоприятное действие на физиологическое состояние слизистой носа – смягчать и увлажнять сухую слизистую носа и носоглотки.

За сутки в носовую полость взрослого человека выделяется около 500 мл серозно-слизистого секрета, а при остром респираторном заболевании это количество еще больше. Многие производители топических лекарственных средств для местного лечения ОР повышают безопасность и эффективность их использования путем добавления в сосудосуживающие средства масел. Структура носового секрета – золь и гель, а масло остается на поверхности (в геле), не опускаясь в золь – следовательно, не нарушает мукоцилиарный клиренс.

В настоящее время в практике широко используется Пиносол производства «Зентива а.с.» в составе группы санofi-авентис – средство, в состав которого входят компоненты растительного происхождения. Он предназначен для лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки носа и носоглотки, сопровождающихся сухостью.

Лекарственные формы Пиносола (капли, спрей, крем, мазь) несколько отличаются по своему составу (табл. 1), и клиницист должен четко знать особенности применения каждой из этих форм, что значительно повысит эффективность и безопасность их использования у детей и подростков.

Капли применяют с 2-летнего возраста. Показания – ОР; хронический атрофический ринит; острые и хронические воспалительные заболевания слизистой оболочки носа и носоглотки, сопровождающиеся сухостью слизистой оболочки носа. Для детей в возрасте от 1 года до 2 лет используют ватный тампон (палочку, конец которой завернут в вату), которым осторожно наносят 1 каплю препарата на внутреннюю поверхность носового отверстия. Мазь применяют с 2-летнего возраста. Показания – острые и хронические воспалительные заболевания слизистой оболочки носа и носоглотки, сопровождающиеся высыханием слизистой оболочки. Эти лекарственные формы хорошо известны педиатрам, семейным врачам и детским оториноларингологам.

Спрей используют у детей с 12-летнего возраста и у взрослых. Это – новая лекарственная форма Пиносола, появившаяся на украинском фармацевтическом рынке в августе 2009 года. Показания к ее использованию – острый ринит, хронический ринит неаллергической этиологии, ринофарингиты, ларинготрахеиты.

Особый интерес для педиатрической практики представляет крем Пиносол, который можно применять у детей с 1 года. Показания к применению: острые и хронические воспалительные заболевания слизистой оболочки носа

Таблица 1. Пиносол: сравнение состава различных лекарственных форм

Состав (мг)	Капли 10 мл	Спрей 10 мл	Крем 10 г	Мазь 10 г
Эфирное масло сосны обыкновенной	375,2	350	380	685
Эфирное масло эвкалиптовое	50	50	100	432,5
Эфирное масло мяты перечной	100	100	-	-
Ментол	-	-	-	72,25
Тимол	3,2	3	3,2	21,75
Гвайазулен	2	-	-	-
Витамин Е	170	150	170	288,5

и носоглотки, сопровождающиеся высыханием слизистой оболочки носа. Противопоказания: повышена чувствительность к действующим веществам и любым другим компонентам препарата; воспаление слизистой оболочки носа аллергического происхождения. Крем выдавливают из тюбика (приблизительно 0,5 см) и наносят через носовые отверстия на поверхность слизистой оболочки передних отделов носовой полости. Для введения можно использовать ватный тампон (палочку, обернутую на конце комочком ваты). Затем умеренным надавливанием на крылья носа растирают крем по слизистой носа. Процедуру повторяют 3-4 раза в день. Длительность лечения составляет 5-7 дней.

Для мази Пиносол характерна высокая активность компонентов с пролонгированным действием (мазь содержит ментол), а основные особенности крема – нежирная основа, отсутствие сильного запаха эфирных масел; он не оставляет блеска и, что особенно важно, не содержит ментол. Крем разрешен для применения у детей с первого года жизни, у таких детей использование средств с ментолом противопоказано, так как возможны рефлекторное угнетение и остановка дыхания.

Крем Пиносол содержит масло сосны обыкновенной, масло эвкалиптовое, тимол и токоферола ацетат.

Масло сосны обыкновенной (*Pinus Sylvestris L.*) содержит терпены (они составляют более 60% соснового масла): лимонен, пинен, борницетат, которые придают маслу антимикробные и противовирусные свойства, а также дубильные вещества, горькие гликозиды и смолу. Сосна содержит в небольших количествах эстеры борнилацетат и терпинилацетат, которые имеют противогрибковое действие и придают маслу сосны характерный аромат. В целом, основное действие масла сосны – противовоспалительное, антимикробное и противовирусное, секретолитическое и тонизирующее.

Масло эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis L.*) содержит терпеновые соединения цинеол, борнеол, а также фенольные соединения и дубильные вещества. Оказывает антимикробное, противовоспалительное и иммуностимулирующее действие. Эфирное масло эвкалипта активно в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, стимулирует гуморальное и клеточное звенья иммунитета.

Можно резюмировать действие эфирных масел как антисептическое, бактерицидное и бактериостатическое, противовирусное, микостатическое и фунгицидное, противовоспалительное, вазотропное, антиоксидантное и ментальное (позитивное психотерапевтическое воздействие).

Тимол – основной компонент эфирного масла тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum L.*), который также носит название чабреца. Оказывает противомикробное, противовоспалительное действие, разжижает слизь и ускоряет ее эвакуацию. Доказана мощная антиоксидантная активность тимола (P.C. Braga, 2005, и др.). Это важно потому, что инфекция обычно приводит к увеличению активности полиморфноядерных нейтрофилов (PMNs). Во время дыхательных выбросов и цитолиза микроорганизмов PMNs продуцируют реактивные разновидности кислорода, высвобождение которых может вызвать окислительный стресс и повреждение тканей.

Терапевтические стратегии уменьшения повреждения клеток от действия окислителей во время воспаления и дыхательного выброса PMNs включают устранение причины, усиление внутриклеточной антиоксидантной системы и введение антиоксидантных агентов. Показано, что тимол, инкубированный с человеческими нейтрофилами, значительно уменьшает окислительные выбросы.

Витамин Е (токоферола ацетат) обладает выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и регенерирующей активностью, в частности участвует в формировании коллагеновых и эластичных волокон межклеточного вещества, препятствует тромбообразованию, улучшает микроциркуляцию, нормализует проницаемость и устраняет ломкость капилляров, оказывает иммуномодулирующее, антиканцерогенное действие и способствует смягчению слизистой оболочки носа.

Накоплен позитивный опыт применения крема Пиносол в клинике оториноларингологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава). Под наблюдением находилось 180 пациентов с различными видами ринитов и больных, перенесших внутриносые оперативные вмешательства. Показана высокая эффективность крема. Ни в одном из наблюдений острые риниты вирусной этиологии не осложнились вторичной бактериальной инфекцией, не возникли осложнения со стороны околоносовых пазух и носоглотки. Хронические сухие риниты эффективно лечили кремом Пиносол, при этом исчезновение сухости и ощущение влажности слизистой после введения препарата сохранялось на протяжении 56 часов.

В клинике кафедры педиатрии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца – Киевской городской детской клинической больницы № 2 на базе отделения старшего детства – проанализировано применение крема Пиносол у детей с острым ринитом. Под наблюдением было 60 детей в возрасте от 3 до 14 лет с острым ринитом. Дети наблюдались как педиатром, так и детским оториноларингологом.

В первой (основной) группе детей (15 детей) использовался крем Пиносол на фоне лечения назальными деконгестантами (сосудосуживающие капли в нос – нафазолин, ксилометазолин или оксиметазолин). Во второй (контрольной) группе (15 детей) применялись лишь сосудосуживающие капли в нос – нафазолин, ксилометазолин или оксиметазолин. Обе группы пациентов были сопоставимы по гендерным характеристикам, характеру и степени тяжести клинического течения заболевания. Крем Пиносол применялся после туалета полости носа согласно инструкции 3 раза в день.

У детей второй клинической группы средняя продолжительность лечения назальными деконгестантами составила 5 дней. В первой клинической группе сосудосуживающие капли были отменены на 4-й день и средняя продолжительность их применения составила 3 дня. Общая длительность применения крема Пиносол составила в среднем 5 дней. Все дети основной группы уже на 1-2-й день приема препарата отмечали уменьшение ощущения сухости и раздражения в носу.

Использование крема Пиносол позволило уменьшить в среднем на 2 дня длительность применения сосудосуживающих капель в нос, а следовательно, минимизировать потенциальный риск реализации их побочных явлений. Отмечалось восстановление носового дыхания у 100% детей, побочные эффекты при этом не выявлены ни у одного из пациентов. Нормализация носового дыхания сопровождалась улучшением общего состояния детей, сна и аппетита.

При объективном осмотре слизистой носа учитывались наличие и выраженность отека и гиперемии слизистой, количество и характер секрета в полости носа. По данным передней риноскопии в динамике наблюдения уменьшались признаки воспаления слизистой оболочки носа, а при контрольном исследовании на 5-й день от начала лечения у всех пациентов восстановилось носовое дыхание, отмечалось значительное улучшение отоскопической картины (табл. 2). При сравнении клинико-риноскопической динамики двух клинических групп следует отметить, что результаты клинического осмотра и передней риноскопии при контрольном осмотре на 3-и и 5-е сутки убедительно свидетельствовали о целесообразности включения крема Пиносол в схему лечения острого ринита у детей.

Побочные явления при использовании крема Пиносол нами не отмечены.

В отделении оториноларингологии Киевской городской детской клинической больницы № 2 (заведующий отделением – А.И. Молочек) использовался также крем Пиносол у 10 пациентов в послеоперационном периоде после септопластики – оперативного вмешательства, имеющего своей целью коррекцию формы носовой перегородки и улучшение носового дыхания. На следующий день после операции удалялись марлевые тампоны из полости носа. После туалета

Таблица 2. Динамика клинико-риноскопических проявлений у пациентов основной группы и группы сравнения в процессе лечения\*

	Начало лечения		3-и сутки		5-е сутки	
	Основная группа n=15	Группа сравнения n=15	Основная группа n=15	Группа сравнения n=15	Основная группа n=15	Группа сравнения n=15
<b>Нарушение носового дыхания</b>	+++	+++	+	++	-	±
<b>Риноскопия: отечность слизистой</b>	+++	+++	+	+	-	-
<b>Риноскопия: патологический секрет в полости носа</b>	+++	+++	+	++	-	±

\* Результаты клинических наблюдений представлены по бальной шкале (в зависимости от степени их выраженности):  
+++ сильно, ++ умеренно, + незначительно, ± наблюдается избирательно, - не наблюдается.

полости носа слизистая обрабатывалась кремом Пиносол 1 раз в сутки на протяжении 5-7 дней.

На 2-3-й день 100% детей отметили улучшение носового дыхания, значительное уменьшение ощущений сухости и жжения в носу. При передней риноскопии отмечалось уменьшение отечности слизистой, количества отделяемых корок. На 5-7-е сутки после операции у 9 из 10 пациентов отмечено полное восстановление носового дыхания и отсутствие жалоб. При передней риноскопии слизистая оболочка полости носа не была отечной, цвет ее расценен как розовый, корки отсутствовали. Это подчеркивает целесообразность использования крема Пиносол в послеоперационном периоде в детской ринологии.

ГУ «НИИ гриппа РАМН» и Российский национальный центр гриппа ВОЗ (г. Санкт-Петербург, РФ, 2006) провел изучение противовирусного действия препарата Пиносол (капли, крем, мазь), в результате которого была выделена водорастворимая фракция, обладающая вируснейтрализующей активностью в отношении вирусов гриппа А и В. Во время изучения препарата на клеточных культурах не выявлено токсическое действие компонентов препарата. Это позволило специалистам в области вирусологии рекомендовать препарат Пиносол, в том числе крем, в качестве профилактического средства в организованных коллективах во время эпидемий гриппа и для лечения гриппозной инфекции (О.И. Киселев, 2009).

Профилактика острого инфекционного ринита включает общее укрепление организма, рациональное питание, закаливание. Безусловно, целесообразно использовать опыт народной медицины, ископом веков использовавшей для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей лекарственные растения. В период повышенной заболеваемости острыми респираторными инфекциями, во время эпидемии гриппа рекомендуется профилактически использовать интраназально крем Пиносол.

Таким образом, крем Пиносол (для детей с первого года жизни) не только оказывает лечебное действие при остром рините, способствуя решению проблемы побочных явлений назальных деконгестантов, находит применение в послеоперационном периоде в ринологии, но и заслуживает широкого внедрения в практику педиатрии и семейной медицины как профилактическое средство.

Химиофилактика и иммунопрофилактика обычно не применяется для предупреждения простуды. Хотя известна возможность иммунизации против гриппа, последний занимает небольшой удельный вес в этиологическом спектре острых респираторных инфекций. Витамин С и эхинацея не доказали своей эффективности в профилактике простуды (R.V. Turner, G.F. Hayden, 2007).

Следует помнить, что острые респираторные вирусные инфекции и грипп являются высококонтагиозными заболеваниями, передающимися воздушно-капельным и контактным путем. Ребенку необходимо избегать контакта с больными людьми. Ухаживающий персонал должен использовать маску для лица для предупреждения контактов «рука-глаз», «рука-нос», особенно важным является мытье рук.

#### Литература

- Богомольский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: Гэотар-мед, 2001.
- Брага П.К. Тимол: антибактериальная, противогрибковая и антиоксидантная активность // Giorn. It. Ost. Gin. – 2005. – Vol. XXVII. – № 7-8.
- Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Молочек А.И., Попивчак П.М., Сагиров Ф.И. Использование назальных деконгестантов в педиатрической практике // Здоров'я України. – 2007. – № 5 (1).
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И.В., Иванов В.А. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача-педиатра // Педиатрия. – Том 08. – № 1. – 2006.
- Кривоустов С.П. Острые риниты у детей // Дитячий лікар. – 2009. – № 1 (1).
- Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М., 2002.
- Радциг Е.Ю. Риниты у детей: классификация, диагностика и принципы лечения // Трудный пациент. – № 10. – 2006.
- Юлиш Е.И. Острый ринит у детей // Здоровье ребенка. – 2006. – № 1 (1).
- A practical guide to clinical virology. Ed. L. Haaheim, J. Pattison, R. Whitley. John Wiley and Sons, 2001.
- Jones N.S. Current concepts in management of paediatric rhinosinuitis. J Laringol Otol 1999; 113: 1-9.
- Nelson Textbook of Pediatrics. Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Bonita F. Stanton, 18th edition, Saunders, 2007.
- 21st Congress of European Rhinologic Society and 25th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose. June 11-15, 2006. Tampere, Finland.



Р. п. № UA/6606/01/01, р. п. № UA/6369/01/01, р. п. № UA/2457/02/01, р. п. № UA/2457/03/01