С.Н. Орлова, А.И. Рывкин

Ивановская государственная медицинская академия

Рибомунил в коррекции дисбиоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта у детей с рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитами

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА РИБОМУНИЛ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У 43 ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ЛАРИНГОТРАХЕИТАМИ НА ФОНЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ИМЕЮЩИХ ДИСБИОЗ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК НОСО- И РОТОГЛОТКИ, А ТАКЖЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА II СТЕПЕНИ. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ РИБОМУНИЛА ПОЗВОЛЯЕТ ВОССТАНОВИТЬ НАРУШЕННЫЙ МИКРОБИОЦЕНОЗ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК НЕ ТОЛЬКО ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, НО И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА, СНИЗИТЬ ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО IgE, УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА У ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, УКАЗЫВАЮЩИХ НА ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ, И СПОСОБСТВУЕТ ПРЕКРАЩЕНИЮ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДИСБИОЗ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК, РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ СТЕНОЗИРУЮЩИЙ ЛАРИНГОТРАХЕИТ, РИБОМУНИЛ, ДЕТИ.

Контактная информация:
Орлова Светлана Николаевна,
доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и военной эпидемиологии лечебного факультета Ивановской государственной медицинской академии
Адрес: 153012, Иваново,
пр. Ф. Энгельса, д. 8,
тел. (4932) 38-43-44
Статья поступила 23.06.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Острые респираторные инфекции — одна из важнейших проблем детского возраста. Они являются причиной более 90% обращений за амбулаторной педиатрической помощью в осенне-зимний период [1]. В последние годы отмечается рост числа острых респираторных инфекций, сопровождающихся обструкцией верхних дыхательных путей [2–4].

Рядом авторов было показано, что острый стенозирующий ларинготрахеит (СЛТ) чаще возникает у детей с атопическими формами патологии в анамнезе, а повторный и рецидивирующий — ассоциируются с аллергией и гиперреактивностью дыхательных путей [1–3].

Имеющиеся в настоящее время данные об этиологии СЛТ позволяют считать, что факторами риска заболевания в первую очередь являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы и респираторно-синцитиальные вирусы, инициирующие каскад воспалительных реакций. Инфекционные агенты, длительно персистируя в организме, формируют аллергическое воспаление верхних дыха-

S.N. Orlova, A.I. Ryvkin

Ivanovo State Medical Academy

Ribomunyl in correction of dysbiosis of mucous tunics of upper airways and gastrointestinal tract in children with recurrent stenosing laryngotracheitis

RESULTS OF EVALUATION OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF RIBOMUNYL IN COMPLEX OF MEDICAL AND REHABILITATIVE MEASURES IN 43 CHILDREN WITH RECURRENT STENOSING LARYNGOTRACHEITIS ON THE BASIS OF RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS, AND WITH II DEGREE OF DYSBIOSIS OF MUCOUS TUNICS OF NASOPHARYNX, FAUCES AND BOWEL ARE PRESENTED. RIBOMUNYL ALLOWS RECOVERING OF DISTURBED MICROBIOCENOSIS OF MUCOUS TUNICS NOT ONLY IN UPPER AIRWAYS, BUT IN BOWELS, AND DECREASING RATE OF COMMON IGE AND NITRIC OXIDE, WHAT INDICATES TO REDUCTION OF PERSISTING INFECTIOUS-ALLERGIC INFLAMMATION. TREATMENT WITH RIBOMUNYL LEADS TO TERMINATION OF RECURRENCE OF DISEASE.

KEY WORDS: DYSBIOSIS OF MUCOUS TUNICS, RECURRENT STENOSING LARYNGOTRACHEITIS, RIBOMUNYL, CHILDREN.

тельных путей, связанную с этим гиперреактивность бронхов и развитие иммунопатологических состояний с преобладанием Th2-иммунного ответа [4–7].

Считается, что бактерии-комменсалы, которые колонизируют желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), являются ответственными за индукцию аллергии или толерантности. По-видимому, микробная стимуляция обеспечивает контрегуляторные сигналы, необходимые для того, чтобы преодолеть превалирование Th2 клеток лимфоидной ткани слизистой оболочки и предотвратить аллергическое заболевание. В настоящее время признается, что нарушение состава кишечной микрофлоры, особенно в периоде первоначальной микробной колонизации, может являться фактором, запускающим каскад реакций, ведущих к формированию аллергических реакций и заболеваний в детском возрасте [8]. В свою очередь, развитие аллергического процесса приводит к более выраженным нарушениям биоценоза. Так, аллергическая реакция слизистой оболочки пищеварительного тракта, возникающая как реакция гиперчувствительности к пище, изменяет среду обитания кишечных микроорганизмов, приводя к нарушению тонких иммуногенных взаимодействий, что, в свою очередь, отражается на составе кишечного биоценоза [9].

Исследования, проведенные нами ранее, показали, что у детей, страдающих рецидивирующим СЛТ, формируются нарушения микробиоценоза слизистых оболочек респираторного и пищеварительного трактов, ведущие к развитию хронического вирусно-бактериального воспалительного процесса слизистых оболочек [10]. Все это способствует сенсибилизации организма, приводит к нарушению функции внешнего дыхания и в конечном итоге предопределяет персистирующее течение заболевания. Независимо от того, являются ли нарушения в составе микробиоценоза первичным пусковым механизмом или возникают на фоне аллергического заболевания, наличие дисбиотических сдвигов кишечной микрофлоры неизбежно отражается на состоянии макроорганизма и, по-видимому, может влиять на течение аллергического процесса [9].

У пациентов, страдающих рецидивирующим СЛТ, нарушения в составе микрофлоры как верхних дыхательных путей, так и кишечника, играют важную патогенетическую роль, влияя на тяжесть и клинические проявления основного заболевания [10]. Это обусловливает необходимость использования в лечении данных пациентов антибактериальных препаратов, которые способны вызвать еще более значительные дисбиотические нарушения.

С этой целью перспективным в лечении и реабилитации пациентов, страдающих рецидивирующими СЛТ, представляется применение вакцин, содержащих лизаты наиболее частых возбудителей, составляющих основу дисбиотических нарушений слизистых оболочек ЖКТ. Рибомунил (Pierre Fabre Medicament), являясь рибосомально-протеогликановым комплексом из наиболее распространенных возбудителей инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей, относится к стимуляторам специфического и неспецифического иммунитета. Входящие в его состав рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий — *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae* — и при попадании в организм вызывают образование специфических антител к этим возбудителям. Мембранные протеогликаны стимулируют факторы неспецифического иммунитета, что проявляется в усилении фагоцитарной активности макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов, повышении активности механизмов неспецифической резистентности. Препарат стимулирует функцию Т и В лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов класса IgA, интерлейкина 1, а также интерферона α [11].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности препарата рибомунил в лечении дисбиотических нарушений слизистых оболочек ЖКТ у детей, страдающих рецидивирующим СЛТ, возникшим на фоне острых респираторных заболеваний.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 43 ребенка в возрасте от 3 до 12 лет с рецидивирующим СЛТ. Исследование было открытым рандомизированным сравнительным. Лечебно-реабилитационные мероприятия проводились на базе больницы восстановительного лечения № 3 г. Иванова в 2002–2004 гг.

Клинический диагноз СЛТ устанавливался в соответствии с классификацией, предложенной В.Ф. Учайкиным в 1999 г. [12]. Рецидивирующее течение заболевания устанавливалось при наличии в анамнезе 3 и более эпизодов СЛТ, возникшего на фоне острых вирусных инфекций (ОРИ).

С соблюдением принципа рандомизации были сформированы 2 группы:

1-я (контрольная) группа (27 детей) — пациенты со II степенью дисбиоза слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Все дети получали базисную терапию, включавшую гипоаллергенную диету, орошение слизистых оболочек верхних дыхательных путей минеральной водой 4 раза в сутки, массаж биологически активных точек на лице ежедневно 3 раза в день и массаж грудной клетки.

2-я (основная) группа (16 детей) — пациенты со II степенью дисбиоза, которым в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий дополнительно включался рибомунил. Разовая доза рибомунила составляла 3 таблетки (начинали с 1/3 разовой дозы — 250 мкг) 1 раз в день утром натощак. В первый месяц лечения ребенок получал препарат ежедневно в первые 4 дня каждой недели в течение 3 нед. В последующие 5 мес — в первые 4 дня каждого месяца (всего 8 курсов).

Эффективность лечения контролировалась дважды: перед началом и после его окончания — спустя 6 и 12 мес. Сроки ремиссии оценивались в баллах. За 0 баллов был взят период отсутствия клинических проявлений заболевания в течение 6 мес, 1 балл — от 6 мес до 1 года, 2 балла — от 1 года до 3 лет, 3 балла — более 3 лет.

Эффективность проводимого лечения контролировалась комплексом клинико-лабораторных исследований. Определяли состав микрофлоры респираторного тракта и толстого кишечника до лечения и после него. Оценка микробного «пейзажа» проводилась общепринятыми методами бактериологического исследования, которое включало посевы отделяемого носоглотки и испражнений у детей на питательные среды с последующей идентификацией выделенной чистой культуры микроорганизмов. Учитывался не только качественный микробиологический состав, но и его количественное содержание с учетом существующих норм, рассчитанных в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе № 535 от 22.04.85 г. [13]. В соответствии с методическими рекомендациями были приняты следующие нормативы: *S. aureus* — 10^1–10^2; *S. haemolyticus* — 10^3–10^4; *Enterococcus* — 10^1–10^2; *E.coli* — 10^1–10^2; *Candida sp.* — 10^1; *Klebsiella* — 10^1–10^2; *Streptococcus* — 10^3–10^4; *S. saprophyticus* — 10^1. Регистрировались только те колонии микроорганизмов, количественное содержание которых было выше указанных, что является диагностическим и подтверждает этиологическую значимость и патогенность изолятов. При анализе состава микрофлоры толстой кишки определяли количество колониеобразующих единиц в 1 г исследуемого материала и выражали в lg КОЕ/г. Для оценки степени имеющихся дисбиотических нарушений приняты критерии, предложенные Т.И. Гаращенко и соавт. и О.И. Ефи-

мович и соавт. (2005). Согласно этим критериям высев ассоциаций патогенных грамположительных микробов или золотистого стафилококка в монокультуре на фоне умеренного снижения нормальной микрофлоры характеризует развитие дисбиоза I степени; при определении патогенных грамположительных микроорганизмов в ассоциации с патогенными грамотрицательными на фоне снижения нормальной микрофлоры — свидетельствует о формировании дисбиоза II степени. Дисбиоз III степени характеризуется обнаружением патогенной монокультуры при резком снижении количества или полном отсутствии представителей нормальной флоры, дисбиоз IV степени — регистрируется при наличии ассоциаций патогенных видов бактерий с дрожжеподобными грибами [14, 15].

Уровень нитрит-анионов (NO_2^-) в цельной крови и эритроцитах определяли после предварительного осаждения белков сульфатом цинка с использованием реакции диазотирования сульфаниловой кислоты (с последующим соединением соли диазония) с α-нафтиламином и образованием азокрасителя красного цвета. Интенсивность окраски, пропорциональную концентрации нитрит-анионов, измеряли на спектрофотометре при длине волны ≈ 540 нм.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистических программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Различия количественных переменных, представленных в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка, оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Изменение количественных переменных, зафиксированное в конце исследования, оценивалось с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых групп. Качественные переменные представлены в виде частоты события, выраженной в процентах к общему числу наблюдений. Их сравнение проводилось с помощью критерия Пирсона χ^2. Различия переменных считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходных клинико-демографических характеристик детей, включенных в исследование, показал, что пациенты были сопоставимы по возрасту (средний возраст 6 ± 1 и 5 ± 1 год у детей 1-й и 2-й групп соответственно), полу (девочек 45 и 50% соответственно), количеству эпизодов СЛТ в анамнезе (5,2 ± 0,4 и 5,6 ± 0,6 соответственно), возрасту возникновения первого приступа СЛТ на фоне ОРИ (24 ± 2 и 26 ± 3 мес). К началу исследования катамнез заболевания в группах также достоверно не различался, составив 85 ± 6 и 100 ± 8 мес соответственно. Указания на кожные проявления атопии имелись у 48 и 63% детей указанных групп.

Проведенный анализ результатов исследования показал, что как в дебюте ОРИ, сопровождавшейся симптоматикой СЛТ, так и в периоде реконвалесценции заболевания имеются стойкие нарушения микробиоценоза слизистых оболочек носо- и ротоглотки, толстого кишечника, характеризующие развитие дисбиоза II степени. При изучении состава микрофлоры носо- и ротоглотки из патогенных микроорганизмов наиболее часто выделялся золотистый стафилококк (в 56% случаев у детей 1 группы и 63% — у пациентов 2 группы), b-гемолитический стрептококк (52 и 88% соответственно), реже — пневмококк (22 и 13%), клебсиелла (22 и 31%), энтеробактерии (11 и 13%), отмечалось снижение общего количества нормальной флоры у всех обследованных пациентов.

Изменения микробиоценоза кишечника в обеих группах также были сопоставимы и характеризовались резким снижением общего количества кишечной палочки (более чем в 10 раз), приобретением эндогенной кишечной палочкой способности продуцировать гемолизин и снижением

Мембранные протеогликаны + рибосомы

РАЗОРВАТЬ ПОРОЧНЫЙ КРУГ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ЧБД
- ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ
- ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ПЕРОРАЛЬНАЯ ВАКЦИНА:

- Максимальная степень очистки и наименьшая токсичность
- Вырабатывает длительную иммунную память
- Не вызывает активизации аллергических заболеваний
- Может применяться в острой стадии заболевания в сочетании с антибиотиками

КОРРЕКТОР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА:

- Не требует исходного определения иммунного статуса
- Увеличивает сопротивляемость организма респираторным вирусным и бактериальным инфекциям
- Облегчает течение болезни и ускоряет выздоровление

Форма выпуска

Таблетки, в упаковке 4 шт. (по одной разовой дозе) и 12 шт. (по 1/3 разовой дозы)
Рег. удостоверение №011369/01 от 10.06.2005

Пакетики для приготовления питьевого раствора, в упаковке 4 шт.
Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005

Пьер Фабр Медикамент

ЗАО "А/О Пьер Фабр"
119048 Москва Усачева 33 стр 1.
Тел.: (495) 745 26 50; Факс.: (495) 745 26 54

ее ферментативной активности. Кроме того, было обнаружено снижение количества бифидобактерий (не более чем на 2 lg), высевались золотистый стафилококк (у 22% детей 1 группы и 25% — 2 группы), клебсиеллы (15 и 19% соответственно), протей (11 и 13%).

При сопоставлении характера выявленных изменений микрофлоры различных биотопов организма определена устойчивая взаимосвязь между составом микрофлоры носо- и ротоглотки и микрофлоры толстого кишечника, проявляющаяся выделением однотипных патогенных бактерий одномоментно как из верхних отделов ЖКТ, так и из толстого кишечника. Использование в лечении детей с ОРИ и явлениями СЛТ антибактериальных препаратов приводило к временной санации только слизистых оболочек ротоглотки, но не носоглотки и не толстого кишечника, с последующим (в течение 2–5 мес) выделением той же самой патогенной флоры, т.е. восстановлением имеющегося ранее дисбиоза.

Проведенное исследование показало, что у детей контрольной группы спустя 6 и 12 мес по окончании лечения показатели, характеризующие состояние микробиоценозов различных локализаций, оставались патологически стабильными и характеризовались сохранением дисбиотических изменений II степени.

У детей основной группы, которым дополнительно к базовой терапии назначался рибомунил, спустя 6 мес отмечались положительные изменения в составе микрофлоры слизистой оболочки верхних дыхательных путей и толстого кишечника, проявляющиеся как количественно, так и качественно — в виде уменьшения частоты высева золотистого стафилококка, клебсиеллы, b-гемолитического стрептококка, протея, значительным ростом нормальной микрофлоры (табл. 1, 2).

Проведенные нами ранее исследования по изучению концентрации нитрит-анионов у детей, страдающих рецидивирующим СЛТ, показали статистически значимое увеличение уровня NO_2^- по сравнению с группой здоровых детей во все периоды инфекционного процесса. Степень повышения уровня NO_2^- определяется периодом заболевания и сопряжена с дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек носо- и ротоглотки [16]. Образование эндогенного оксида азота у детей происходит преимущественно в верхних дыхательных путях. Повышение его синтеза способствует снижению активности пограничных воспалительных клеток, гибели патогенных микроорганизмов, улучшению микроциркуляции в очаге повреждения.

У пациентов контрольной группы некоторое снижение уровня нитрит-анионов (NO_2^-) наблюдалось спустя 6 мес, далее он оставался стабильно повышенным на протяжении еще 6 мес, значительно (в 4 раза) превышая аналогичные показатели у здоровых детей и указывая на сохраняющийся воспалительный процесс (табл. 3).

Таблица 1. Изменение состояния микробиоценоза носо- и ротоглотки у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в результате лечения

Показатели	Базисная терапия (контрольная группа), %			Базисная терапия + рибомунил (основная группа), %		
	до лечения	через 6 мес	через 12 мес	до лечения	через 6 мес	через 12 мес
Сниженное количество нормальной микрофлоры	100	81	85	100	38	6
Наличие *S. pneumoniae*	22	15	15	13	6	–
Наличие *S. pyogenes*	52	56	48	88	19	–
Наличие *M. catarrhalis*	19	15	19	25	13	–
Наличие *S. aureus*	56	52	44	63	13	–
Наличие *Klebsiella* spp.	22	19	19	31	6	–
Наличие *E. coli*	11	7	7	13	–	–

Таблица 2. Изменение состояния микробиоценоза толстого кишечника у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в результате лечения

Показатели	Базисная терапия (контрольная группа), %			Базисная терапия + рибомунил (основная группа), %		
	до лечения	через 6 мес	через 12 мес	до лечения	через 6 мес	через 12 мес
Общее количество *E. coli*, сниженное/повышенное	74/7	70/7	67/11	81/13	38/6	6/–
Наличие гемолизин-продуцирующей *E. coli*	78	74	78	89	63	19
Нормальное количество бифидобактерий	33	26	33	25	50	88
Наличие *S. aureus*	22	15	11	25	13	–
Наличие *Klebsiella* spp.	15	15	15	19	6	–
Наличие *Proteus* spp.	11	7	11	13	6	–

Исследования уровня нитрит-анионов в цельной крови и эритроцитах у пациентов основной группы, в лечении которых использован рибомунил, показало его достоверное снижение уже спустя 6 мес и полную его нормализацию через 12 мес лечения.

Аналогичные изменения в сравниваемых группах наблюдались и в отношении уровня общего сывороточного уровня иммуноглобулина Е (табл. 4).

Показателем, отражающим эффективность проведенного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, является продолжительность достигнутой ремиссии. Самые длительные сроки достигнутой ремиссии отмечены у детей, получавших рибомунил, в среднем — 44 мес или 3,6 ± 0,2 балла. У детей, получавших базисную программу терапии, срок достигнутой ремиссии в среднем составил 9,5 мес или 1,6 ± 0,3 балла.

Настоящее исследование показало, что у детей основной группы, получавших дополнительно к базовому комплексу лечебно-реабилитационных мероприятий рибомунил, по окончании курса терапии значительно (по сравнению с контрольной группой) улучшились показатели состава микрофлоры слизистых оболочек носо- и ротоглотки, толстого кишечника, что сопровождалось нормализацией в крови уровня нитрит-анионов и общего иммуноглобулина Е, указывающих на значительное уменьшение персистирующего инфекционно-аллергического воспаления и способствующих прекращению рецидивирования основного заболевания. Нами не отмечено каких-либо побочных эффектов или нежелательных явлений, связанных с применением препарата рибомунил.

Таким образом, исследование показало, что препарат рибомунил является высокоэффективным средством в лечении детей, страдающих рецидивирующим СЛТ, развившимся на фоне ОРИ. Изменения состава микрофлоры носо- и ротоглотки, толстого кишечника, характеризующие развитие дисбиоза II степени, высокие сывороточные уровни общего иммуноглобулина Е у детей с рецидивирующим СЛТ являются показаниями к назначению при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий рибосомально-протеогликанового комплекса. Это позволяет успешно контролировать течение рецидивирующего СЛТ, способствуя длительной (более 3-х лет) ремиссии заболевания.

Таблица 3. Изменение уровня нитрит-анионов (NO_2^-) в цельной крови и эритроцитах у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в результате лечения

Сроки обследования	Группы	NO_2^-, ммоль/л	
		Цельная кровь	Эритроциты
До лечения	1-я	0,058 ± 0,003	0,23 ± 0,002
	2-я	0,055 ± 0,003	0,24 ± 0,003
Через 6 мес	1-я	0,047 ± 0,003	0,22 ± 0,002
	2-я	0,028 ± 0,002*	0,20 ± 0,003*
Через 12 мес	1-я	0,045 ± 0,002	0,22 ± 0,002
	2-я	0,014 ± 0,002*	0,19 ± 0,003*

Примечание.
Здесь и в табл. 4:
1-я (контрольная) группа — дети, получавшие только базисное лечение;
2-я (основная) группа — дети с добавлением к базисной терапии препарата рибомунил;
* — статистически значимое ($p < 0,001$) отличие по сравнению с показателем до начала лечения.

Таблица 4. Изменения уровня общего IgE у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в результате лечения

Сроки обследования	Группы	Уровень общего IgE, мг/мл
До лечения	1-я	190,7 ± 26,0
	2-я	186,0 ± 10,4
Через 6 мес	1-я	161,0 ± 15,0
	2-я	126,0 ± 23,4*
Через 12 мес	1-я	152,0 ± 14,3
	2-я	61,4 ± 18,1*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Геппе Н.А., Пахомова О.А., Клюшкина Н.С. К вопросу о становлении атопического фенотипа. В кн: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Выпуск 2. — М.: Иваново, 2002. — С. 96–98.
2. Мизерницкий Ю.Л. Современные подходы к лечению респираторных инфекций у детей. В кн: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Выпуск 3. — М., 2003. — С. 28–33.
3. Кладова О.В., Замахина Е.В., Учайкин В.Ф. Иммунокорригирующая терапия при ОРЗ // Практика педиатра. — 2006. — № 12. — С. 8–12.
4. Карпов В.В., Лукашевич М.Г., Сафроненко Л.А. Новые подходы к диагностике и лечению острых и рецидивирующих обструкций дыхательных путей у детей раннего возраста. Материалы 8-го Съезда педиатров России. — М., 1998. — С. 338.
5. Учайкин В.Ф., Савенкова М.С., Карасева Е.И. и др. Круп у детей как проявление респираторного аллергоза. Материалы VIII Съезда педиатров России. — М., 1998. — С. 163.
6. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Верткин А.Л. Круп // Лечащий врач. — 2003. — № 3. — С. 61–65.
7. Кладова О.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф. и др. Эффективное лечение синдрома крупа с помощью иммуномодулятора «Гепон» // Русский медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С. 1–4.
8. Ogden N.S., Bielory L. Probiotics: a complementary approach in the treatment and prevention of pediatrics atopic disease // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. — 2005. — № 5. — P. 179–184.
9. Макарова С.Г., Боровик Т.Э. Дисбиоз кишечника у детей с пищевой аллергией: патогенетические аспекты и современные методы коррекции // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 82–91.
10. Орлова С.Н., Рывкин А.И., Побединская Н.С. Состояние респираторной системы у детей со стенозирующими ларинготрахеитами // Российский педиатрический журнал. — 2006. — № 6. — С. 52–55.
11. Опыт применения Рибомунила в Российской педиатрической практике: Пособие для педиатров. — М., 2002. — С. 167.
12. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — С. 774.
13. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». — М., 1989.
14. Гаращенко Т. И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. и др. Профилактическое применение имудона у часто и длительно болеющих школьников. Воспалительные заболевания слизистой оболочки глотки, полости рта и пародонта. Сб. науч. трудов. — М., 2005. — С. 34–38.
15. Ефимович О.И., Рабинович И.М., Рабинович О.Ф. и др. Применение имудона в комплексной терапии дисбактериозов полости рта. Воспалительные заболевания слизистой оболочки глотки, полости рта и пародонта. Сб. науч. трудов. — М., 2005. — С. 27–29.
16. Орлова С.Н. Клинико-функциональный анализ формирования рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита у детей (патогенетические механизмы, диагностика, коррекция): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Иваново, 2006. — С. 40.