

С.Н. Орлова, А.И. Рывкин

Ивановская государственная медицинская академия

Рибомунил в профилактике рецидивов стенозирующего ларинготрахеита у детей

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА РИБОМУНИЛ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У 40 ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ СТЕНОЗИРУЮЩИМ ЛАРИНГОТРАХЕИТОМ, РАЗВИВШИМСЯ НА ФОНЕ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ РИБОМУНИЛА ПОЗВОЛЯЕТ ВОССТАНОВИТЬ НАРУШЕННЫЙ У УКАЗАННЫХ ПАЦИЕНТОВ МИКРОБИОЦЕНОЗ НОСО- И РОТОГЛОТКИ, НОРМАЛИЗОВАТЬ ВЕНТИЛЯЦИЮ ЛЕГКИХ И СНИЗИТЬ ПОРОГОВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ К ГИСТАМИНУ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ СТЕНОЗИРУЮЩИЙ ЛАРИНГОТРАХЕИТ, РИБОМУНИЛ, ПРОФИЛАКТИКА, 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 11.10.2007 г.,
принята к печати 31.03.2008 г.

68

Актуальность проблемы стенозирующего ларинготрахеита, сопровождающего острые респираторные инфекции (ОРИ), обусловлена его высокой распространенностью, стремительно развивающейся клинической картиной заболевания, возможностью развития бактериальных осложнений и наступления летального исхода [1–4]. Отличительной особенностью стенозирующего ларинготрахеита является высокий риск возникновения рецидивов заболевания и, соответственно, необходимость повторных госпитализаций в инфекционный стационар, выполнения болезненных для ребенка процедур и вероятность развития бронхиальной астмы [2, 5–7].

В проведенных ранее исследованиях были получены данные, подтверждающие формирование у детей, страдающих рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом, нарушений микробиотоза слизистых оболочек респираторного и пищеварительного тракта [8]. Они ведут к формированию хронического вирусно-бактериального воспаления слизистых оболочек, способствующих сенсибилизации организма, дестабилизации гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса и формированию патологической доминанты. Указанные изменения составляют, по нашему мнению, патогенетическую основу вегетативной дисрегуляции тонуса дыхательных путей, нарушения функции внешнего дыхания и пороговой чувствительности. Это обуславливает персистирующее течение заболевания и обосновывает необходимость включения в комплекс терапии иммуноактивных препаратов, позволяющих корректировать выявленные изменения. Рибомунил, являясь рибосомально-протеогликановым комплексом из наиболее распространенных возбудителей инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей, относится к стимуляторам факторов специфического и неспецифического иммунитета. Входящие в его состав рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, — *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*; при их введении в организм они вызывают образование антител к этим возбудителям. Мембранные протеогликаны, входящие в состав рибомунилы, стимулируют неспецифический иммунитет, что проявляется в усилении фагоцитарной

S.N. Orlova, A.I. Rivkin

Ivanovo State Medical Academy

Ribomunyl in prophylactics of relapse of stenosing laryngotracheitis

THE ACTIVITY OF RIBOMUNYL IN TREATMENT AND REHABILITATION OF 40 PEDIATRIC PATIENTS WITH RELAPSING STENOSING LARYNGOTRACHEITIS, DEVELOPED ON THE BASIS OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION WAS INVESTIGATED. TREATMENT WITH RIBOMUNYL RECOVERS MICROBIOTIC ECOSYSTEM OF NASOPHARYNX AND FAUCES, NORMALIZES PULMONARY VENTILATION AND DECREASES LIMINAL SENSITIVITY OF RESPIRATORY TRACT TO THE HISTAMINE.

KEY WORDS: RELAPSING STENOSING LARYNGOTRACHEITIS, RIBOMUNYL, PROPHYLACTICS, CHILDREN.

активности макрофагов и нейтрофилов, повышении активности факторов неспецифической резистентности. Препарат стимулирует функцию Т и В лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов (Ig) типа А, интерлейкина 1, α -интерферона [9].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности препарата рибомунил в комплексном лечении детей, страдающих рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом, развившимся на фоне ОРИ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 40 детей в возрасте от 8 до 12 лет с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом. Исследование было открытым рандомизированным сравнительным. Лечебно-реабилитационные мероприятия проводились на базе больницы восстановительного лечения № 3 г. Иванова в 2002–2004 гг. Клинический диагноз стенозирующий ларинготрахеит устанавливали в соответствии с классификацией, предложенной В.Ф. Учайкиным, пациентам, имевшим в анамнезе 3 и более эпизода заболевания, развившегося на фоне ОРИ [10].

В начале исследования были сформированы 2 группы: 1-я (контрольная) группа — 20 детей, получавших 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, дыхательную гимнастику, соляные ингаляции; 2-я (основная) группа — 20 пациентов, которым в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий к указанной выше терапии добавляли рибомунил (Pierre Fabre Medicament, Франция). Разовая доза рибомунила составляла 3 таблетки (начинали с 1/3 разовой дозы — 250 мкг) 1 раз в день утром натощак. В 1-й 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.

В исследование не включали детей с бронхиальной астмой или респираторным аллергозом. Кроме того, ребенок исключался из исследования в случае невыполнения рекомендаций по регулярному приему препаратов, при желании больного или его родителей продолжать лечение.

Эффективность лечения контролировали дважды, спустя 1 и 6 мес после начала терапии, с оценкой длительности ремиссии. Лечение контролировали комплексом клинико-лабораторных и инструментальных исследований: анализировали показатели функции внешнего дыхания (ФВД), определяли пороговую чувствительность дыхательных путей к гистамину, микрофлору респираторного тракта и кишечника до лечения и после него, оценивали уровень оксида азота. Вентиляционную функцию легких исследовали методом компьютерной оценки кривой «поток–объем форсированного выдоха» (SPIROSIFT 3000, Япония). Чувствительность рецепторного аппарата дыхательных путей к гистамину изучали с помощью ингаляционно-провокационного теста. Стандартные растворы медиатора были приготовлены из порошка гистамина фосфата и буферного фосфатного солевого раствора в концентрации 1, 2, 4, 8, 16, 32 мг/мл. Аэрозоль гистамина генерировали при помощи УЗ-ингалятора «Туман», создающего поток газа со скоростью около 8 л/мин с распылением около 200 мг раствора в минуту при размере частиц 0,5–5 мкм. Измерения пиковой скорости выдоха проводили через 30 сек, 1 мин и 5 мин после каждой ингаляции. Тест прекращали, когда пиковая скорость выдоха понижалась на 20% и более и (или) при появлении клинических симптомов ларинго-/бронхоспазма. Результаты представляли в наименьшей концентрации гистамина, вызвавшей клини-

ческие и (или) пикфлоуметрические симптомы обструкции дыхательных путей (пороговая концентрация — ПК₂₀). Пороговая чувствительность оценивалась следующим образом: при ПК₂₀ до 2 мг/мл — высокая, от 2 до 4 мг/мл — средняя, от 4 до 8 мг/мл — низкая, свыше 8 мг/мл — нормальная. Микробный пейзаж слизистых оболочек верхних дыхательных путей определяли методами бактериологического исследования. Учитывали не только качественный микробиологический пейзаж, но и его количественные параметры с учетом существующих норм, рассчитанных в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе № 535 от 22.04.85 г. [11]. 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 spp.* — 10^1 ; *Klebsiella* — 10^1 – 10^2 ; *Streptococcus* — 10^3 – 10^4 ; *S. saprophyticus* — 10^1 . Регистрировали только те колонии микроорганизмов, количественное содержание которых было выше указанных, что является диагностическим критерием и подтверждает этиологическую значимость и патогенность изолятов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Excel v.7.0. for Windows».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходных клинико-демографических характеристик детей, включенных в исследование, показал, что группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст пациентов 1-й группы составил 10 ± 1 год, 2-й группы — 11 ± 1 год), полу (девочек 50 и 40% соответственно), количеству эпизодов стенозирующего ларинготрахеита в анамнезе ($4,7 \pm 0,3$ и $5,8 \pm 0,5$ соответственно), возрасту возникновения первого случая стенозирующего ларинготрахеита (28 ± 2 и 26 ± 3 мес). К началу исследования катамнез заболевания в группах также достоверно не различался, составив 94 ± 5 и 104 ± 6 мес, соответственно. Указания на кожные проявления атопии имелись у 55 и 60% детей обеих групп.

Проведенное 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 ФВД (табл. 1). В контрольной группе наблюдалось достоверное увеличение только 2 параметров ФВД (форсированная жизненная емкость легких и объем форсированного выдоха легких). Показатели, характеризующие пиковую скорость выдоха, вентиляцию дыхательных путей на уровне крупных бронхов, максимальную вентиляцию легких хотя и нормализовались, но продолжали оставаться на нижней границе нормы, отражая неустойчивость вентиляции верхних дыхательных путей и отсутствие резервных возможностей легких. ФВД у пациентов, получавших рибомунил, полностью восстановилась и оставалась стабильно нормальной на протяжении еще 6 мес после начала реабилитационных мероприятий. У детей контрольной группы спустя 6 мес основные показатели, отражающие вентиляцию легких, соответствовали таковым до начала лечебно-реабилитационных мероприятий и характеризовались нарушениями прохождения воздушного потока на уровне трахеи и крупных бронхов, гипервентиляцией — в средних и мелких бронхах, снижением легочных объемов, отражающих меньшие резервные возможности респираторного тракта.

Анализ исходной пороговой чувствительности верхних дыхательных путей к гистамину показал, что у 75% детей контрольной и у всех детей основной группы этот показатель был выше нормальных значений (табл. 2). По окончании

базового курса реабилитации (через 6 мес) нормальная или даже низкая чувствительность к гистамину была определена у половины детей контрольной группы, тогда как высокая чувствительность сохранялась у каждого пятого пациента. У большинства детей основной группы нормальная чувствительность к гистамину была зафиксирована уже через 1 мес после начала лечения. Указанная тенденция сохранилась вплоть до конца исследования.

Таким образом установлено, что использование рибомунилы в программе реабилитации детей, страдающих рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом, позволяет в ближайшие 1–6 мес восстановить не только адекватную вентиляцию легких, но и снизить исходно высокую чувствительность верхних дыхательных путей к гистамину. Исследования микробиоценоза слизистых оболочек носоглотки (табл. 3) у детей, получавших базовую тера-

Таблица 1. Изменение показателей ФВД у пациентов с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в результате проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Контрольная группа			Основная группа		
	исходно	через 1 мес	через 6 мес	исходно	через 1 мес	через 6 мес
ЖЕЛ	81 ± 3	89 ± 3	80 ± 4	77 ± 4	100 ± 1**	99 ± 1**
ФЖЕЛ	70 ± 3	81 ± 3*	77 ± 4	77 ± 4	99 ± 1**	97 ± 3*
ОФВ ₁	75 ± 4	88 ± 3*	77 ± 3	76 ± 4	99 ± 1**	99 ± 2**
ПСВ	72 ± 3	82 ± 4	73 ± 2	79 ± 3	100 ± 1**	99 ± 2**
ИТ	87 ± 3	92 ± 3	87 ± 4	81 ± 3	100 ± 1*	100 ± 2*
МОС ₂₅ , %	78 ± 2	85 ± 3	78 ± 4	79 ± 3	99 ± 1**	101 ± 3**
МОС ₅₀ , %	84 ± 2	88 ± 3	93 ± 3	82 ± 2	98 ± 1*	100 ± 1*
МОС ₇₅ , %	81 ± 3	90 ± 2	97 ± 3	82 ± 4	100 ± 2*	101 ± 2*
МВЛ	75 ± 3	79 ± 3	73 ± 2	75 ± 3	98 ± 1*	98 ± 2*

Примечание:

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная ЖЕЛ; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с, ПСВ — пиковая скорость выдоха; ИТ — индекс площади; МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ — максимальная объемная скорость на разных уровнях, МВЛ — минутная вентиляция легких.

Таблица 2. Изменение пороговой чувствительности дыхательных путей к гистамину у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в результате проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий

Пороговая чувствительность	Контрольная группа, % детей			Основная группа, % детей		
	исходно	через 1 мес	через 6 мес	исходно	через 1 мес	через 6 мес
Низкая	—	40	15	—	5	—
Нормальная	25	20	35	—	95	100
Умеренная	50	20	30	50	—	—
Высокая	25	20	20	50	—	—

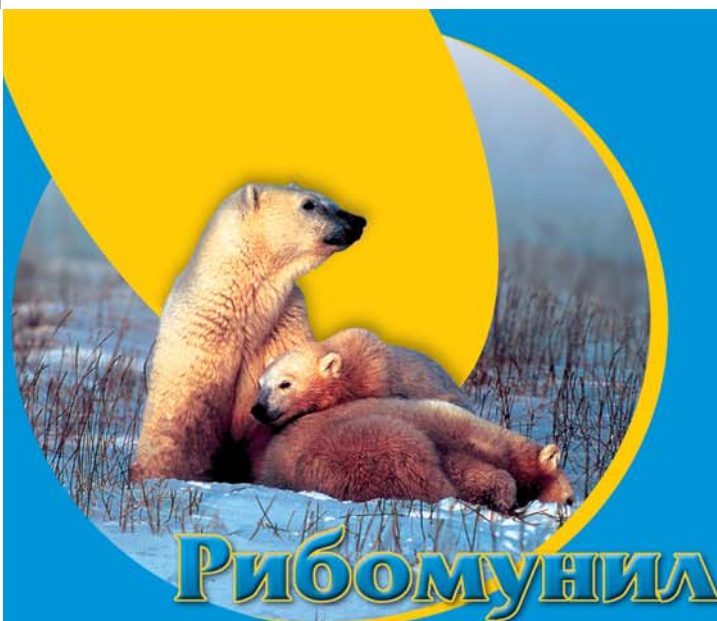
Таблица 3. Изменение микробиоценоза носоглотки у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в результате проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий

Показатели	Контрольная группа, % детей			Основная группа, % детей		
	исходно	через 1 мес	через 6 мес	исходно	через 1 мес	через 6 мес
Показатели микробиоценоза носоглотки						
Нормальная микрофлора	25	20	25	0	25	100
Дисбиоз I степени	40	50	50	50	25	0
<i>S. aureus</i> монокультура	15	20	20	30	50	0
Дисбиоз II степени	20	10	5	20	0	0
Показатели микробиоценоза ротоглотки						
Нормальная микрофлора	5	20	15	0	20	85
Дисбиоз I степени	60	50	40	35	50	15
<i>S. aureus</i> монокультура	0	5	15	20	30	0
Дисбиоз II степени	35	25	30	45	0	0

пию, показали улучшение микробиологических показателей, проявляющееся уменьшением доли дисбиотических нарушений II степени с 20 до 5% в носоглотке и с 35 до 30% — в ротоглотке. В 3 раза увеличилось число пациентов с нормальным микробиоценозом ротоглотки, но эти дети составили лишь 1/6 часть всех обследованных (5% — до начала реабилитации и 15% — по ее окончании). Проведение в течение 6 мес лечебно-реабилитационных мероприятий, включавших рибомунил, сопровождалось ликвидацией дисбиотических нарушений верхних дыхательных путей: у 85% пациентов основной группы полностью нормализовался состав микрофлоры ротоглотки, у 15% сохранялись явления дисбиоза I степени. Во всех случаях регистрировался нормальный состав микрофлоры носоглотки у детей по окончании 8 курсов приема препарата. Достоверным показателем, отражающим эффективность проведенного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, является срок достигнутой ремиссии. Самая длительная ремиссия отмечена у детей, получавших рибомунил — в среднем 39 мес. У детей, получавших только базисную программу терапии, срок достигнутой ремиссии составил в среднем 8 мес. В ходе проведенных исследований каких-либо побочных эффектов, нежелательных явлений, связанных с применением рибомунила, не отмечено. Таким образом, снижение показателей, характеризующих ФВД, высокая пороговая чувствительность дыхательных путей к гистамину, нарушение микробиоценоза носо- и ротоглотки у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом являются показаниями к добавлению в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий препарата рибомунил. Применение рибомунила на протяжении от 1 до 6 мес позволяет успешно контролировать течение рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита, способствуя длительной (более 3 лет) ремиссии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Евдотьева М.Я., Поляк А.И., Сафроненко Л.А. Рецидивирующий синдром стенозирующего ларинготрахеита // Педиатрия. — 1985. — № 9. — С. 47–49.
2. Карпов В.В., Сафроненко Л.А. Острый и рецидивирующий стенозирующий ларинготрахеит у детей (клиника, диагностика, лечение и профилактика). — Ростов-на-Дону: Издательство РГМУ, 1999. — С. 48.
3. Корюкина И.П. Острые стенозы верхних дыхательных путей у детей (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1992. — С. 40.
4. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Пособие для врачей. — М., 2005. — С. 70.
5. Абабий И.И., Новиков И.Д., Нестерина Л.Ф. Прогнозирование возникновения рецидива острого стенозирующего ларинготрахеита у детей раннего возраста // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. — 1988. — № 1. — С. 23–27.
6. Савенкова М.С., Учайкин В.Ф., Карасева Е.И. и др. Рецидивирующий круп (клиника, патогенез, перспективы лечения) // Российский педиатрический журнал. — 1998. — № 5. — С. 14–19.
7. Учайкин В.Ф., Савенкова М.С., Карасева Е.И. Синдром крупа как проявление респираторного аллергоза // Педиатрия. — 1999. — № 6. — С. 33–37.
8. 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.
9. Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике: Пособие для педиатров / Союз педиатров России. — М., 2002. — С. 167.
10. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — С. 774.
11. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». — М., 1989.



Мембранные протеоглики + 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