

ции сухого остатка данного извлечения в питательной среде наблюдался слабый рост только 4 штаммов, относящихся к неферментирующим грамотрицательным бактериям и энтеробактериям.

Извлечение, полученное на 70%-ном спирте, уступало по антимикробной активности предыдущему. Оно подавляло рост всех штаммов в концентрации 2% сухого остатка извлечения в питательной среде, но в концентрации 1% к ней уже были не чувствительны все использованные в исследовании штаммы энтеробактерий, 7 штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий и 9 штаммов стафилококков, 7 из которых относятся к *S. aureus*.

Изучение антибактериальной активности извлечения из плодов софоры японской на 48%-ном спирте показало, что в аналогичных вышеуказанным концентрациях сухого остатка соответствующего извлечения оно оказалось полностью неактивным. Во всех случаях на питательных средах наблюдался рост индикаторных штаммов, не уступавший по интенсивности контролю.

Таким образом, проведенные исследования по оценке антибактериальной активности этанольных извлечений из плодов софоры японской показали, что в случае использования 95%-ного этанола в качестве экстрагента наблюдалось более эффективное подавление роста и грамположительных, и грамотрицательных индикаторных

штаммов по сравнению с 48%- и 70%-ным спиртовыми растворами. Этот факт говорит о том, что 95%-ный спирт извлекает антимикробные вещества из плодов софоры больше и селективнее, нежели другие сравниваемые экстрагенты. В этой связи использование 95%-ного спирта этилового для получения антисептической настойки софоры представляется более обоснованным, чем применяемого в настоящее время 48%-ного этанола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. – М.: Медицина, 2001. – С. 1004.
2. МУК 4.2.1890-04 «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».
3. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Под ред. В. Л. Багирова, В. А. Северцева. – СПб: СпецЛит, 2001. – 223 с.
4. Пономарев В. Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.
5. Полова Т. П. Некоторые общие закономерности извлечения действующих веществ из лекарственного растительного сырья. Сообщение 1. / Т. П. Попова, В. И. Литвиненко // Фармаком. – 1993. – № 1. – С. 13–16.

Поступила 07.11.2011

**М. Г. СВИНАРЕВА, Н. В. КОЛЕСНИКОВА, Е. И. КЛЕЩЕНКО,
И. В. НЕСТЕРОВА, С. В. СТОРОЖУК**

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ С СИДРОМОМ УВЕЛИЧЕНИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Кафедра педиатрии с курсом неонатологии центральной научно-исследовательской лаборатории,
ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»*

Минздравсоцразвития России,

Россия, 350065, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: akulinka.81@mail.ru, тел. 8-918-33-78-253

В работе исследована клинико-иммунологическая эффективность виферона в составе традиционной терапии новорожденных с синдромом увеличения вилочковой железы (СУВЖ) и внутриутробной инфекцией (ВУИ). Показано, что для новорожденных с СУВЖ характерно сниженное содержание про- и противовоспалительных цитокинов, сопровождающееся клиническими проявлениями сочетанной ВУИ (врожденная пневмония с везикулопустулезом или конъюнктивитом). Включение в традиционную терапию новорожденных с СУВЖ и ВУИ рекомбинантного препарата «виферон» позволяет наблюдать позитивные клинические и иммуномодулирующие эффекты в динамике наблюдения с самых ранних сроков (14 дней от начала терапии) и в более отдаленный период мониторинга (3–12 месяцев), когда имеет место нормализация исследуемых параметров.

Ключевые слова: СУВЖ, ВУИ, виферон, иммуномодулирующая терапия, цитокины.

**M. G. SVINAREVA, N. V. KOLESNIKOVA,
E. I. KLESHCHENKO, I. V. NESTEROV, S. V. STOROZHUK**

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY VIFERON IN COMPLEX THERAPY OF NEWBORNS
WITH SYNDROME OF MAGNIFICATION OF THE THYMIC GLAND**

*The central research laboratory the Kuban state medical university,
Russia, 350065, Krasnodar, str. Sedina, 4. E-mail: akulinka.81@mail.ru, tel. 8-918-33-78-253*

In job effectiveness Viferon in structure of traditional therapy of newborns with a syndrome of magnification of thymic enlargement (SMTE) and a prenatal infection contamination (PIC) is investigated clinical and immunological. It is shown, that for newborns with SMTE the lowered content cytokines, accompanied clinical exhibitings mix-infection (a congenital pneumonia

with vezikulopustulesis or a conjunctivitis) is characteristic. Incorporation in traditional therapy of newborns with SMTE and PIC, preparation Viferon allows to observe positive clinical and immunomodulation effects in dynamics of observation from the earliest terms (14 days from the beginning of therapy) and in more remote phase of monitoring (3–12 months) when the normalization of investigated parameters takes place.

Key words: SMTE, PIC, Viferon, immunomodulation therapy, cytokines.

Введение

Изучение синдрома увеличенной вилочковой железы (СУВЖ) актуально для понимания механизмов становления и функционирования иммунной системы и с точки зрения того, что дети с СУВЖ составляют группу риска по возникновению различных заболеваний [5, 4] и формируют неполноценный протективный ответ на вакцинацию ввиду выраженных нарушений в различных звеньях иммунного статуса [1, 6]. Именно с этих позиций следует рассматривать и оценивать СУВЖ у детей в возрастном аспекте и решать проблему использования адекватной иммунокоррекции. В этом отношении интерес представляет отечественный рекомбинантный интерферон-альфа2-бета (виферон), обладающий не только иммуномодулирующим, но и противовирусным и антипролиферативным действием [2, 3]. Проводимое в 2007 г. на нашей кафедре исследование детей с тимомегалией не дало ответов на многие интересующие нас вопросы, так как не включало сравнения разных вариантов течения заболевания (с ВУИ и без ВУИ) и исследования цитокинового статуса у детей, а длительность наблюдения составляла 3 месяца. Также на основании проведенного исследования мы предложили проводить не только иммунотерапию, но и профилактическое применение препарата рекомбинантного интерферона-α2β.

На основании проведенного клинико-лабораторного обследования с оценкой состояния цитокинового статуса у новорожденных с СУВЖ целью нашего исследования было повышение эффективности их комплексной терапии с помощью рекомбинантного интерферона-α2β (виферона).

Материалы и методы исследования

Обследовано 106 новорожденных со сроком гестации от 38 до 42 недель, массой тела при рождении 2980–4740 г с подозрениями на СУВЖ.

Первая (1-я), или основная, группа включала 50 (47%) доношенных новорожденных детей с диагнозом СУВЖ, подтвержденным данными рентгенологическо-

го и ультразвукового исследования. В зависимости от вида проводимой терапии в данной группе были выделены 2 подгруппы: 1.1 подгруппа – новорожденные с традиционной терапией (ТТ), в состав которой был включен виферон, – 25 (50%); 1.2 подгруппа – 25 (50%) детей с изолированной ТТ. Группу контроля (2-я группа) составили 15 относительно здоровых доношенных новорожденных со средним ГВ 39,40±0,25 недели и с массой тела при рождении 3000–3900 г.

ТТ новорожденных 1-й группы проводилась по общепринятым схемам и включала применение антибактериальной, инфузионной терапии, при необходимости – подключение парентерального питания и респираторной поддержки. В подгруппе 1.1 наряду с ТТ применялся препарат «виферон» по следующей схеме: на 3–5-е сутки жизни по 1 суппозиторию 150 000 ME per rectum 2 раза в сутки (утро – вечер) в течение 10 дней. Клинико-лабораторная эффективность лечения оценивалась через 14 дней, 3, 6 и 12 месяцев после окончания курса лечения. С целью оценки иммуотропных эффектов сравниваемых видов терапии у пациентов с СУВЖ оценивали спектр про- (ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ6, ИФНα, ИФНγ) и противовоспалительных (RaИЛ1, ИЛ4) цитокинов на иммуоферментном анализаторе «ACCENT» (Финляндия) с помощью наборов-диагностикомов производства ООО «Цитокин» (Россия, г. Санкт-Петербург) – до лечения и в динамике наблюдения, сопоставляя данные раннего мониторинга (14 дней) с таковыми у практически здоровых детей, а результаты оценки показателей на поздних сроках (3, 6, 12 месяцев) – с их исходным фоновым значением (до лечения).

Данные исследования представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение признака, m – ошибка средней арифметической величины. Подготовку данных для статистической обработки и построение графиков проводили в программе «Excell 2002» (корпорация «MS», США). Статистическую обработку проводили в программе «Statistica 6.0 for Windows» (фирма «StatSoft», США).

Таблица 1

Изменение цитокинового профиля у новорожденных с СУВЖ, сочетающегося с ВУИ ($M \pm m$, p)

Группы	ИЛ-1β, pg/ml	RaИЛ1, pg/ml	ИЛ-2, pg/ml	ИЛ-4, ng/ml	ИЛ-6, pg/ml	ИФНα, ng/ml	ИФНγ, pg/ml	ПВИ (y. e.)
Группа 1, СУВЖ+ ВУИ (n = 50)	1,79 ±0,17 *	289,49 ±60,97 *	7,24 ±0,95 *	8,34 ±2,24 *	4,52 ±0,48 *	4,39 ±0,33 *	63,28 ±7,3 *	0,23 ±0,06 *
Контроль (n = 15)	18,71 ±2,73	74,38 ±10,42	14,51 ±1,38	42,80 ±5,23	14,23 ±1,12	60,70 ±4,51	78,90 ± 2,30	0,95 ±0,30

Примечание: * – достоверность отличий от контроля ($p < 0,01$, $p < 0,001$).

Динамика изменения степени увеличения вилочковой железы, абс. (%)

Подгруппы Степень	3 месяца		6 месяцев		12 месяцев	
	1.1, n=25	1.2, n=25	1.1, n=25	1.2, n=25	1.1, n=25	1.2, n=25
1-я степень СУВЖ	11 52,4%	7 30,4%	14 70%	9 40,9%	10 71,4%	12 57,2%
2-я степень СУВЖ	6 28,6%	7 30,4%	4 20%	6 27,3%	4 28,6%	5 23,8%
3-я степень СУВЖ	4 19%	9 39,2%	2 10%	7 31,8%	-	4 19%
Размеры уменьшились	11 44%	4 16%	15 60%	9 36%	20 80%	13 52%
Размеры не превышают возрастных границ	4 16%	2 8%	5 20%	3 12%	11 44%	4 16%

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка антенатального и раннего постнатального периодов развития новорожденных с СУВЖ показала наличие у большинства при рождении признаков перенесенной асфиксии, что подтверждалось низкой оценкой по шкале Апгар (менее 6 баллов на 1-й минуте у 54% детей). При клиническом осмотре в родильном зале 36% новорождённым основной группы был поставлен диагноз врождённого везикулостулёза, а у 48% детей отмечались проявления врождённого конъюнктивита. В течение первых трёх суток жизни у новорожденных с СУВЖ отмечалось нарастание признаков дыхательных расстройств, неврологической симптоматики и прогрессивного нарастания интоксикации с признаками внутриутробной пневмонии – у 25% детей из основной группы. Установлено, что клинические симптомы, которые могут быть обусловлены увеличением ВЖ, состоят в преобладающем иммунологическом синдроме (проявление атопического дерматита, лекарственной аллергии на антибиотики, витамины группы В и др., субфебрилитет, склонность к длительному и хроническому течению инфекций), а также лимфопролиферативном синдроме (увеличение групп лимфатических узлов и аденоидных вегетаций 1–2-й степени, гипертрофия миндалин 1–2-й степени, увеличение селезёнки) и синдроме сдавления, характеризующемся расширением сосудистой сети на передней поверхности грудной клетки, сосудистыми шумами, стридором, шумным дыханием, осиплостью голоса, что часто принималось за проявление дыхательной недостаточности.

Анализ изменений про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных с СУВЖ в целом позволил выявить преимущественное снижение провоспалительных цитокинов относительно возрастной нормы: ИЛ1 β – в 10 раз, ИЛ2 – в 2 раза, ИЛ6 – в 3,5 раза, ИФН α – в 14 раз, ИФН γ – в 1,8 раза, компонента цитокинового профиля по сравнению с противовоспалительным ИЛ4, сниженным относительно контроля в 5 раз (табл. 1). При этом имело место существенное возрастание рецепторного антагониста ИЛ1 – противовоспалительного цитокина РаИЛ1 (в 4 раза), что обуславливало смещение цитокинового баланса у новорожденных с СУВЖ и ВУИ в сторону противовоспалительных цитокинов.

Выявлено, что комплексная иммунотропная терапия у новорожденных с СУВЖ явилась более эффек-

тивным методом лечения по сравнению с применением только ТТ, о чем свидетельствуют достоверное ($p < 0,05$) сокращение продолжительности пневмонии на 23,6%, укорочение продолжительности периода их тяжелого состояния (в 1,3 раза), более быстрое снижение проявлений инфекционного токсикоза, позволившее сократить длительность инфузионной, антибактериальной терапии и количество курсов последней на 25,2% у детей подгруппы 1.1.

У детей подгруппы 1.2, получавших только ТТ, отмечалась отрицательная динамика клинических синдромов в виде нарастания дыхательных нарушений и интоксикации, что привело к необходимости более длительной ИВЛ и более длительному пребыванию в отделении реанимации, тогда как в подгруппе 1.1 было отмечено достоверное ($p < 0,05$) сокращение длительности ИВЛ на 29,6%, а положительная динамика в целом позволила перейти от зондового кормления к грудному вскармливанию в более ранние сроки (на 3–4 дня раньше) с соответствующей более ранней стабильной прибавкой массы тела. Кроме того, применение виферона в ТТ новорожденных с СУВЖ приводило к достоверному ($p < 0,05$) уменьшению длительности пребывания в стационаре (на 3–5 дней), а также позволило 28% детей из данной подгруппы выписаться из родильного дома на 7–10-е сутки жизни, минуя второй этап выхаживания.

Диспансерное наблюдение за детьми клинических подгрупп в катамнезе, включающее УЗИ вилочковой железы через 3, 6 и 12 месяцев и оценку их цитокинового статуса, показало, что снижение степени увеличения ВЖ (табл. 2) приводит к нивелированию клинической симптоматики и позволяет детям к 6–12 месяцам жизни перейти из второй группы здоровья в первую, а детям из группы часто болеющих перейти в группу «условно» часто болеющих детей.

Исследование влияния сравниваемых видов терапии у детей 1-й клинической группы на показатели цитокинового статуса позволило выявить преимущества комплексной иммуномодулирующей терапии с вифероном в динамике наблюдения – через 14 дней, 3, 6, 12 месяцев (табл. 3). Так, если проведение изолированной ТТ не приводило к изменению показателей относительно исходных при оценке концентрации ИЛ1 β , ИФН α , а также ИЛ6, то при использовании в ТТ виферона лишь содержание в крови ИЛ6 находилось на уровне исходного, а

**Динамика изменения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных
с СУВЖ и ВУИ на фоне сравнимых видов терапии (M±m, p)**

Показатель	Традиционная терапия (подгруппа 1.2)					Традиционная терапия + виферон (подгруппа 1.1)				
	Исходн.	14 дн.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Исходн.	14 дн.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
ИЛ1β	1,79 ±0,17	1,29 ±0,07	2,32 ±0,23	2,31 ±0,26	1,82 ±0,15	1,79 ±0,17	4,01 ±0,32**	2,27 ±0,26	1,43 ±0,15#	1,04 ±0,03**
RaИЛ-1	289,49± 60,97	245,45± 11,24	127,23± 15,67*	99,53± 19,90*	134,12± 26,80*	289,49± 60,97	54,02± 1,53**	67,64± 3,47**	53,00± 1,36**	55,18± 1,84**
ИЛ-6	4,52± 0,48	5,09± 0,49	4,56± 0,60	3,53± 0,56	4,00± 0,32	4,52± 0,48	4,12± 0,32	4,07± 0,54	3,87± 0,28	4,00± 0,43
ИЛ-2	7,24± 0,95	3,88± 0,29*	3,80± 0,38*	3,16± 0,43*	2,97± 0,42*	7,24± 0,95	13,02± 1,45*	22,73± 1,80*	29,98± 0,39*	32,94± 0,20*
ИФН α	4,39± 0,33	4,04± 0,63	4,34± 0,33	4,38± 0,31	5,33± 0,55	4,39± 0,33	6,01± 1,00**	4,38± 0,69	4,56± 0,59	4,22± 0,62#
ИФН γ	63,28± 7,30	155,39± 19,40*	120,16± 15,60*	110,96± 14,70*	116,84± 14,90*	63,28± 7,30	84,66± 7,73**	62,60± 9,68#	60,47± 7,38#	68,52± 8,75#
ИЛ4	8,34± 2,24	3,39± 0,21*	3,94± 0,13*	3,50± 0,20*	3,78± 0,16*	8,34± 2,24	3,79± 0,20*	3,45± 0,17*	2,96± 0,17**	2,69± 0,16**

Примечание: * – достоверность отличий от исходного уровня (до лечения), # – достоверность различий в подгруппах.

динамика остальных параметров цитокинового статуса имела позитивный характер в виде восстановления баланса про- и противовоспалительных цитокинов за счет увеличения концентрации провоспалительных и снижения противовоспалительных цитокинов с самых ранних сроков наблюдения (через 14 дней) вплоть до конца мониторинга (12 месяцев).

Таким образом, полный комплекс клинко-лабораторного и иммунологического обследования детей с СУВЖ и ВУИ, получавших комплексную терапию, включавшую иммуномодулирующую, антибактериальную, противовирусную, респираторную, симптоматическую терапию, позволил обнаружить их достоверную клинко-иммунологическую эффективность, подтверждающуюся в динамике наблюдения (до 1 года) и является объективным обоснованием целесообразности включения в их комплексную терапию виферона.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ и ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России – проект №11-04-96533 р_юг_ц – «Особенности трансформации фенотипа и функциональных свойств нейтрофильных гранулоцитов при инфекционно-воспалительных и гнойно-септических заболеваниях у детей»

ЛИТЕРАТУРА

1. Адищева Н. Д. Клинико-иммунологические аспекты при синдроме тимомегалии / Н. Д. Адищева, Т. В. Матковская, И. В. Жилинская и соавт. // Аллергология и иммунология. – 2004. – С. 31.
2. Нестерова И. В. Препараты интерферона-альфа в клинической практике // Рос. аллерголог. журнал. – 2010. – № 2. – С. 43–52.
3. Нестерова И. В. Интерферон- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых / И. В. Нестерова, В. В. Малиновская, В. А. Тараканов и соавт. – М., 2004. – 160 с.
4. Никулин Л. А. Иммуномодулирующая терапия рекомбинантным интерфероном альфа-2b у детей с тимомегалией / Л. А. Никулин, М. Г. Кулагина, Д. А. Каюмова и соавт. // Педиатрическая фармакология: научно-практический журнал Союза педиатров России / Ред. Л. С. Намазова. – 2007. – № 4. – С. 26–29.
5. Сорокопыт З. В. Некоторые показатели состояния здоровья новорожденных детей с синдромом увеличенной вилочковой железы / З. В. Сорокопыт, Т. И. Мардас, М. А. Павловская // Мат. V Российского форума «Здоровье детей: профилактика социально значимых заболеваний». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 183–184.
6. Халматова В. Т. Иммунологическая реактивность и состояние активационных маркеров у детей с тимомегалией при острых бронхолегочных заболеваниях // Вестник врача общей практики. – 2005. – № 1. – С. 21–22.

Поступила 06.10.2011

Н. С. СКАРЖИНСКАЯ, А. И. ЧЕСНИКОВА, В. А. САФРОНЕНКО

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ В СТАДИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОМПЕНСАЦИИ

Кафедра внутренних болезней № 1

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Тел. (863) 222-04-25

Целью исследования явилась сравнительная оценка эффективности различных схем антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертензией (АГ) и первичным гипотиреозом (ГТ) в стадии медикаментозной компенсации.

Обследованы 73 пациента с АГ 1–2-й степени и первичным ГТ в стадии медикаментозной компенсации. Исходно и после 12 недель антигипертензивной терапии оценивали показатели клинического артериального давления (АД), суточного мониторирования АД (СМАД) и вариабельности ритма сердца (ВРС).

Через 12 недель наблюдения терапия, включавшая метопролол и рамиприл, оказывала более выраженное антигипертензивное действие. Применение данной комбинации сопровождалось не только значимой динамикой среднесуточных и максимальных значений систолического и диастолического АД, но и снижением параметров нагрузки давлением, а также благоприятным влиянием на вариабельность АД и сердечного ритма.

Комбинированная терапия метопрололом и рамиприлом является наиболее эффективной, безопасной и патогенетически обоснованной для лечения АГ у пациентов с первичным ГТ в стадии медикаментозной компенсации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, первичный гипотиреоз.

N. S. SKARZHINSKAYA, A. I. CHESNIKOVA, V. A. SAFRONENKO

**ESTIMATION OF EFFICIENCY OF VARIOUS SCHEMES OF HYPOTENSIVE THERAPY AT PATIENTS
WITH AN ARTERIAL HYPERTENSIA AND A PRIMARY HYPOTHYROIDISM IN A STAGE
OF MEDICAMENTOUS INDEMNIFICATION**