

Г.В. Долгов, В.С. Смирнов

**Т И М О Г Е Н  
В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Долгов Г.В., Смирнов В.С. Тимоген в акушерско-гинекологической практике.

В работе обобщены результаты применения тимогена при патологии беременности и гинекологических заболеваниях инфекционного и инфекционно-воспалительного генеза. Дана краткая характеристика пептидных тимомиметиков и место тимогена в этом классе пептидных иммуномодуляторов.

Предложены практические рекомендации по применению тимогена в акушерско-гинекологической клинике.

Монография предназначена в первую очередь для акушеров-гинекологов. Она будет полезна для семейных врачей, а также для клинических ординаторов и студентов старших курсов медицинских ВУ-Зов.

© Г.В. Долгов, В.С. Смирнов

## Оглавление

Введение.....	4
1. Иммуномодулирующие свойства тимогена.....	5
2. Применение тимогена при гестозах.....	8
3. Применение тимогена при анемии беременных.....	10
4. Применение тимогена при пиелонефритах беременных.....	13
5. Тимоген в комплексной терапии патологии послеродового периода.....	14
6. Применение тимогена у новорожденных.....	15
7. Тимоген в комплексной терапии воспалительных заболеваний матки и придатков.....	16
8. Профилактика тимогеном послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.....	17
Заключение.....	19
Литература.....	20

## Введение

Середина прошлого столетия ознаменовалась целым рядом фундаментальных открытий, среди которых одним из важнейших является установление роли пептидов в регуляции физиологических функций организма. Показано, что разнообразные свойства, присущие многим гормонам, зависят не от целостной молекулы белка, а сосредоточены в небольших по размерам олигопептидных цепях. В результате было сформулировано понятие регуляторных пептидов и установлены механизмы их действия. Было убедительно оказано, что эти пептиды, имеющие относительно небольшую длину и молекулярную массу, играют ведущую роль в регуляции большинства физиологических реакций организма и поддержании гомеостаза. Исследованиями И.П. Ашмарина и соавторов доказано, что эти соединения переносят от клетки к клетке определенную информацию, закодированную в виде аминокислотной последовательности.

Первыми были открыты нейропептиды, выделенные, как следует из самого их названия, из нервной системы. В дальнейшем регуляторные пептиды выделены из желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, селезенки, тимуса и других органов. Стало понятно, что система регуляторных пептидов распространена по всему организму. Это представление позволили сформулировать понятие об APUD-системе (англ.: Amine Precursor Uptake and Decarboxilation), нередко называемая еще как рассеянная нейроэндокринная система. Последний термин указывает на то, что эта система действует автономно и контролирует деятельность всех без исключения внутренних органов.

Формирование концепции пептидной регуляции биологических функций организма с самого начала сопровождалось попытками применить полученную информацию для разработки новых высокоэффективных лекарств на основе регуляторных пептидов. Само по себе это направление нельзя назвать особенно новым. Первые попытки применения экстрактов различных органов, которые, по существу, представляют собой смесь белков и олигопептидов предпринимались еще в 19 веке известным французским физиологом Броун-Секаром, предложившим в качестве средства против старости эмульсии из семенных желез собак и морских свинок. Позднее для этой же цели использовали вытяжки из семенников, яичников, селезенки, предстательной и щитовидной желез различных видов животных. По существу, это были первые попытки применить смеси регуляторных пептидов для целей биорегулирующей терапии или профилактики патологических состояний, к числу которых И.И. Мечников относит и преждевременную старость.

Исследования в области органотипических биопрепаратов были возобновлены в 70-х годах прошлого столетия В.Г. Морозовым и В.Х. Хавинсоном, разработавшими оригинальную технологию получения экстрактов органов путем кислотного гидролиза с последующим выделением ацетоном. Таким способом получены экстракты из тимуса, костного мозга, селезенки, коры и белого вещества головного мозга, эпифиза и др., состоящие из комплексов пептидов различной величины, причем олигопептидных состав такого комплекса может изменяться в широких пределах. Иначе говоря, каждый образец такого экстракта является уникальным. Новым этапом в этом направлении было создание лекарственных препаратов на основе монопептидов. Первыми в этом ряду явились препараты, изготовленные на основе тимозина (фрагмента гормона тимуса). В дальнейшем были зарегистрированы препараты семакс, представляющий собой фрагмент молекулы адренокортикотропного гормона, даларгин и дельтаран (фрагменты нейропептидов) и др. Перечисленные выше пептиды состоят из 5-10 аминокислотных остатков и в силу этого обладают достаточной специфичностью. Минимальные из исследованных пептидов состоят только из двух аминокислотных остатков. В результате многолетних исследований показано, что дипептиды, не обладая какой-то определенной специфичностью способны восстанавливать нарушения в системе иммунитета. Именно по этому эти средства были отнесены к классу тимомиметиков.

Одним из первых препаратов этого класса был тимоген – дипептид, состоящий из остатков глютаминовой кислоты и триптофана. Созданный в конце 80-х годов прошлого столетия, тимоген быстро завоевал широкую популярность среди клиницистов и больных. Накоплен большой опыт его применения в комплексной терапии различных заболеваний и травм. В предлагаемой вниманию читателя работе представлена общая информация о структуре иммунных нарушений при воспалительных заболеваниях герминативных органов у женщин, а также дана краткая характеристика иммунозависимой патологии гестационного периода. Изложены некоторые подходы к иммунокорригирующей терапии акушерско-гинекологической патологии.

В работе авторы стремились дать практические рекомендации, которые могли бы использовать врачи в повседневной практике. Насколько удачной оказалась эта попытка - тем практическим врачам, которым и адресована данная работа.

## 1. Иммуномодулирующие свойства тимогена

Пептидные биорегуляторы, влияющие на процессы роста и развития, широко распространены в тканях многоклеточного организма (Кузник и др., 1998). Уже на этапах формирования яйцеклетки они поступают в ее протоплазму. В ходе созревания яйцеклетки синтезируются эмбриональные индукторы, играющие важнейшую роль в начальных процессах органогенеза. В дальнейшем формирование тканей и органов находится под контролем гормонов, кининов, факторов роста, адгезивных молекул, которые также принимают участие в регуляции экспрессии генов и биосинтеза в специализированных клетках организма.

Логика развития пептидного направления иммуномодулирующей терапии предполагала выделение и химический синтез определенных олигопептидных молекул, обладающих тем же или сходным иммуномодулирующими свойствами, что и исходный экстракт, полученный из тимуса, костного мозга или селезенки. Первыми синтетическими олигопептидом является карнозин ( $\beta$ -Ala-His), открытый В.С. Гулевичем еще в 1900 году (Culevitsch, Amiradsibi, 1900). Это открытие в течение 50 лет оставалось не более чем любопытным фактом. И только в середине прошлого века С.Е. Севериным и соавторами было показано, что карнозин обладает широким спектром биологических активностей, среди которых главной является способность выполнять функции гидрофильного внутриклеточного антиоксиданта и защищать клеточные мембраны от губительного действия активных форм кислорода (Северин и др., 1963).

В 1966 году А. Голдштейн (Goldstein) и соавторы из полипептидного комплекса фактора тимуса - тимопозтина, выделили тимозин  $\alpha_1$ , состоящий из 28 аминокислотных остатков (Goldstein et al. 1966). В дальнейшем было установлено, что биологической активностью целой молекулы фактора тимуса обладает пентапептидный фрагмент молекулы (*Arg-Lys-Asp-Val-Tyr*), названный тимопентином (G. Goldstein et al., 1979). Из экстракта селезенки – спленина – был выделен другой пентапептид – спленопентин, отличающийся от тимопентина тем, что остаток аргинина в присутствии остатка глутаминовой кислоты (*Arg-Lys-Glu-Val-Tyr*). Сравнительные исследования показали, что указанное различие имеет принципиальное значение: тимопентин индуцирует дифференцировку Т-лимфоцитов, а спленопентин активирует дифференцировку В-лимфоцитов. В дальнейших исследованиях была изучена иммуномодулирующая активность тетрапептида (*Arg-Lys-Asp-Val*), полученного из тимопентина путем отщепления конечного остатка тирозина, а затем и трипептида (*Arg-Lys-Asp*). Было установлено, что эти укороченные олигопептиды обладают более выраженной иммуномодулирующей активностью, чем тимопентин.

Эти исследования убедительно показали, что биологические активности большой пептидной молекулы, состоящей из десятков аминокислотных остатков, могут быть воспроизведены короткими пептидными последовательностями, состоящими из 2-4 аминокислотных остатков. Эти короткие молекулы были названы тимомиметиками. Термин "тимомиметики" был введен в оборот Хадденом (J. Hadden, 1985), и относился к пуриновым иммуномодуляторам, содержащим инозин и гипоксантин. Эти вещества влияли на процессы пролиферации и дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов, а также стимулировали клеточный и гуморальный иммунный ответ. Иначе говоря, они проявляли активности, свойственные пептидным гормонам тимуса. В дальнейшем было установлено, что аналогичными свойствами обладают левамизол, изопринозин и, как уже было сказано выше, 2-4-членные пептидные цепочки. Все эти вещества были выделены в группу тимомиметиков. Первым из тимомиметиков, внедренных в медицинскую практику был препарат, состоящий из остатков глутаминовой кислоты и триптофана (*Glu-Trp*) (Яковлев и др., 1987). Препарат, изготовленный на основе этого дипептида был назван ТИМОГЕН.

Таблица

Влияние пептидов тимуса экспрессию CD2<sup>+</sup> – рецепторов на лимфоцитах in vitro (по: Яковлев и др., 1992).

Препарат	CD2 <sup>+</sup> , %	P
Контроли		
I	45,7±3,1	
II	19,3±1,2	
Тимостимулин	31,5±1,6	<0,05
Т-активин	34,2±2,7	<0,05
Тималин	34,7±2,8	<0,05
Тимунокс	31,0±3,3	<0,05
Тимозин альфа-1	37,4±3,0	<0,05
Тимопентин	33,6±2,9	<0,05
Тимоген	35,4±3,1	<0,05

Примечание. Контроль I – содержание CD2<sup>+</sup> - положительных клеток в интактной суспензии лимфоцитов, контроль II – тоже после инкубации лимфоцитов в растворе трипсина. Во всех случаях n=12.

В сущности, тимоген не является фрагментом гормона тимуса, если только выделенные к настоящему времени олигопептиды составляют в совокупности полную молекулу гормона. Возможно, что в

процессе выделения эта молекула распадается на несколько произвольных фрагментов, среди которых имеется и дипептид Glu-Trp. Вообще говоря, этот дипептид не редкость и встречается в пептидных цепях некоторых цитокинов, в частности, в молекуле фактора некроза опухоли и ряде других. По-видимому, указанный дипептид выполняет важную роль в реализации пептидного контекста. В пользу данного предположения говорят результаты сравнительного исследования тимогена и других тимических пептидов (табл.). Все сравнивавшиеся препараты практически в равной степени активировали экспрессию CD2<sup>+</sup>-рецептора на лимфоцитах *in vitro*.

Исследование иммуномодулирующих свойств тимогена показало высокое сродство дипептида с мембранными рецепторами тимоцитов. Показано, что специфическое связывание тимогена на тимоцитах мышей достигало 14359±464 участков связывания, а доля специфических участков составила 74±6% (Литвинов и др., 1992). Специфическое связывание тимогена на поверхности лимфоцитов позволяет объяснить его иммуномодулирующие эффекты. Показано, что введение глутамил-триптофана сопровождается достоверным увеличением активности 5'-эктонуклеотидазы, особенно в тимоцитах высокой плотности, состоящих преимущественно из малодифференцированных кортикальных клеток. Эти результаты свидетельствуют о том, что тимоген активирует процессы дифференцировки лимфоцитов в тимусе (Хавинсон и др., 1988). В работе И. В. Мирошниченко и соавторов (1997) было установлено, что инкубация предшественников Т-лимфоцитов с тимогеном сопровождается последующей сменой дифференцировочных рецепторов. При этом только тимоген и пептид TP-5 (*Arg-Lys-Asp-Val-Tyr*) индуцировали экспрессию маркера Thy-1 с одновременной утратой антигена SC-1, что трактуется как превращение предшественника Т-лимфоцита в зрелую Т-клетку. Одновременно эти же пептиды усиливали репопуляцию тимуса пре-Т-лимфоцитами. Наконец, тимоген обладает способностью стимулировать колониеобразующую активность клеток костного мозга в такой же степени, как и некоторые пептиды селезенки, например, *Arg-Lys-Glu-Val-Tyr* и *Arg-Lys-Glu-Val-Tyr-Arg*. Важно отметить, что доза тимогена, при которой наблюдается усиление процессов дифференцировки лимфоидных клеток и экспрессия рецепторов на лимфоцитах в 10 – 1000 раз меньше, чем природных препаратов вилочковой железы (Яковлев и др., 1988; Морозов, 1990). Тимоген оказался также эффективным индуктором веществ с тимозиноподобной активностью (Никольский и др., 1987).

Эти результаты подтверждают полифункциональность тимогена и правомерность отнесения его к тимомиметикам (Дранник и др., 1994; Морозов и др., 2000). Применение тимогена сопровождалось увеличением уровня цГМФ в лимфоцитах тимуса, селезенки и лимфатических узлов и снижением соотношения цАМФ/цГМФ. В клетках костного мозга, наблюдался обратный процесс – повышение уровня цАМФ и индекса цАМФ/цГМФ (Жуков, 1992). Комплексное исследование трех препаратов – тималина, тактивина и тимогена методами люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови, проточной импульсной цитофлуориметрии с применением разных флуоресцентных зондов и проточного клеточного электрофореза показало, что иммуномодуляторы индуцируют изменения в хроматине лимфоцитов, вызванные освобождением ДНК от связей с белком (Стукова и др., 1997). Данный процесс по существу представляет собой переход суперспиральной ДНК в более открытую, доступную для осуществления транскрипционных процессов конформацию (Смирнов и др., 1990). Одновременно с активацией процессов транскрипции повышался бактерицидный потенциал нейтрофилов крови, изменялся уровень электрофоретической подвижности клеток крови. Наблюдалось перераспределение лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов крови с образованием гетерогенных субпопуляций, обладающих различной функциональной активностью. Иначе говоря, применение тимогена, как и других коротких пептидов, сопровождается мобилизацией регуляторных и эффекторных механизмов адаптации организма к воздействию ксенобиотических факторов. Представленные результаты позволяют отнести тимоген к семейству полифункциональных биорегуляторов, выполняющих функцию стартового сигнала в пептидном регуляторном каскаде (Ашмарин, 1984; Новиков, Смирнов, 1995). Согласно концепции пептидного регуляторного каскада после экзогенного введения регуляторного пептида или его эндогенной секреции в ответ на какое-либо воздействие в организме происходит освобождение других пептидов, для которых исходный пептид служит индуктором (Ерошенко и др., 1991). При одностороннем действии индуктора и индуцируемых им регуляторных пептидов имеет место пролонгирование эффекта, выявляемого и тогда, когда индуктор окажется полностью разрушенным. Вторым моментом, объясняющим уникальность пептидов и широкий спектр наблюдаемых эффектов, является процессинг полипептидов, который обладает значительной гибкостью и позволяет в короткие сроки путем активации определенных пептидаз образовывать в нужном месте необходимое количество требуемых регуляторных пептидов. Причем короткие фрагменты, состоящие из 2 – 4 аминокислотных остатков и полностью лишённые гормональной активности, могут оказаться значительно более эффективными, чем исходные соединения. Эти представления позволяют понять способность тимогена одновременно индуцировать различные эффекты, направленность которых определяется видом клеток-мишеней и характером имеющихся повреждений. Отсюда становится понятен широкий спектр наблюдаемых фармакологических эффектов и вся условность отнесения тимогена к семейству иммуномодуляторов. По существу препарат является биорегулятором широкого спектра действия.

Биологическое действие тимогена реализуется главным образом на уровне предшественников Т-клеток. Эффекты препарата на клеточном уровне включают в себя специфическое связывание с мембра-

ной лимфоцита, активацию систем вторичных посредников и регуляцию функционального состояния лимфоидных клеток через сАМР-зависимые протеинкиназы.

Препарат усиливает экспрессию маркерных рецепторов (Thy-1) на лимфоцитах, ускоряет процессы дифференцировки субпопуляций лимфоидных клеток, модулирует количество Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4 и CD8), а также их соотношение.

Тимоген специфически связывается с тимоцитами, активизирует аденилатциклазу и повышает внутриклеточную концентрацию сАМР. Препарат повышает базальную протеинкиназную активность, а также активность сАМР-зависимых протеинкиназ в лимфоцитах тимуса и селезенки на ранних стадиях активации.

Применение иммуномодуляторов в акушерстве и гинекологии является одним из сложных вопросов медицины. Это связано, прежде всего, с особенностями организма женщины, а также с тем обстоятельством, что воздействие на организм матери неизбежно отражается на состоянии плода. В истории медицины имеется немало информации о том, как медикаментозные воздействия на организм матери фатальным образом отражаются на организме плода. Достаточно вспомнить историю с применением талидомида: у женщин, принимавших этот препарат, рождались дети с тяжелейшими уродствами. Не случайно при регистрации лекарственных препаратов обязательным является исследование на тератогенность и эмбриотоксичность. Но даже и при отсутствии у препарата указанных свойств, внедрение его в акушерско-гинекологическую практику производится постепенно с соблюдением всех мер предосторожности.

Тимоген в этом смысле относится к числу лекарственных средств, прошедших всестороннее испытание на безопасность, эмбриотоксичность и тератогенность уже в процессе его государственной регистрации. Накотпленный в течение 15-ти лет опыт клинического применения тимогена подтвердил первоначальные выводы. В настоящее время препарат в качестве иммуномодулирующего средства включен в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) и широко применяется при лечении иммунодефицитных состояний различного генеза. К числу распространенных патологических процессов, сопровождающихся разнообразными нарушениями в системе иммунитета, относятся осложнения беременности и гинекологические заболевания инфекционного и инфекционно-воспалительного генеза.

## 2. Применение тимогена при гестозах

Гестозы встречаются у 17-18% беременных. Ведущим механизмом в патогенезе гестоза являются сосудистые расстройства, характеризующиеся нарушениями гемодинамики, микроциркуляции, сосудистой проницаемости, приводящие к гипоксии органов и тканей и развитию метаболического ацидоза. Непременным спутником гипоксии является активация свободнорадикального окисления. На фоне преэклампсии, как правило, наблюдается угнетение антиоксидантных свойств плазмы, снижение концентрации трансферрина и вполне закономерное увеличение концентрации малонового диальдегида и церулоплазмина (*Aksoy, et al., 2003*). Хронические нарушения маточно-плацентарного кровообращения, повреждения эндотелия способствуют повышению проницаемости сосудов и их чувствительности к vasoактивным веществам, потере их тромборезистентности и как следствие развитию хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (*Nakabayashi et al., 1999*).

Иммунологическая теория рассматривает гестоз, как сложный патологический процесс, в развитии которого имеют значение антигены HLA-системы: D17, D7, G\*0104, а также комплекс нейрогуморальных факторов (*Carreiras et al., 2002*). Предполагается, что пусковым фактором развития патологического процесса может быть сочетание HLA-гомозиготности, дефекта в рецессивном гене иммунного ответа с фенотипической недостаточностью иммунорегуляторных процессов. В результате формируется структурно-функциональная недостаточность системы иммунитета, проявляющаяся снижением содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций, несущих основные дифференцировочные рецепторы: CD2, CD3, CD4, CD8, а также В-лимфоцитов с фенотипом CD19<sup>+</sup> (*Mahmoud et al., 2003*). Интересно отметить, что на фоне снижения экспрессии CD3- и CD25-рецепторов в общей популяции Т-клеток, количество лимфоцитов с фенотипом CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>NK-клеток больше, чем у женщин с нормально протекающей беременностью. Параллельно с количественными изменениями субпопуляций лимфоцитов отмечено увеличение экспрессии рецепторов ИЛ-2 преимущественно на CD8<sup>+</sup>-лимфоцитах, в то время как рецептор интерферона- $\gamma$  экспрессировался преимущественно на NK-клетках. Экспрессия ИЛ-10 рецептора была достоверно ниже у беременных с явлениями преэклампсии, по сравнению с контролем. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что функциональным компонентом вторичного иммунодефицитного состояния при гестозе является нарушение соотношения Th1/Th2 в сторону Th1-зависимого звена иммунитета (*Darmochwal-Kolarz et al., 2002*). У больных с гестозом, по сравнению со здоровыми беременными женщинами, уменьшен уровень IgG, но увеличена концентрация IgA и IgM (*Воронин и др., 1991; Houwert-de Jong et al., 1985*). В системе неспецифической резистентности выявлены изменения функциональной активности фагоцитов, причем глубина этих изменений зависела от тяжести гестоза (*Газиева, 2004*). Показана, в частности, активация свободнорадикальных процессов параллельно с нарастанием тяжести гестоза. Одновременно отмечалось снижение процента клеток, способных к фагоцитозу,

которое не компенсировалось увеличением их поглотительной способности. Таким образом, для гестоза характерна некая диссоциация функциональной способности фагоцитов: активация свободнорадикальных процессов вопреки ожидаемому сопровождалась глубокими нарушениями процессов фагоцитоза и переваривания в нейтрофилах периферической крови. Максимальной выраженности эти нарушения достигают при тяжелых формах гестозов.

Учитывая, что иммунные нарушения в патогенезе поздних токсикозов играют весьма существенную роль, применение тимогена в этих условиях является абсолютно оправданным, особенно, если учесть наличие у тимогена антиоксидантных свойств (*Опарина и др., 2002*). В качестве примера приведем протокол одного из исследований, описанных В.Х.Хавинсоном и соавторами (*1991*). Тимоген применяли у 29 беременных в возрасте от 19 до 35 лет с поздним токсикозом. По клиническому течению больные были разделены на две группы: 1-я группа – 17 женщин с отеками беременных, 2-я группа – 12 женщин с нефропатией нервной степени. Препарат назначали по 100 мкг ежедневно интраназально в течение 5 дней. В 89,7% случаев наблюдался положительный клинический эффект сразу же по окончании курса лечения, что проявлялось в исчезновении субъективных симптомов, локальных и скрытых отеков, снижении артериального давления, нормализации показателей клинического анализа крови и мочи, частоты сердцебиения плода и его двигательной активности. Положительная динамика клинических показателей коррелировала с нормализацией иммунного статуса.

До родоразрешения наблюдали 25 женщин, из них роды срочные наступили у 21 женщины, роды запоздалые – у 2-х, роды преждевременные – у 2-х. Средняя масса тела новорожденных составила  $3466,7 \pm 119,4$  г. В процессе наблюдения за ними в течение послеродового периода патологических отклонений не выявлено. Побочных эффектов и осложнений на фоне применения тимогена не отмечено.

В другом исследовании тимоген применяли у 63 больных с токсикозами I и II половины беременности. Препарат назначали по 100 мкг внутримышечно один раз в день в течение 5 дней в комплексе с общепринятым при токсикозах лечением. В половине случаев тимоген назначался одновременно с началом комплексной терапии, в остальных случаях – на фоне уже проводимого лечения, на разных сроках от начала курса. Положительный клинический эффект наблюдался с 5-6 дня от начала приема тимогена: снижалось артериальное давление, исчезали или уменьшались отеки, происходила нормализация показателей клинического анализа крови и мочи, улучшалось общее состояние беременных.

Одновременно отмечалась нормализация иммунологических показателей, происходило восстановление исходно сниженных параметров клеточного и гуморального иммунитета, повышалась функциональная активность лимфоцитов. Тимоген оказывал стимулирующее влияние на фагоцитоз, снижал количество циркулирующих иммунных комплексов, повышал концентрацию IgM и IgA. В большинстве случаев роды протекали без патологии. Суммарный клинический эффект составил 89% от общего числа наблюдений.

Клинико-иммунологическое изучение применения тимогена, проведенное нами у беременных с легкими формами позднего токсикоза, показало его высокую эффективность (*Окунев и др., 1992*). Под наблюдением находились 92 пациентки в возрасте от 19 до 35 лет, беременность у которых осложнилась гестозом. Обследованные были разделены на две группы: 1-я группа - беременные с отеками (44 пациентки), 2-я группа – беременные с нефропатией I степени (29 пациенток). Для сравнения исследовалась контрольная группа женщин (3-я группа) с физиологическим течением беременности (19 женщин).

Тимоген назначался интраназально по 100 мг в течение 3-5 дней на фоне диеты, витаминотерапии. В 89,7 % случаях положительный клинический эффект наблюдался сразу по окончании курса терапии. Он заключался в исчезновении локальных и скрытых отеков, нормализации артериального давления, показателей клинического анализа крови и мочи. Кроме того, наблюдалось улучшение сердечной деятельности плода и его двигательной активности. Длительность клинического эффекта от назначения препарата составила 4-5 недель.

До родоразрешения наблюдали 34 женщины, из них срочные роды наступили у 30 женщин, запоздалые - у 2-х и преждевременные - также у 2-х пациенток. Средняя масса новорожденных составила  $3466,8 \pm 0,1$  г.

Резюмируя представленные сведения, подчеркнем, что тимоген при гестозах назначают внутримышечно или интраназально по 100 мкг в сутки на протяжении 6-10 дней с момента установления диагноза в зависимости от тяжести процесса. Одновременно проводятся также мероприятия по борьбе с гипоксией и гипотрофией плода и инфузионная терапия комплексными препаратами с целью устранения нарушений гемодинамики, расстройств микроциркуляции, нормализации реологических показателей крови.

В результате применения тимогена в составе комплексной терапии у 65-70% беременных уже со 2-3 дня после начала лечения наблюдается снижение артериального давления, исчезают или уменьшаются отеки и протеинурия. Положительный клинический эффект подтверждается нормализацией показателей иммунитета и гомеостаза. Так, на фоне применения тимогена отмечено усиление переваривающей способности нейтрофилов, достоверно уменьшалась концентрация малонового диальдегида, а также восстанавливалось соотношение  $CD4^+/CD8^+$ , преимущественно за счет снижения экспрессии CD8-рецептора. Одновременно отмечалось снижение количества В-лимфоцитов. В большинстве случаев у беременных, получавших тимоген, роды протекали без осложнений, не отмечалось случаев повышения

артериального давления, что позволило даже при токсикозах тяжелой степени не применять методов оперативного родоразрешения. Состояние новорожденных, оцениваемое по шкале Апгар, варьировало в пределах 6-8 баллов.

К сожалению, в 28-32% случаев эффект от комплексной терапии с применением иммуномодуляторов имеет кратковременный характер. Особенно часто эта ситуация наблюдается у беременных с тяжелыми гестозами. В этом случае, при отсутствии эффекта от дополнительных мероприятий показано досрочное родоразрешение. Полное отсутствие эффекта от проводимой терапии наблюдается не более чем в 3% случаев.

### 3. Применение тимогена при анемии беременных

Анемия является наиболее частой патологией у беременных, определяющей развитие многих осложнений гестационного периода. По происхождению принято различать:

- анемии, обусловленные недостаточной продукцией эритроцитов вследствие дефицита гемопoэтических факторов, неэффективности эритропoэза или угнетения костномозговой функции;
- гемолитические анемии, обусловленные повышенным распадом эритроцитов;
- анемии, развившиеся вследствие кровотечения.

Патогенетически принято различать:

- железодефицитные анемии;
- анемии, связанные с перераспределением железа;
- анемии, связанные с нарушением синтеза гема;
- В<sub>12</sub> - и фолиеводефицитные анемии;
- гемолитические анемии;
- апластические анемии

Железодефицитные анемии в той или иной степени выраженности наблюдаются почти у 90% беременных. Основной причиной развития является снижение содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо. Отношения между железодефицитной анемией и гестацией носят взаимно отягчающий характер. Беременность сама по себе предполагает возникновение железодефицитного состояния, поскольку является одной из важнейших причин повышенного потребления железа, необходимого для развития плаценты и плода. Чаще всего дефицит железа у беременных не является состоянием, требующим фармакологического вмешательства; достаточно бывает введения препаратов железа. И только в случае развития тяжелых форм железодефицитной анемии и присоединения иммунодефицитного состояния, когда возникает риск гнойно-септических осложнений, в послеродовом периоде целесообразно назначать тимоген в виде парентеральных введений или интраназальных инстилляций в дозе 100 мкг в сутки в течение 3-5 дней. Особого внимания заслуживают родильницы с железо-дефицитной анемией, родоразрешенные оперативным путем – кесаревым сечением. С целью снижения послеоперационных осложнений целесообразно вводить тимоген 100 мкг внутримышечно сразу после операции и затем продолжать его введение путем интраназальных инстилляций в течение 5 суток. После введения тимогена содержание ретикулоцитов у женщин с анемиями беременных увеличивалось в 2,7-3,1 раза, тогда как при использовании препаратов железа, витаминов и гепарина - только в 1,5 раза (*Хавинсон и др., 1991*)

Гиперхромная анемия, причина которой – недостаточность фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, довольно часто осложняет течение беременности. Известно, что в период беременности и лактации потребность женщины в витамине В<sub>12</sub> и фолиевой кислоте повышается в несколько раз, достигая 5-10 γ в день (вместо 2-3 γ в день в обычных условиях) для витамина В<sub>12</sub> и 5 мг (вместо 2 мг) для фолиевой кислоты. На фоне беременности содержание витамина В<sub>12</sub> прогрессивно снижается, сохраняясь, однако, в пределах нормальных колебаний. Высокая проходимость витамина В<sub>12</sub>, и фолиевой кислоты через плацентарный барьер обеспечивает плод достаточным количеством витаминов кроветворения. Физиологический дефицит фолиевой кислоты, наблюдающийся в процессе беременности, не требует фармакологического вмешательства. Вместе с тем, в случае углубления этого процесса до патологического уровня развивается мегалобластическая анемия, проявляющаяся повышением цветового показателя, макроцитозом, нормобластозом, тромбоцитопенией, лейкопенией с гиперсегментацией нейтрофилов и рядов других изменений.

Дефицит фолиевой кислоты не только приводит к формированию мегалобластической анемии, но является причиной развития патологии беременности, в том числе самопроизвольных выкидышей, аномалий развития плода, гестозов, преждевременных родов, патологии плаценты (*Шапошник, Рыбалова, 2002*). Дефицит фолиевой кислоты после родов восполняется в течение 5-6 мес. и не требует какого-либо фармакологического вмешательства кроме приема препаратов фолиевой кислоты. Тимоген при мегалобластной анемии не назначается.

Не показан тимоген и при гемолитических анемиях, при которых чаще всего назначают кортикостероиды, переливание отмытой эритроцитарной массы, а также средства профилактики тромботических осложнений.

Весьма эффективным может быть назначение тимогена при различных формах гипопластических анемий, развивающихся вследствие интоксикаций и ятрогений, воздействия ионизирующих излу-



чений, экстремальных экологических факторов. Так, например, обследование беременных женщин проживающих в зоне аральской экологической катастрофы показало, что более 80% из них страдают анемиями, среди которых гипопластические процессы занимают ведущее место (Смирнов, 1992). Наиболее характерными признаками гипопластической анемии являются эритропения, ретикулоцито- и тромбоцитопения. Характерная для этого вида анемии лейкоцитопения проявляется нейтропенией с относительным лимфоцитозом.

Лечение гипо- и апластической анемий зависит прежде всего от глубины депрессии кроветворения. При апластических процессах оптимальным является трансплантация костного мозга, проводимая по жизненным показаниям (Doney et al., 1985). При лечении гипопластических состояний комплексная антианемическая терапия в сочетании с тимогеном приводила к быстрому и стабильному восстановлению показателей эритрона, главным образом за счет активации его регенераторного потенциала.

Под действием препаратов уменьшились явления иммунологической недостаточности и проявления хронического ДВС-синдрома. После применения тимогена нормализовалось содержание острофазовых белков, в первую очередь трансферрина и церулоплазмينا, восстанавливался до нормы уровень ИЛ-1, повышались фагоцитарная активность лейкоцитов и концентрация С3-компонента комплемента. Гестационный период протекал более физиологично и заканчивался, как правило, нормальными родами. Установлено, что применение тимогена особенно эффективно при профилактике анемий у беременных, имеющих HLA антигены В5, В7, В27 идентичности супругов по одному, двум и трем антигенам (Белокриницкая, Кузник, 1993, Белокриницкая и др., 1995).

После проведения экспериментальных исследований Т.Е. Белокриницкой и соавт. (1992; 1993; 1995) для лечения анемии беременных в комплексе с общепринятыми терапевтическими средствами были применены тималин и тимоген. Препараты вводились в общепринятой дозировке на протяжении 5-7 дней. Комплексная антианемическая терапия в сочетании с иммуномодуляторами приводила к быстрому и стабильному восстановлению показателей эритрона, главным образом за счет активации его регенераторного потенциала. На фоне введения тималина и тимогена содержание ретикулоцитов у женщин с анемиями беременных увеличивалось в 2,7-3,1 раза, тогда как при использовании препаратов железа, витаминов и гепарина - только в 1,5 раза. Под действием препаратов восстанавливались показатели клеточного и гуморального иммунитета, повышались фагоцитарная активность лейкоцитов и концентрация С3-компонента комплемента, нормализовалось содержание острофазовых белков, и уменьшались проявления ДВС-синдрома. По мнению авторов, представленные данные свидетельствуют не только о высокой эффективности иммуностропных препаратов в коррекции нарушений системы эритрона, но и о важной роли иммунной системы в этиологии и патогенезе гестационных железодефицитных анемий.

Применение иммуномодуляторов показано также для профилактики железодефицитной анемии беременных у женщин, носителей HLA антигенов В5, В7, В27 и особенно идентичности супругов по одному, двум и трем антигенам. Введение таким женщинам тимогена по 100 мкг курсами, продолжительность 5 дней под контролем результатов клинического анализа крови до 36-й недели беременности в значительной степени предотвращало развитие указанной патологии.

#### 4. Применение тимогена при пиелонефрите беременных

Среди экстрагенитальных заболеваний, осложняющих течение беременности, патология почек по частоте уступает только сердечно-сосудистым заболеваниям. Пиелонефрит беременных встречается в 10-15 % случаев (Энкин и др., 1999; Айламазьян, 2003; Цвелев и др., 2003).

Гестационный пиелонефрит чаще всего проявляется на 22-28-й неделе беременности. Предрасполагающими факторами для развития заболевания являются нарушения уродинамики, обусловленные топографо-анатомическими взаимоотношениями между мочеточниками (их сдавлением и расширением) и маткой, изменениями гормонального и иммунного статуса. Пиелонефрит беременных, как правило, сочетается с железодефицитной гестационной анемией. В 40% случаев при гестационном пиелонефрите развивается поздний гестоз, а частота невынашивания беременности варьирует в пределах от 20% до 30 %.

Как и любая другая бактериальная инфекция, пиелонефрит сопровождается более или менее выраженными изменениями активности иммунной системы. Показано в частности, что острый пиелонефрит эшерихиозной этиологии у беременных сопровождается снижением титров антител к *E. coli* и содержания ИЛ6 в сыворотке и моче (Pettersson et al., 1994). Нарушения микробиоценоза, урогенитального тракта, неизбежно развивающиеся при хроническом пиелонефрите, сопровождается дисфункцией местного иммунитета, в виде снижения содержания сывороточного и секреторного IgA на фоне увеличения концентрации IgG и IgM. Одновременно наблюдается активация вагинального интерферона (Сидорова и др., 2003). Существенно важно выявленное при пиелонефритах беременных увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, в среднем в 2-5 раз относительно среднестатистической нормы для физиологической беременности, а повышение содержания молекул средней массы в 1,5-2,0 раза относительно физиологической нормы (Нишанова, Султанов, 2004).

Тимоген в комплексной терапии хронического пиелонефрита у беременных применяли в виде ежедневных внутримышечных инъекций по 100 мкг в течение 5 дней. Под наблюдением находилось 20

беременных, страдавших пиелонефритом не менее 5 лет. Контрольную группу составили 15 пациенток с аналогичным диагнозом, получавших традиционную терапию, без применения иммуномодуляторов. Возраст женщин колебался от 16 до 38 лет, срок беременности варьировал от 14 до 38 недель. В обеих группах преобладали первобеременные, у 13 повторнобеременных женщин был отягощенный акушерский анамнез. В группе, где применялся тимоген, беременность протекала с токсикозом в 7 случаях, у 13 женщин наблюдалась внутриутробная гипоксия плода, у 9 – гипоксия и гипотрофия, у 10 – угроза прерывания беременности, у некоторых женщин течение пиелонефрита осложнялось анемией.

На 3-4 сутки после применения тимогена отмечалось улучшение состояния больных, снижалась температура, обнаруживались позитивные изменения в анализе мочи (снижение числа лейкоцитов, микрофлоры и т.д.). В крови возрастало количество гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов. Исход беременности и родов оказался следующим: 13 пациенток выписано с прогрессирующей беременностью; роды протекали без осложнений, все женщины были выписаны домой с детьми, лишь только у одной пациентки беременность прервалась самопроизвольно на сроке 26-27 недель (привычное невынашивание, возрастная первородящая). У беременных, получавших традиционную терапию, роды разрешились следующим образом: 2-е преждевременных родов – дети погибли (один – внутриутробно, другой – через сутки), одна беременность закончилась кесаревым сечением (ребенок умер).

Наилучший эффект был получен при совместном применении тимоимитетиков и малых доз гепарина (по 5000 ЕД 2 раза в день подкожно на протяжении 5–7-е сут). В этом случае не только нормализовалась иммунограмма, но и быстро улучшались показатели коагулограммы. У больных, получавших комбинированную терапию, на 2-е сутки исчезали симптомы интоксикации, и нормализовалась температура тела, на 3–4-е сутки наступала санация мочи, быстрее приходили к норме показатели крови. Значительно (в среднем на 11 сут по сравнению с контрольной группой и на четверо сут – с больными, которым применяли тималин) сокращались сроки пребывания женщин в стационаре.

Таким образом, применение тимогена позволяет улучшить показатели вынашивания у беременных, страдающих пиелонефритом.

## 5. Тимоген в комплексной терапии патологии послеродового периода

В последнее десятилетие во всем мире отмечают рост послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний. Частота их варьирует в связи с отсутствием унифицированных критериев и колеблется в пределах от 5% до 10% (*Айламазян, 2003; Цвелев и др., 2003*). От септических акушерских осложнений во всем мире ежегодно гибнет около 150 тысяч женщин. Септические осложнения в послеродовом периоде как причина материнской смертности, продолжают держать печальное лидерство, занимая 1–2-е места и разделяя их с акушерскими кровотечениями.

Основной причиной послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний является увеличение удельного веса беременных и родильниц с тяжелой экстрагенитальной патологией и индуцированной беременностью, сопровождающимися снижением иммунологической реактивности организма. Осложнения послеродового периода могут быть следствием изменения характера микрофлоры в связи с широким и не всегда достаточно обоснованным применением антибиотиков широкого спектра действия.

К концу беременности в организме женщины отмечают существенное изменение содержания в сыворотке крови циркулирующих иммуноглобулинов (G, A, M), снижение абсолютного количества T- и B- лимфоцитов (вторичный физиологический иммунодефицит). На этом фоне экосистема влагалища становится весьма уязвимой, следствием чего является развитие бактериального вагиноза, вызванного усиленным ростом преимущественно облигатно-анаэробных бактерий. Бактериальный вагиноз у беременных составляет в среднем 14-20% (*Кира Е.Ф., 2001; Симчера И.А., 1999*). У 60% родильниц с послеоперационным эндометритом выделены одни и те же микроорганизмы из влагалища и из полости матки. При бактериальном вагинозе у беременных в несколько раз повышен риск развития раневой инфекции.

В родах возникают дополнительные факторы, способствующие развитию послеродовых инфекционных заболеваний. Прежде всего, с отхождением слизистой пробки, являющейся механическим и иммунологическим препятствием (секреторный IgA) для микроорганизмов, теряется один из физиологических противоиных барьеров женского полового тракта. Излитие околоплодных вод вызывает повышение pH (снижение кислотности) влагалищного содержимого, на фоне полного отсутствия секреторного IgA. Причина этого явления — механическое удаление белковосодержащих субстратов с поверхности слизистых оболочек родовых путей, резко снижающее местную секреторную защиту. Установлено, что через 6 часов после излития околоплодных вод практически не остается ни одного противоиного барьера женского полового тракта, а степень обсемененности и характер микрофлоры зависят от длительности безводного промежутка.

Клиническим проявлением восходящего инфекционного процесса в родах является хориоамнионит. Хориоамнионит, уже при 12-часовом безводном промежутке развивается у 50% рожениц, а спустя 24 часа частота его приближается к 100%. Приблизительно у 20% родильниц, перенесших хориоамнионит в родах, развивается послеродовый эндометрит и другие формы пуперальных заболеваний. Предрасполагают к развитию послеродовых инфекционных осложнений также акушерские операции, родовой травматизм и кровотечения.

В настоящее время в этиологии послеродовых инфекционных заболеваний ведущую роль играют микробные ассоциации (более 80%), обладающие в совокупности большей патогенностью, чем монокультуры (Цвелев и др., 1995; Кира, 1995; 2001; Симчера, 1999). Так, неспорообразующие анаэробные бактерии в ассоциации с аэробными видами обуславливают развитие наиболее тяжелых форм послеродового эндометрита.

Т.Е. Белокриницкой и Ю.А. Витковским (1996) установлено, что у родильниц при возникновении гнойно-воспалительных заболеваний в первые 3 суток снижается количество CD3<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>-лимфоцитов, уменьшается соотношение CD4/CD8 за счет преобладания супрессорно-цитотоксических клеток CD8<sup>+</sup>. Одновременно с этим у больных женщин повышается содержание цитокинов – ИЛ-1α и особенно ИЛ-8, в меньшей степени - ИЛ-1β и ФНО-α. Кроме того, происходит снижение фагоцитарной, секреторной и медиаторной функций нейтрофильных гранулоцитов.

Применение тимогена по 100 мкг парентерально ежедневно в течение 5-10 дней в комплексной терапии родильниц с гнойно-воспалительными заболеваниями показало их высокую клинико-иммунологическую эффективность. Введение препарата родильницам с гнойно-воспалительными заболеваниями, а также женщинам, группы риска, в большей степени, чем декарис, пентоксил, метилурацил, способствовало восстановлению иммунных показателей и функциональной активности нейтрофилов, что в свою очередь улучшало клиническое течение заболевания, приводило к уменьшению частоты развития их генерализованных форм, сокращению сроков лечения и снижению количества оперативных вмешательств.

## 6. Применение тимогена у новорожденных

Дети, родившиеся от матерей, получавших тимоген, реже страдали гипоксией в родах и асфиксией при рождении и соответственно имели более высокую оценку по шкале Апгар (Белокриницкая, Кузник, 1993). В неонатальном периоде у таких детей реже развивались синдром дыхательных расстройств, нарушения гемо-и ликвородинамики, патологическая убыль массы тела, инфекционно-воспалительные заболевания и анемия. В физическом развитии они несколько опережали своих сверстников. Эти данные факты хорошо согласуются с имеющимися данными о том, что тимоген является эффективным средством профилактики гипотрофий (Садовников, 1995; Хмельницкий и др. 1991).

Нарушения гестационного периода влияют на иммунную реактивность детей. Для них характерно наличие разнообразных нарушений клеточного и гуморального иммунитета. В первые недели жизни у этих детей наиболее часто отмечается снижение экспрессии CD20- и CD16-рецепторов лимфоцитов, снижено абсолютное количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Со стороны гуморального звена изменения проявляются гипо-IgA и гипо-IgG на фоне повышения содержания IgM. Изменения в системе неспецифической защиты проявляются снижением показателей спонтанного и стимулированного НСТ-теста. Содержание лизосомальных катионных белков может оставаться в пределах возрастной статистической нормы или несколько ниже. На этом фоне чаще всего развиваются острые респираторные вирусные и герпетическая инфекции. Нередкой находкой является стафилококковая инфекция, возбудитель которого резистентен к большому числу антибиотиков.

Клинически у этих детей наблюдали частые повторные ОРВИ, рецидивирующий герпес. Стафилококковая инфекция проявлялась полиморфным течением, варьировавшим от дизбактериоза до сепсиса. Важно подчеркнуть, что большинство этих заболеваний характеризуется склонностью к рецидивирующему течению и трудно поддается традиционной терапии.

Целью применения тимогена в раннем постнатальном периоде являлась профилактика инфекционных и гнойно-септических заболеваний, обусловленных неблагоприятным течением беременности, осложнениями при родах и др. (Долгов Г.В. и др., 1991). Тимоген назначали интраназально по 100 мкг в течение 3-5 дней. Показаниями для назначения были гипотрофия плода, гипоксия в родах, его незрелость, а также длительный безводный период, аномалии родовой деятельности и тяжелые формы гестоза у матери. Кроме того, показанием для применения тимогена служили результаты выделения возбудителей ОРВИ из крови или носового эпителия, наличие стафило-кокковой бактериемии, повышением титров специфических антител к вирусу гриппа, энтеровирусам группы Коксаки, адено- и риновирусам.

После применения тимогена у 1543 новорождённых основной группы наблюдалось достоверное меньшее число осложнений (на 30%), по отношению к 2012 новорождённым контрольной группы. Курсовое применение тимогена способствовало достоверному снижению частоты ОРВИ. На фоне иммуномодулирующей терапии наблюдалось повышение чувствительности стафилококков к антибиотикам, что позволило существенно повысить эффективность противoinфекционной терапии. Так, в основной группе, в отличие от контрольной, не было выявлено ни одного случая развития сепсиса. При катamnестическом наблюдении у 67% детей отмечали полное выздоровление, в 19% случаев потребовалось проведение повторных курсов иммуномодулирующей терапии, как правило, не более 3-х. В 9% случаев даже после повторных курсов тимогена сохранялась повышенная восприимчивость к возбудителям ОРВИ. У 5% детей отчетливого эффекта даже после 5 курсов иммунокоррекции не наблюдалось. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что и у этих детей постнатальная патология, по крайней мере, не прогрессировала, а именно такая динамика была характерна для детей с торпидным течением заболеваний, получавших традиционное лечение без иммуномодуляторов.

Таким образом, тимоген является эффективным средством лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, обусловленных неблагоприятными изменениями в неонатальном периоде.

### **7. Тимоген в комплексной терапии воспалительных заболеваний матки и придатков**

Воспалительные заболевания матки и придатков являются ведущей патологией женской половой сферы. Клинико-иммунологическое обследование женщин с воспалительными заболеваниями матки и придатков, выявило общие закономерности изменений показателей иммунной системы при остром метроэндометрите, хроническом сальпингоофорите, гнойных тубоовариальных образованиях и пельвиоперитоните (Дячук, 1992). Они выражались в достоверном снижении абсолютного количества лимфоцитов и Т- и В лимфоцитов. В 82,5% случаев выявлено снижение абсолютного количества и в 92,6% уменьшение функциональной активности субпопуляций Т-клеток, определяющих направление и силу иммунного ответа. Глубина и диапазон количественных и функциональных нарушений в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, коррелировали с тяжестью патологического процесса, состоянием больных, со степенью деструктивных изменений во внутренних половых органах.

Отмеченные изменения в совокупности образуют вторичное иммунодефицитное состояние, требующее соответствующей иммунокоррекции. Естественно, что иммуномодулятор следует применять в комплексе с этиотропными и противовоспалительными средствами. Предложенная нами схема иммунокорректирующей терапии предполагает парентеральное введение тимогена в дозе 100 мкг ежедневно в течение 5 – 7 дней. В тяжелых случаях продолжительность курса может быть увеличена до 10 дней, в этом случае весьма желательно в процессе лечения контролировать состояние иммунной системы.

Клинико-иммунологическая эффективность тимогена при включении его в комплексную терапию больных при воспалительных заболеваниях матки и придатков, выражалось в восстановлении количественных и качественных показателей иммунитета в 94,7% случаев. В контрольной группе уровень показателей специфического иммунитета и неспецифической резистентности в результате лечения восстановился только у 32,8% больных. В результате комплексной терапии, включающей тимоген, у больных достоверно раньше, чем в контрольной группе, нормализовалась температура тела, исчезали болевой синдром и симптомы общей интоксикации, что позволило сократить койко-день в среднем на 3 дня.

### **8. Профилактика тимогеном послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений**

За последние годы частота послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у гинекологических больных не только остается достаточно высокой, но и растет, составляя от 7 до 29,8%, а при некоторых видах оперативных вмешательств достигает 40% (Цвелев и др., 1992). Изменился характер течения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с преобладанием плохо поддающихся терапии стертых и тяжелых форм, вызванных неклостридиальными анаэробами.

Именно поэтому, за последние годы точка зрения на проблему профилактики и лечения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений существенно изменилась. Все чаще большинство специалистов переносит акцент с чисто хирургических проблем на вопросы предоперационной подготовки и проведения активных реабилитационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде, направленных на повышение естественной защиты и иммунологической реактивности организма.

Нами проведен сравнительный комплексный анализ клинических, иммунологических и биохимических показателей у 701 женщины, находившейся на стационарном лечении в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии с 1988 по 1998 годы (Долгов, 1998).

Все пациентки оперированы в плановом порядке. В 1-ю группу вошли 334 женщины с неосложненным течением послеоперационного периода. 2-я группа включала 133 пациентки с различными послеоперационными гнойно-воспалительными осложнениями. По структуре эти осложнения были представлены следующим образом: 68 женщин с параметритами; 23 — с абсцессами купола влагалища; 45 пациенток с целлюлитами подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки. 3-я группа включала 216 женщин высокого риска развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений и получавших для их профилактики и лечения иммуномодулятор тимоген.

На первом этапе были изучены и проанализированы результаты исследований иммунных и биохимических параметров гомеостаза больных с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода. Результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что для больных с неосложненным течением послеоперационного периода характерна активная санация зоны хирургического вмешательства. Она протекает на фоне умеренно выраженной Т- и В- иммунодепрессии лимфоцитов, с высоким приростом циркулирующих иммунных комплексов на фоне лейкоцитоза и гиперпродукции ИЛ-2. Одновременно наблюдается кратковременное увеличение концентрации молекул средней массы, белков острой фазы воспаления и малонового диальдегида

При развитии осложнений послеоперационного периода, прежде всего, снижаются темпы санации зоны хирургического вмешательства. Она протекает на фоне затяжной иммунодепрессии Т- и В-

лимфоцитов, замедленного прироста циркулирующих иммунных комплексов, нейтропении и снижения уровня ИЛ-2. Одновременно отмечается гиперглобулинемия А и G, активация перекисного окисления липидов при отсутствии реакции со стороны острофазных белков. Отмеченные процессы существенно утяжеляют послеоперационный период и требуют адекватной иммунокоррекции, которая может проводиться как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах.

У 35 больных тимоген применяли с целью предоперационной подготовки и при необходимости после операции. У остальных 179 пациенток тимоген назначали при возрастании риска развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с 3-х суток послеоперационного периода.

Показанием для назначения тимогена является дисбаланс иммунной системы больных, который характеризуется уменьшением абсолютного количества общей популяции лимфоцитов, Т- и В-популяций, угнетением функциональной активности Т-лимфоцитов, снижением абсолютного количества и активности фагоцитов. Тимоген применяли в дозе по 100 мкг в сутки в течение 3–5 дней с целью предоперационной подготовки и/или начиная с 3-х суток после операции в течение 5 или даже 10 дней.

После операции уже на следующие сутки после назначения препарата пациентки отмечали улучшение общего самочувствия, исчезновение слабости и головной боли, повышения настроения. Применение тимогена приводило к быстрой нормализации температуры и уменьшению длительности болевого синдрома, по сравнению с оперированными больными у которых препарат не применялся. Антибактериальные препараты в сочетании с трихополом и бисептолом у больных, получавших тимоген, назначались в 2 раза реже. Предложенная схема биорегулирующей терапии сопровождалась достоверным уменьшением койко-дня, по сравнению с пациентками с послеоперационными гнойно-воспалительными осложнениями, получавших только симптоматическое и антибактериальное лечение.

Положительный клинический эффект тимогена подтверждался сравнительным анализом иммунограмм больных исследуемых групп. Назначение тимогена приводило к достоверному повышению содержания Т- и В-лимфоцитов в крови, улучшению их функциональной активности, а также к повышению показателей неспецифической защиты. На 5-е сутки после операции значения исследуемых показателей приближались к таковым у женщин с неосложненным течением послеоперационного периода. К 12-м суткам функциональная активность иммунокомпетентных клеток была даже более высокая, нежели у пациенток без осложнений.

При анализе результатов биохимических исследований обращало на себя внимание быстрое восстановление содержания общего белка после применения тимогена. Показатели свертывающей системы крови после назначения тимогена по своим значениям приближались к аналогичным у больных с неосложненным течением послеоперационного периода.

Выраженный клинический эффект отмечен А.В.Дячуком (1992) в результате применения тимогена в ургентной гинекологии у больных с гнойными тубоовариальными образованиями в послеоперационном периоде. Снижение температуры тела до нормальных значений, нормализация показателей крови, лейкоцитарного индекса интоксикации, исчезновение болевого синдрома отмечали на 3-4 дня раньше, чем у больных контрольной группы. Тимоген способствовал повышению концентрации альбуминов и снижению  $\gamma$ -глобулинов по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, применение тимогена до и после плановых операции у женщин с высоким риском развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений и в ургентной гинекологии оказывало иммунокорректирующее действие на иммунные и биохимические параметры гомеостаза, что, очевидно, и определяет эффективность его применения у больных для профилактики и лечения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

### Заключение

Пройдя путь, длиной в полтора столетия, пептидные биорегуляторы заняли свое место среди лекарственных средств, применяемых при лечении широкого круга заболеваний человека. В их числе – пептидные тимомиметики – препараты, обладающие свойствами гормона тимуса, не являясь при этом фрагментами этого гормона. Эти средства позволяют улучшить результаты лечения, снизить частоту рецидивов и осложнений, а также увеличить продолжительность ремиссии. При некоторых заболеваниях, например, при бактериальных и вирусных инфекциях, пептидные тимомиметики, как и другие иммуномодулирующие средства, являются обязательными препаратами, без которых трудно добиться необходимого эффекта в лечении патологического процесса.

Существуют принципы, которыми необходимо руководствоваться при проведении иммуномодулирующей терапии. Применять ее следует с учетом стоящих задач. Таковыми могут быть: профилактическая биорегуляция, проводимая с целью предупреждения заболеваний или осложнений, возникновение которых возможно в ходе последующего лечения, либо связанные с другими обстоятельствами и лечебная иммунокоррекция, направленная на восстановление тех или иных иммунологических функций организма.

Важнейшим принципом, обеспечивающим успех в применении пептидных иммуномодуляторов, является комплексность. Иммуномодулирующие средства, в том числе пептидные тимомиметики, применяются только в сочетании с этиотропной терапией. Так, например, одновременное назначение тимо-

гена и антибиотиков при инфекционных заболеваниях бактериальной этиологии позволяет повысить чувствительность возбудителя к антибактериальному препарату, снизить эффективную терапевтическую дозу антибиотика и соответственно уменьшить вероятность ятрогенных осложнений. При совместном введении тимогена и индуктора эндогенного интерферона повышается эффективность противовирусной терапии, заболеваний, вызванных интерферончувствительными вирусами, а при профилактическом применении этой схемы возможно предотвращение развития манифестной инфекции.

Отдельным направлением является профилактическая иммунокоррекция, предполагающая применение иммуномодулятора до медицинской процедуры, требующей мобилизации защитных сил организма. Таковыми могут быть вакцинация, предполагаемое воздействие облучения, токсичных ксенобиотиков или экстремальных физических факторов. В этих случаях тимоген будет способствовать повышению общей сопротивляемости организма и формированию адекватного воздействию состояния иммунной системы.

Рассматривая тимоген, как эффективный пептидный иммуномодулятор следует развеять окружающие его мифы и легенды. Легенда первая: тимоген воздействует на генетический аппарат клетки. Полная несуразность этой легенды очевидна, тем не менее, она упорно распространяется среди пациентов и даже находит своих сторонников среди врачей. В наших предыдущих работах механизмы действия тимогена проанализированы весьма подробно (Смирнов, 1992, Яковлев и др., 1992, Новиков, Смирнов, 1995). Резюмируем самое главное: тимоген является участником регуляторного пептидного каскада и реализует свое действие путем передачи информации внутри каскада и никоим образом *не взаимодействует с генетическим аппаратом клетки*. Тимоген даже в массивных дозах, многократно превышающих терапевтические, не обладает гено- и эмбриотоксичностью, а также онко- и тератогенностью.

Легенда вторая: тимоген обладает высокой токсичностью и множеством побочных действий. Многократные исследования показали, что тимоген в дозе, превышающей терапевтическую в 10000 раз, не вызывает каких-либо токсических реакций при парентеральном введении. За всю историю медицинского применения тимогена, насчитывающую уже более чем 15 лет, не зарегистрировано ни одного случая побочного действия препарата.

Легенда третья: из всех лекарственных форм активна только инъекционная. Несостоятельность этой легенды доказана прямыми экспериментальными и клиническими исследованиями, убедительно показавшими, что по терапевтической эффективности эти формы сопоставимы между собой.

Легенда четвертая: тимоген является панацеей и лечит абсолютно все заболевания. Естественно, что разного рода панацеи – арсенал шарлатанов от медицины. Тимоген, как и другие лекарственные препараты, имеет строго очерченный круг патологических процессов, воздействуя на которые, он способствует более быстрому и полноценному выздоровлению больного, снижает риск хронизации и возникновения осложнений. Главным показанием для применения тимогена является вторичное иммунодефицитное состояние, сопровождающее большинство инфекций, травм, острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, аутоиммунные заболевания, острое и хроническое воздействие ионизирующих излучений и токсичных ксенобиотиков. И поскольку это состояние развивается при столь различных нозологических формах, тимоген показан при этих патологических процессах, естественно в сочетании с этиотропными средствами.

Легенда пятая: для назначения тимогена необходимо глубокое тестирование состояния иммунной системы, а поскольку дело это весьма дорогое и доступно далеко не везде и не всегда, то и тимоген, чаще всего назначить невозможно. Действительно, тестирование состояния иммунной системы – доступно лишь в крупных медицинских центрах. Однако, как уже говорилось выше, о состоянии иммунной системы можно судить не только по результатам сложных и дорогостоящих исследований. Простая формула периферической крови несет в себе немало информации, которой грамотному вдумчивому врачу достаточно для суждения о наличии или отсутствии клинически выраженного вторичного иммунодефицитного состояния. Важнейшим компонентом диагностики является также и тщательное изучение анамнеза, состояния больного и клинических проявлений основного заболевания. Детальное иммунологическое тестирование обязательно только в сложных случаях, особенно при атипичном течении патологического процесса.

Существуют и другие слухи и заблуждения, перечислять которые вряд ли целесообразно. Самое главное – тимоген является эффективным иммуномодулятором, воспроизводящим многие активности нативной молекулы гормона тимуса. Отличительными особенностями тимогена является высокая терапевтическая эффективность при полном отсутствии побочных эффектов.

Подводя общий итог применения тимогена в акушерско-гинекологической практике, следует в первую очередь отметить высокие результаты, полученные при комплексном лечении тимогеном различных воспалительных процессов. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что тимоген является высокоэффективным иммуномодулирующим средством лечения широкого круга воспалительных заболеваний женской половой сферы. Безопасность, широчайший терапевтический интервал, отсутствие побочного действия делают тимоген совершенно незаменимым препаратом при комплексном лечении патологии беременности, особенно воспалительных заболеваний и гипопластических анемий.

## Литература

- Айламазян Э.К. Акушерство: Изд. 3-е. СПб.: Специальная литература, 2003. 494 с.
- Ашмарин И.П. Малые пептиды в норме и патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1982. № 4. С. 13-27.
- Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А. Влияние тимуса на иммунный статус родильниц при послеродовых гнойно-септических заболеваниях // Материалы Международн. симпоз. "Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма". СПб: Наука, 1996. С. 23-24.
- Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Антигены HLA при анемиях гестационного периода // Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. Челябинск. 1995. С. 17-18.
- Белокриницкая Т.У., Кузник Б.И. Новые подходы к терапии анемий гестационного периода // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1992. № 6. С. 11-13.
- Воронин К.Б., Крячкова Н.В., Яковлева Н.И., Кульберг А.Я. Иммунологические показатели в диагностике претоксикоза у женщин с высоким риском развития позднего токсикоза // Акуш. гинекол. 1991. № 2. С. 26-28.
- Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Черданцева Г.А. Оценка функциональной активности фагоцитов крови при беременности, осложненной гестозом различной степени тяжести в третьем триместре // Медицинская иммунология. 2004. Т. 6, № 3-5. С. 153-480.
- Долгов Г.В. Закономерности изменений адаптационных иммунологических и биохимических реакций женского организма после хирургического стресса: Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб, 1998. 43 с.
- Долгов Г.В., Гурьев А.В., Окунев П.Ю. и др. Профилактика и лечение тимогеном гнойно-септических осложнений у новорожденных // Материалы Всесоюзной науч. конф. «Применение современных лекарственных препаратов и медицинской техники на крупных промышленных предприятиях». Л.-Тольятти, 1991. С. 18.
- Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дзизик Г.М. Иммунотропные препараты. Киев: Здоров'я, 1994. 287 с.
- Дячук А.В. Коррекция тимогеном иммунных нарушений у больных с воспалительными заболеваниями матки и ее придатков: Автореф. дис... канд. мед. наук. - СПб., 1992.- 22 с.
- Ерошенко Т.М., Титов С.А., Лукьянов Л.Л. Каскадные эффекты регуляторных пептидов. М: ВИНТИ, 1991. 204 с. (Итоги науки и техники. Сер. Физиология человека и животных; Т. 46).
- Жуков В.В. Биохимические механизмы иммунорегулирующего действия пептидов тимуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1991. 20 с.
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: "Нева-Люкс", 2001. 364 с.
- Литвинов И.С., Луценко Г.В., Хайдуков С.В., Дубинская Ю.В. Изучение связывания тимогена с клетками иммунных органов мышей // Тез. докл. съезда иммунологов России. Новосибирск, 1992. С. 275-276.
- Мирошниченко И.В., Шарова И.Д., Рябинина И.Д. и др. Анализ биологической активности тимогена и синтетических аналогов тимопентина // Иммунология. 1997. № 2. С. 25-29. // Медицинская иммунология. 2004. Т. 6, № 3-5. С. 386.321
- Морозов В.Г. Фактор тимуса и его влияние на иммунологическую реактивность организма: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук Л., 1990. 17 с.
- Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб: Наука, 2000. 158 с.
- Никольский И.С., Замотаева Г.А., Смирнов В.С. Синтетический тималин – индуктор образования веществ с тимозиноподобной активностью // Роль пептидных биорегуляторов (цитомединов) в регуляции гомеостаза. Л., 1987. С. 74.
- Нишанова Ф.П., Султанов С.Н. Циркулирующие иммунные комплексы у беременных с хроническим пиелонефритом и принципы его коррекции // Медицинская иммунология. 2004. Т. 6, № 3-5. С. 386.
- Новиков В.С., Смирнов В.С. Иммунофизиология экстремальных состояний. СПб: Наука, 1995. 172 с.
- Окунев П.Ю., Долгов Г.В., Беженарь В.Ф. Клинико-иммунологическое исследование тимогена при позднем токсикозе беременных // Материалы Всесоюзной науч. конф. «Применение современных лекарственных препаратов и медицинской техники на крупных промышленных предприятиях». Л.-Тольятти, 1991. С. 37-38.
- Опарина Т.И., Прокопенко В.М., Арутюнян А.В. и др. Антиоксидантные и антиагрегационные свойства синтетических пептидов // Тез докл. III съезда Биохимического общества. СПб, 2002. С. 555.
- Садовников Н.В. Морфофункциональные изменения в иммунных органах у цыплят разной степени физиологической зрелости до и после воздействия регуляторными пептидами: Автореф. дисс. ... докт. ветеринарн. наук. СПб, 43 с.
- Северин С.Е., Бочарникова И.М., Вульфсон П.Л. и др. О биологической роли карнозина // Биохимия. 1963. Т. 28. С. 510-516.
- Сидорова И.С., Бабина М.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. Динамика некоторых характеристик гуморального иммунитета, вагинального интерферонового статуса у беременных женщин с рециди-

- вом хронического пиелонефрита // Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол. 2003. № 3. С. 34-39.
- Симчера И.А. Состояние микробиоценоза влагалища при беременности и в послеродовом периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. 21 с.
- Смирнов В.С., Ващенко В.И., Морозов В.Г. Состояние иммунной системы у людей через два года после воздействия факторов радиационной аварии // Иммунология. 1990. № 6. С. 63-65.
- Стукова Н.Ю., Емельянова Н.В., Фирстова В.В. и др. Разработка критериев оценки и прогноза иммунотерапии различных заболеваний с использованием препаратов тимуса // Тез. докл. IV Российского национального конгресса "Человек и лекарство". М, 1997. С. 296.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) М. 2003. Вып. IV.
- Хавинсон В.Х., Жуков А.В., Дейгин В.И., Коротков А.М. Влияние тималина и синтетического пептида тимуса на активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов в тимоцитах // Тез. докл. науч. конф. «Биохимия – медицине». Л., 1988, С. 198-199.
- Хавинсон В.Х., Синакевич Н.В., Серый С.В. Тимоген. СПб, 1991. 46 с.
- Хмельницкий О.К., Белянин В.Л., Котов В.А. и др. Морфофункциональная характеристика иммунокомпетентной системы при гипотрофии и ее коррекция тимогеном // Архив патологии. 1991. Т. 53, № 10. С. 24-27.
- Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф. и др. Руководство к практическим занятиям по гинекологии. СПб.: "Фолиант", 2003. 320 с.
- Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Кочеровец В.И. Инфекционные осложнения в оперативной гинекологии: проблемы и перспективы // Состояние и актуальные проблемы оперативной гинекологии. СПб., 1992. С. 88.
- Шапошник О.Д., Рыбалова Л.Ф. Анемия у беременных (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Челябинск, 2002. 20 с.
- Энкин М., Кейрс М., Ренфрью М., Нейлсон Д. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. 2-е изд. Пер. с англ. СПб.: Нордмед-Издат, 1999. 544 с.
- Яковлев Г.М., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. и др. Сравнительное изучение биологической активности тималина и синтетического пептида тимуса // Тез. докл. научн. конф. "Биохимия – медицине". Л., 1988. С. 217-218.
- Яковлев Г.М., Новиков В.С., Смирнов В.С. и др. Механизмы биорегуляции. СПб: Наука, 1992. 40 с.
- Aksoy N, Taysi S, Altinkaynak K, et al. Antioxidant potential and transferrin, ceruloplasmin, and lipid peroxidation levels in women with preeclampsia // J. Investig. Med. 2003. Vol. 51, № 5. P. 284-287.
- Carreiras M., Montagnani S., Layrisse Z. Preeclampsia: a multifactorial disease resulting from the interaction of the feto-maternal HLA genotype and HCMV infection // Am. J. Reprod. Immunol. 2002. Vol. 48, № 3. P. 176-183.
- Darmochwal-Kolarz D., Rolinski J., Leszczynska-Goarzelak B., Oleszczuk J. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients // Am. J. Reprod. Immunol. 2002. Vol. 48, № 6. P. 381-386.
- Goldstein A., Slater F.D., White A. Preparation, assay, and partial purification of a thymic lymphocytopoietic factor (thymosin) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1966. Vol. 56, № 3. P. 1010-1017.
- Goldstein G., Schied P., Boyse E.A., et al. A synthetic pentapeptide with biological activity characteristic of the thymic hormone thymopoietin // Science. 1979. Vol. 204, № 4399. P. 1309-1310.
- Gulevitsch W.S., Amiradsibi S. Uber das Carnosin, eine neue organische Base des Fleischextraktes // Ber. Deutsch. Chem. Ges. 1900. B. 33. S. 1902-1903.
- Hadden J.W. Thymomimetic drugs // Serono Symposium on Immunopharmacology / Ed. P.A. Miescher, L. Bolis, M. Chione. NY: Raven Press, 1985. P. 183-192.
- Houwert-de Jong M.H., Claas F.H., Gmelig-Meyling F.H., et al. Humoral immunity in normal and complicated pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1985. Vol. 19, № 4. P. 205-214.
- Mahmoud F, Omu A, Abul H, El-Rayes S, Haines D. Lymphocyte subpopulations in pregnancy complicated by hypertension // J. Obstet. Gynaecol. 2003. Vol. 23, № 1. P. 20-26.
- Nakabayashi M., Adachi T., Izuchi S., Sugisaki A. Association of hypercytokinemia in the development of severe preeclampsia in a case of hemophagocytic syndrome // Semin. Thromb. Hemost. 1999. Vol. 25, № 5. P. 467-471.
- Petersson C. Hedges S., Stenqvist K., et al. Suppressed antibody and interleukin-6 responses to acute pyelonephritis in pregnancy // Kidney Int. 1994. Vol. 45, № 2. P. 571-577.