

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ТИМАЛИНА И ТИМОГЕНА НА ИММУНИТЕТ, ГЕМОСТАЗ И ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОМЕТРИТА

Анохова Л.И., Загородняя Э.Д., Патеюк А.В.,  
Кузник Б.И.

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

**Резюме.** Установлено, что у родильниц с эндометритом после кесарева сечения развивается иммунодефицит и усиливается постоянное внутрисосудистое свертывание крови вплоть до развития хронической фазы ДВС. Применение в составе комплексной терапии эндометрита пептидов тимуса — тималина или тимогена — сопровождается более быстрым купированием выявленных нарушений и хорошим клиническим эффектом.

**Ключевые слова:** эндометрит, иммунитет, гемостаз, тималин, тимоген.

*Anokhova L.I., Zagorodnaya E.D., Pateyuk A.V., Kuznik B.I.*

## COMPARATIVE EFFECTS OF THYMOGEN AND THYMALIN UPON IMMUNITY, HAEMOSTASIS AND POSTOPERATIVE ENDOMETRITIS

**Abstract.** An immune deficiency state, along with continuously increased intravascular coagulation, are shown to develop in puerperal women after Caesarian section complicated by endometritis. Complex therapeutic schedules aimed for endometritis treatment, including thymic peptides (thymalin or thymogen) are accompanied by more rapid correction of these disorders and favorable clinical effect. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 2-3, pp 279-284)

**Keywords:** endometritis, immunity disorders, haemostasis, thymalin, thymogen.

## Введение

Наиболее частым проявлением послеродовой инфекции при абдоминальном родоразрешении является эндометрит. Установлено, что частота кесарева сечения составляет 15-18% от общего числа родов, а развитие перитонита и сепсиса после операции возникает в 5-6 раз чаще, чем после самопроизвольных родов [1, 8, 9, 10, 12]. При этом возникают существенные сдвиги в со-

стоянии иммунитета и гемостаза, составляющих единую гуморальную защитную систему организма [9, 11]. Взаимосвязь в этой системе между отдельными ее составными частями осуществляется главным образом посредством цитокинов и других биологически активных соединений, в том числе и пептидов [2, 3, 4, 5, 6]. Использование при этом биорегулирующей терапии (цитокинов, цитомединов, цитогенов) сопровождается нормализацией не только иммунитета, но и гемостаза [2, 3, 7, 10, 13]. В связи со сказанным **целью данной работы** явилось изучение влияния тималина и синтезированного на его основе пептида тимогена на состояние клеточного и гуморального иммунитета, свертывания крови и фибринолиза, а также течение патологического процесса у родильниц с эндометритом после кесарева сечения.

## Адрес для переписки:

Кузник Борис Ильич,  
Медицинская академия, кафедра нормальной  
физиологии  
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а.  
Тел.: (3022) 32-16-23.  
Факс: (3022) 32-30-57.  
E-mail: bi\_kuznik@mail.ru

## Материалы и методы

Изучение эффективности терапии тималином или тимогеном проводили у 60 родильниц с эндометритом после кесарева сечения. Препараты вводили больным (тималин в дозе 10 мг, растворив в 2 мл физ. раствора, тимоген в дозе 0,0001 г) один раз в сутки в течение 10 дней, внутримышечно. Контрольная группа состояла из 25 родильниц с послеоперационным эндометритом, принимавших стандартную комплексную терапию (СКТ), включающую инфузионную, десенсибилизирующую, антибактериальную терапию с учетом чувствительности флоры, выделенной из цервикального канала. Диагноз послеродового эндометрита подтверждался результатами ультразвукового исследования (УЗИ) и гистологическим методом. УЗИ органов малого таза проводили на аппарате ACUSON Computed Sonography 128/хр (USA) конвексным и трансвагинальным датчиками, работающими в реальном масштабе времени.

До и после лечения в обеих группах у больных оценивали иммунный статус: содержание лейкоцитов и лимфоцитов определяли с помощью проточного цитометра, субпопуляции лимфоцитов выявляли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции. Для постановки этой реакции использовали готовый коммерческий раствор моноклональных антител (ТОО «Мед-БиоСпектр», Москва). Концентрация иммуноглобулинов А, М, G исследовали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). При изучении общей коагуляционной активности крови и отдельных фаз коагуляции и фибринолиза (Баркаган З.С., Момот А.П., 2005) использовали гемокоагулометр со стандартным набором реактивов фирмы «Технология Стандарт». Морфологические исследования последов и соскобов из полости матки осуществляли в краевом патологоанатомическом бюро города Читы.

Статистическую обработку материалов осуществляли на ПК, результаты абсолютных значений и Т-критериев по всем параметрам представляли в виде среднего  $\pm$  среднееквадратичное отклонение от среднего ( $M \pm SD$ ).

## Результаты и обсуждение

Исходные показатели иммунного статуса и гемостаза в исследуемых группах до лечения мало отличались друг от друга. В иммунограммах больных родильниц отмечался лейкоцитоз, снижение абсолютного числа лимфоцитов и клеток, несущих маркеры CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD22<sup>+</sup>, а также падение концентрации IgG (табл. 1), что свидетельствует о снижении хелперной актив-

ности и недостаточной функции гуморального иммунитета. Известно, что в течение всего периода беременности, первых 5-6 дней послеродового периода и 10 дней после кесарева сечения у женщин имеется системный и локальный иммунодефицит, что обуславливает повышенную чувствительность беременных и родильниц к бактериальной инфекции [1, 9, 10].

Далеко не последнюю роль в патогенезе послеродовых заболеваний играет и система гемостаза [9, 11]. У здоровых родильниц после кесарева сечения и при начальных проявлениях эндометрита обнаружено усиление постоянного внутрисосудистого свертывания крови, о чем свидетельствует сокращение времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, каолинового времени и АПТВ, увеличение уровня фибриногена и концентрации ПДФ, а также снижение уровня А-III. Одновременно у таких больных резко тормозился тотальный и хагеман-зависимый фибринолиз. При манифестации послеродового эндометрита происходило усиление этих изменений с выраженной гиперкоагуляцией, гиперфибриногенемией, резким снижением уровня А-III и повышением концентрации ПДФ, что свидетельствует об усилении постоянного внутрисосудистого свертывания крови [3, 4, 6, 7] вплоть до развития хронической стадии ДВС-синдрома [11].

У родильниц с эндометритом после кесарева сечения при использовании СКТ наблюдалось клиническое улучшение с ликвидацией воспалительного процесса, но сохранялись нарушения в системах иммунитета и гемостаза. В двух случаях СКТ оказалась малоэффективной, вероятно, по причине генерализации инфекционного процесса, в связи с чем произведена релапаротомия с удалением очага инфекции.

По завершению курса СКТ количество лейкоцитов снизилось, но не достигло показателей, характерных для здоровых беременных. Число Т- и В-лимфоцитов по-прежнему оставалось уменьшенным. Практически у больных не изменялась концентрация иммуноглобулинов (табл. 1). В показателях гемостаза в данной группе пациентов отмечалось лишь приближение к норме времени свертывания крови, тогда как другие тесты практически не изменялись (табл. 2).

Под влиянием СКТ совместно с тималином или тимогеном повысилось абсолютное и относительное число лимфоцитов, возросло количество Т- и В-лимфоцитов, а также концентрация IgG.

Тималин и тимоген — не только иммуномодуляторы, но и средства, способствующие осла-

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИТОМ ПРИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ И ЛЕЧЕНИИ ТИМАЛИНОМ ИЛИ ТИМОГЕНОМ (M±SD)

Изучаемые показатели	(1) Здоровые небеременные n = 50	(2) Здоровые родильницы n = 100	Больные эндометритом			
			(3) до лечения n = 30	(4) СКТ n = 30	(5) СКТ + тималин n = 30	(6) СКТ + тимоген n = 30
Лейкоциты, в 1 мкл	7143±817	6780±674	9300±562 <sup>1*2*</sup>	9400±740 <sup>1*2*</sup>	7838±479 <sup>2*3*4*</sup>	7437±535 <sup>2*3*4*</sup>
Лимф., %	34,0±3,7	31,1±3,2	20,2±2,8 <sup>1*2*</sup>	19,4±2,1 <sup>1*2*</sup>	27,7±1,6 <sup>1*2*3*4*</sup>	20,9±1,9 <sup>1*2*5*</sup>
Лимф., в 1 мкл	2429±207	2109±2331*	1860±224 <sup>1*</sup>	1786±212 <sup>1*2*</sup>	2335±175 <sup>2*3*4*</sup>	1687±205 <sup>1*2*3*5*</sup>
CD3 <sup>+</sup> , %	55,0±2,4	57,0±2,7	46,2±2,8 <sup>1*2*</sup>	40,5±2,7 <sup>1*2*</sup>	50,2±2,2 <sup>1*2*3*4*</sup>	51,4±2,4 <sup>1*2*3*4*5*</sup>
CD3 <sup>+</sup> , в 1 мкл	1336±161	1202±142	855±54 <sup>1*2*</sup>	714±42 <sup>1*2*</sup>	1164±50 <sup>1*3*4*</sup>	786±33 <sup>1*2*3*5*</sup>
CD4 <sup>+</sup> , %	44,3±2,0	62,6±1,31*	21,2±1,3 <sup>1*2*</sup>	22,5±2,2 <sup>1*2*</sup>	37,4±1,9 <sup>1*2*3*4*</sup>	31,6±1,7 <sup>1*2*3*4*5*</sup>
CD4 <sup>+</sup> , в 1 мкл	592±54	752±731*	390±65 <sup>1*2*</sup>	393±54 <sup>1*2*</sup>	570±54 <sup>2*3*4*</sup>	397±65 <sup>1*2*</sup>
CD22 <sup>+</sup> , %	35,0±2,6	18,0±2,81*	28,2±2,41 <sup>*2*</sup>	28,5±2,6 <sup>1*2*</sup>	23,9±2,1 <sup>1*2*3*4*</sup>	22,8±2,4 <sup>1*2*3*4*</sup>
CD22 <sup>+</sup> , в 1 мкл	850±86	380±411*	539±42 <sup>1*2*</sup>	504±50 <sup>1*2*</sup>	433±47 <sup>1*2*3*4*</sup>	411±42 <sup>1*3*4*</sup>
IgA, г/л	3,6±0,6	2,1±0,81*	5,3±0,6 <sup>1*2*</sup>	5,7±1,0 <sup>1*2*</sup>	3,9±0,7 <sup>2*3*4*</sup>	4,3±0,6 <sup>2*3*4*</sup>
IgM, г/л	1,1±0,2	1,9±0,31*	2,6±0,3 <sup>1*2*</sup>	2,4±0,2 <sup>1*2*</sup>	2,1±0,31*	2,3±0,31*
IgG, г/л	13,2±1,2	8,6±0,71*	7,1±0,6 <sup>1*</sup>	9,1±0,4 <sup>1*3*</sup>	11,4±1,0 <sup>2*3*4*</sup>	10,2±0,8 <sup>1*2*3*</sup>

**Примечание.** Условные обозначения: достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между: 1 и 2, 3, 4, 5, 6 – (<sup>1\*</sup>); 2 и 3, 4, 5, 6 – (<sup>2\*</sup>); 3 и 4, 5, 6 – (<sup>3\*</sup>); 4 и 5, 6 – (<sup>4\*</sup>); 5 и 6 – (<sup>5\*</sup>).

блению постоянного внутрисосудистого свертывания крови и даже ликвидации ДВС при самых различных патологических состояниях [5, 6, 7].

При использовании тималина или тимогена снижалось содержание фибриногена и ПДФ, уменьшалось число положительных реакций на этанол, тогда как концентрация АТ-III приближалась к нижней границе нормы. Одновременно сокращалось время тотального эуглобулинового и хагеманзависимого фибринолиза (табл. 2).

В настоящее время не подлежит сомнению существование в организме единой клеточно-гуморальной защитной системы организма, включающей иммунитет и систему гемостаза [5, 6, 7, 14, 15]. Согласно представленному взгляду сдвиги в иммунном ответе неминуемо приводят к изменению в состоянии свертывающей системы крови и фибринолиза, что находит подтверждение в представленных нами результатах.

Полученные данные свидетельствуют о нормализующем действии как тималина, так и его синтетического аналога — тимогена — у родильниц с эндометритом на состояние адаптивного иммунитета и гемостаза, а также более быстрое разрешение симптомов заболевания (табл. 3). При использовании обоих пептидов сокращалось время заживления послеоперационного шва на передней брюшной стенке с формированием нормального рубца.

В группе СКТ заживление тканей шло вторичным натяжением с образованием келоидного рубца (2 случая). Причины его формирования зависят от особенностей женского организма, содержания коллагена и типа соединительной ткани [1, 10]. Вероятно, пептиды тимуса способны влиять на фибробласты и регулировать синтез коллагена, или же этот эффект связан со сти-

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИТОМ ПРИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ И ЛЕЧЕНИИ ТИМАЛИНОМ ИЛИ ТИМОГЕНОМ (M±SD)

Изучаемые показатели	(1) Здоровые небеременные n = 50	(2) Здоровые родильницы n = 100	Больные эндометритом			
			(3) до лечения n = 30	(4) СКТ n = 30	(5) СКТ + тималин n=30	(6) СКТ + тимоген n = 30
Время свертывания крови, с	442,2±35,4	394,4±44,7 <sup>1*2*</sup>	314,1±34,6 <sup>1*2*</sup>	375,2±42,4 <sup>1*3*</sup>	432,5±32,7 <sup>3*</sup>	402,4±35,1 <sup>3*</sup>
Время рекальцификации плазмы, с	178,4±8,2	150,7±7,9 <sup>1*</sup>	132,3±8,5 <sup>1*2*</sup>	142,3±11,2 <sup>1*</sup>	161,5±10,2 <sup>3*</sup>	152,7±9,4 <sup>3*</sup>
Каолиновое время, с	70,2±6,7	51,4±4,5 <sup>1*</sup>	52,4±6,9 <sup>1*</sup>	62,3±5,2	66,1±4,3 <sup>2*3*</sup>	62,5±4,9
АЧТВ, с	56,5±3,5	50,1±3,7	41,2±3,8 <sup>1*</sup>	46,9±3,7 <sup>1*</sup>	54,3±3,1 <sup>3*4*</sup>	51,4±3,5 <sup>3*</sup>
МНО	1,02±0,1	0,9±0,15 <sup>1*</sup>	0,85±0,17 <sup>1*</sup>	0,88±0,2	0,98±0,16	0,93±0,15
Тромбиновое время, с	16,8±1,5	13,4±1,7	14,9±1,1	15,4±1,2	16,1±1,4	15,8±1,3
Антитромбин -III, %	100,0±1,1	83,6±6,4 <sup>1*</sup>	82,2±5,2 <sup>1*</sup>	78,9±5,5 <sup>1*</sup>	89,3±1 <sup>3*4*</sup>	83,5±4,5 <sup>1*</sup>
Фибриноген, г/л	2,8±0,5	3,9±0,4	5,4±0,4 <sup>1*2*</sup>	5,0±0,7 <sup>1*2*</sup>	4,2±0,6 <sup>1*</sup>	4,8±0,5 <sup>1*2*</sup>
ПДФ, мкг/мл	10,9±2,6	16,1±1,3 <sup>1*</sup>	37,9±2,3 <sup>1*2*</sup>	29,3±1,7 <sup>1*2*3*</sup>	17,4±1,9 <sup>1*3*4*</sup>	23,2±2,1 <sup>1*2*3*4*5*</sup>
Фибринолиз эуглобулиновый, мин	317,3±15,4	344,4±17,5 <sup>1*</sup>	385,5±10,4 <sup>1*2*</sup>	373,2±12,6 <sup>1*2*</sup>	324,3±16,1 <sup>3*4*</sup>	342,5±17,1 <sup>1*3*4*</sup>
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин	11,1±1,2	10,2±1,4	25,1±4,6 <sup>1*2*</sup>	24,4±4,3 <sup>1*2*</sup>	13,6±2,4 <sup>2*3*4*</sup>	16,7±2,8 <sup>1*2*3*4*</sup>
Этаноловый тест (% положительных реакций)	-	61 <sup>*</sup>	61 <sup>1*2*</sup>	52 <sup>1*2*3*</sup>	14 <sup>1*2*3*4*</sup>	21 <sup>1*2*3*4*5*</sup>

**Примечания.** Обозначения: см. таблицу 1.

муляцией иммунной системы и, как следствие, угнетением вторичной инфекции [6, 7, 13].

Во всех случаях применения пептидов лечебный эффект проявлялся в улучшении через 2-3 дня после госпитализации самочувствия больных, уменьшении болей в животе и количества лохий, снятии общих и местных воспалительных

явлений и благоприятном заживлении послеоперационного шва на матке и передней брюшной стенке, а также сокращении сроков лечения (табл. 3).

Таким образом, применение тималина и тимогена при эндометритах ускоряет процесс регенерации послеоперационной раны и уменьша-

ТАБЛИЦА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТИМАЛИНА И ТИМОГЕНА У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИТОМ (M±SD)

Клинические критерии	Лечение		
	СКТ n = 30	СКТ + тималин n = 30	СКТ + тимоген n = 30
Улучшение самочувствия, дни	5-7	2-3*	2-3*
Нормализация температуры тела, дни	3-7	2-3*	2-3*
Прекращение озноба, дни	4-5	2*	2-3*
Ликвидация тахикардии, дни	3-4	1-2*	2-3*
Отсутствие боли	3-4	1-2*	2-3*
Исчезновение признаков воспаления, дни	10-12	8	9-10
Применение антибиотиков	обязательно	Ограничено	Ограничено
Релапаротомия	3 случая	отсутствие	отсутствие
Состояние рубца на передней брюшной стенке	гипертрофический, (2 случая)	нормотрофический	нормотрофический
Сроки пребывания в стационаре, дни	21-29	12-14*	15-18*

ет проявления иммунодефицита и постоянного внутрисосудистого свертывания крови. При этом следует отметить, что эффект применения тималина оказался более выраженным, чем тимогена.

## Выводы

1) Эндометрит, развившийся после кесарева сечения, сопровождается снижением числа Т- и В-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), уменьшением уровня IgG, а также усилением постоянного внутрисосудистого свертывания крови.

2) Стандартная комплексная терапия эндометрита не приводила к ликвидации выявленных нарушений, тогда как применение пептидов тимуса сопровождалось нормализацией исследуемых показателей иммунитета и системы гемостаза, а также улучшало клиническое течение заболевания.

## Список литературы

1. Ананьев В.А., Побединский Н.М., Чернуха Е.А. Осложнения и заболеваемость после кесарева сечения в послеродовом и отдаленном периодах // Акуш. и гинек. — 2005. — № 2. — С. 52-54.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Вестник гематологии. — 2005. — № 2. — С. 3-15.
3. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия

в клинической практике. — Мед. информ. агентство, 2009. — 510 с.

4. Зубаиров Д. М. Современные доказательства концепции непрерывного свертывания крови в организме // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — № 1. — С. 17-21.

5. Кузник Б.И. Нетрадиционные представления о механизмах развития тромбгеморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — № 1. — С. 22-43.

6. Кузник Б.И., Васильев В.Н., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. — М.: Медицина, 1989. — 320 с.

7. Кузник Б.И., Морозов В.Г. Хавинсон В.Х. Цитомедины. — СПб.: Наука, 1999. — 320 с.

8. Краснопольский В.И., Логутова Л.С. Реальные пути снижения частоты кесарева сечения в условиях современного взгляда на перинатальную смертность // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 3. — С. 15-20.

9. Макацария А.Д. Новый взгляд на причины и структуру материнской смертности // Журнал Российского общества акушеров и гинекологов. — 2008. — № 1. — С. 3-10.

10. Орджоникидзе Н.В., Федорова Т.А., Данелян С.Ж. Эндометрит и раневая инфекция у родильниц, проблемы и пути их решения // Акуш. и гинек. — 2004. — № 5. — С. 3-6.

11. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. — М., 1987.

12. Стрижова Н.В., Кутеко А.Н., Гавриленко А.С. Сходство и различия субинволюции матки и послеродового эндометрита // Акуш. и гinek. — 2005. — № 1. — С. 30-34.

13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003. — Т. 24, № 4. — С. 196-202.

14. Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И. Доказательство иммунного механизма регуляции ферментов гемостаза // Бюлл. exper. биол. мед. — 1982. — № 5. — С. 8-10.

15. Цыбиков Н.Н. Регуляция гемостаза аутоантителами. В кн: Противотромботическая терапия в клинической практике. — М., 1982. — С. 95-96.

*поступила в редакцию 02.10.2010*

*принята к печати 01.11.2010*