

Профессор полковник медицинской службы К. С. ИВАНОВ,  
 кандидат медицинских наук капитан медицинской службы И. Н. БОЙКО,  
 капитан медицинской службы А. И. БИЛЫК,  
 кандидат медицинских наук подполковник медицинской службы В. Х. ХАВИНСОН,  
 кандидат медицинских наук подполковник медицинской службы В. Г. МОРОЗОВ

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТИМАЛИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**НАКОПЛЕННЫЙ** к настоящему времени практический опыт лечения больных острыми кишечными бактериальными инфекциями (острая дизентерия, брюшной тиф и др.), возрастающая частота выделения малочувствительных и устойчивых к химиотерапевтическим препаратам возбудителей все больше убеждают в том, что дальнейшее совершенствование методов лечения этих больных должно основываться на изыскании новых путей, направленных на стимуляцию неспецифических защитных сил организма и иммунитета. Особенно важно назначение биостимулирующих препаратов (Бунин К. В., 1980; Блюгер А. Ф. и др., 1980; Лазарева Д. Н., Алехин Е. К., 1985).

В последние годы на кафедре инфекционных болезней ВМедА им. С. М. Кирова особое внимание уделяется изучению эффективности комплексной терапии больных острой дизентерией, брюшным тифом, паратифом А, иерсиниозами с использованием иммуномодулирующих препаратов. Практическое применение в лечении находит разработанный сотрудниками академии новый иммунорегулирующий препарат тималин (Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., 1981, 1982)<sup>1</sup>.

Под наблюдением находилось 122 больных острой дизентерией средней степени тяжести (54) и брюшным тифом средней степени тяжести (68). Все больные — мужчины в возрасте 18—22 лет, без сопутствующих соматических заболеваний. Больные дизентерией поступили в стационар не позднее 4-го дня болезни, брюшным тифом — не позднее 6-го дня. Диагноз во всех случаях был верифицирован. Шигеллы Флекснера выделены у 81,5% обследованных, Зонне — у 18,5%, сальмонеллы определены в гемокультуре — у 71%, а в копрокультуре — у 19%. Серологическое подтверждение диагноза с использованием РНГА зарегистрировано у 45,2% больных дизентерией и 64% больных брюшным тифом; реакция Видаля была положительной у 42%.

Лечение было комплексным. При дизентерии в первые дни болезни назначали полупостельный режим, диету № 4; после исчезновения явлений общей интоксикации — общий режим, диету № 2. Поливитамины (гексавит) назначали в течение всего срока пребывания в стационаре. Этиотропную терапию проводили невидрамоном в сочетании с фуразолидоном в течение 5 дней. 25 больных, кроме общепринятого лечения, получали тималин по 10 мг внутримышечно ежедневно

<sup>1</sup> Препарат экспонировался в павильоне «Здравоохранение СССР» Выставки достижений народного хозяйства СССР.

в течение 5 дней. Остальные больные дизентерией (29) составили контрольную группу.

Больным брюшным тифом этиотропную терапию проводили левомицетином. При отсутствии эффекта в течение 4—5 дней левомицетин заменяли ампициллином. При затяжном и рецидивирующем течении ампициллин комбинировали с гентамицином. Этиотропную терапию продолжали до 10-го дня после установления нормальной температуры тела. В периоде разгара брюшного тифа в целях дезинтоксикации использовали инфузии изотонических глюкозо-солевых растворов (20 мл/кг массы в сутки) с добавлением аминокислотных препаратов и коллоидных растворов (6—8 мл/кг), аскорбиновой кислоты. 35 больным назначали тималин по 10 мг внутримышечно ежедневно на протяжении 7 дней. Оставшиеся больные (33) вошли в состав контрольной группы. При возникновении рецидивов назначали тималин по той же схеме.

При дизентерии для динамической оценки состояния неспецифической резистентности организма и иммунитета дважды — в остром периоде (2—4-й день) и в периоде реконвалесценции (17—18-й день) — определяли уровни следующих иммунологических показателей: сывороточного лизоцима — Л (Грант Х. Я. и др., 1973), титра комплекса — ТК (Резникова Л. С., 1967), лизосомально-катионного теста — ЛКТ (Сидорин В. С., 1983), оценку которого проводили полуколичественным методом; при этом учитывали внутриклеточное содержание неферментных катионных белков в виде среднего цитохимического показателя — СЦП; теста с нитросиним тетразолием — НСТ (Бажора Ю. И. и др., 1981), оцениваемого по проценту положительных клеток — НСТ-ПК; лимфоцитарного индекса — ЛИ (Шаган Б. Ф., 1930); циркулирующего иммунного комплекса — ЦИК (Гриневич Ю. А., Алферов А. Н., 1981); антимикробного индекса нейтрофилов — АИН (Бойко И. Н., 1984); для определения последнего средние показатели СЦП и НСТ-ПК у здоровых лиц принимали за 100%, а у больных — выражали в процентах по сравнению с нормой. В дальнейшем определяли отношение показателей СЦП и НСТ-ПК у каждого больного. Концентрации иммуноглобулинов М, G, A определяли методом простой радиальной иммунодиффузии.

У больных брюшным тифом проводили ЛКТ, НСТ, определяли относительное содержание Т-лимфоцитов (Е-РОК), «активных» клеток (аЕ-РОК), кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа на туберкулин (ГЗТ), содержание В-лим-

фоцитов (ЕАС-РОК), иммуноглобулины А, М, G. Исследования проводили еженедельно: в начальном периоде болезни (1-я неделя), в периоде разгара (2-я неделя) и реконвалесценции (3, 4-я неделя).

Полученные результаты и различия с аналогичными значениями у доноров оценивали вариационными методами статистики с использованием непараметрических и параметрических критериев. Терапевтическую эффективность тималина оценивали по срокам исчезновения основных симптомов болезни, а при брюшном тифе, кроме того, учитывали частоту возникновения рецидивов.

При анализе полученных данных влияния различных методов терапии шигеллеза на сроки исчезновения симптомов общей интоксикации установлено не было. Вместе с тем в группе больных острой дизентерией, получавших тималин, раньше исчезали боли в животе (на 2,3 дня;  $P < 0,01$ ), понос (на 4,8 дня;  $P < 0,001$ ), спазм толстой кишки (на 5,1 дня;  $P < 0,001$ ); быстрее прекращалось выделение шигелл (на 5,3 дня;  $P < 0,01$ ). У них не наблюдалось затяжного течения заболевания (продолжительность выделения шигелл более 20 дней при более длительном сохранении симптомов колита), тогда как в контрольной группе оно отмечалось у 9 человек.

В группе больных брюшным тифом, получавших тималин, уже на 3—4-й день лечения наблюдался отчетливый терапевтический эффект. Так, по сравнению с контрольной группой средняя длительность лихорадочного периода уменьшалась на 7,2 дня ( $P < 0,001$ ), синдрома общей интоксикации (слабость, головная боль, снижение аппетита) на 9,5 дня ( $P < 0,001$ ), абдоминального синдрома (признаки поражения дистального отдела тонкой кишки, лимфатических узлов брыжейки, вздутие живота) на 4,3 дня ( $P < 0,01$ ), гепатолениального синдрома на 12,1 дня ( $P < 0,001$ ). Средняя длительность лечения сокращалась на 16,1 дня ( $P < 0,001$ ). Рецидивов заболевания в этой группе больных не было, в то время как в контрольной группе они отмечены у 4 человек (12,1%). При возникновении рецидивирующего течения брюшного тифа у больных контрольной группы включение тималина в схему лечения способствовало появлению клинического эффекта уже на 3—4-й день его использования. При применении тималина побочных явлений и аллергических реакций у получавших его больных не было.

В остром периоде дизентерии у всех обследованных регистрировалось значительное (по сравнению с контролем) улучшение практически всех показателей неспецифической резистентности организма и иммунитета. В динамике болезни средние значения лизоцима, IgM и IgG существенно не изменялись: количество лизоцима и IgM соответствовало уровню таковых у здоровых лиц, а уровень IgG был более низким, чем у доноров, во все периоды болезни, независимо от характера проводимой терапии.

В периоде реконвалесценции у больных дизентерией отмечалось более выражен-

ное, чем в контроле, положительное изменение иммунологических показателей. Изменялись значения СЦП ( $P < 0,001$ ); НСТ-ПК ( $P < 0,001$ ); АИН ( $P < 0,001$ ); ТК ( $P < 0,05$ ) и ЦИК ( $P < 0,01$ ).

Иммунологические исследования у больных брюшным тифом показали, что в начальном периоде у всех этих лиц имело место гипореактивное состояние, проявляющееся в первую очередь низким уровнем клеточного иммунитета. Так, количество Е-РОК по сравнению с нормальным было снижено в 2,4 раза, а аЕ-РОК — в 1,6 раза, реакция ГЗТ у всех больных была отрицательной. Кроме того, наблюдалось изменение кислородозависимых и кислородонезависимых антимикробных функций нейтрофильных гранулоцитов. Исходные показатели гуморального иммунитета (ЕАС-РОК, IgM, IgG, IgA) были незначительно снижены.

У больных, лечившихся с использованием тималина, отмечалось повышение значений показателей клеточного иммунитета и естественной резистентности. Через 7 дней от начала комплексной терапии количество Е-РОК увеличивалось по сравнению с исходным уровнем в 2,1 раза, аЕ-РОК — в 2 раза, достигая нормальных показателей. Положительная реакция ГЗТ регистрировалась у 67% больных, СЦП и НСТ-ПК через 14 дней лечения приближались к норме.

У больных брюшным тифом контрольной группы средние значения показателей клеточного иммунитета и неспецифической резистентности на 2-й неделе болезни имели тенденцию к дальнейшему снижению и только на 3-й неделе повышались. Однако к концу наблюдения (4-я неделя) эти показатели все еще не достигали нормы. На 2-й неделе болезни повышались показатели, отражающие состояние В-системы иммунитета, и к 3-й неделе они достигали нормального уровня, независимо от характера проводимой терапии.

Таким образом, проведенные исследования указывают на благоприятный терапевтический эффект комплексного лечения больных острой дизентерией и брюшным тифом средней степени тяжести с использованием тималина в указанных лечебных схемах. Наиболее оправданно включение данного иммуномодулятора, когда определяется наращение неспецифических и специфических защитных реакций организма. В этих случаях клинический эффект выражается в более быстром купировании патологических признаков болезни, что способствует благоприятному течению инфекционного процесса, а при брюшном тифе, кроме того, предупреждению рецидивов.

Тималин оказывает выраженное корригирующее действие на уровень содержания неферментных катионных белков, окислительную способность нейтрофильных гранулоцитов, количество и функциональную активность факторов Т-системы иммунитета. В меньшей степени его применение изменяет уровни общего компонента, циркулирующих иммунных комплексов и незначительно — состояние В-системы иммунитета.