

- ренной кости // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1985. – № 2. – С. 19–23.
17. Черкес-Заде Д.И., Шестерня Н.А. Радиологическая оценка остеосинтеза шейки бедренной кости // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1992. – № 2. – С. 18–20.
18. Clayer M., Bruckner J. Occult hypoxia after femoral neck fracture and elective hip surgery // Clin. Orthop. – 2000. – Vol. 370. – P. 265.
19. Garden R.S. Low-angle fixation in fractures of the femoral neck // J. Bone Joint Surg. – 1961. – Vol. 43B. – P. 647.
20. Hudson J.I., Kenzora J.E., Hebel J.R. et al. Eight-year outcome associated with clinical options in the management of femoral neck fractures // Clin. Orthop. – 1998. – Vol. 59. – P. 348.
21. Johnson K.D., Brock G.A. Review of reduction and internal fixation of adult femoral neck fractures in a county hospital // Orthop. Trauma. – 1989. – Vol. 3. – P. 83.
22. Judet R. Treatment of fractures of the femoral neck by pedicled graft // Acta Orthop. Scand. – 1962. – Vol. 32. – P. 421.
23. Lindquist S.S., Tornkvist H. Quality of reduction and cortical support in femoral neck fractures // J. Orthop. Trauma. – 1995. – Vol. 9. – P. 215.
24. Pauwels F., der Schenkelhalsfraktur S. Late results of fractures of the neck of the femur // Hefte Unfallbeikd. – 1953. – Vol. 45. – P. 22.
25. Stromqvist B., Hansson L.I., Nilsson L.T., Thorngren K.G. Prognostic precision in postoperative ^{99m}Tc-MDP scintimetry after femoral neck fracture // Acta Orthop. Scand. – 1987. – Vol. 58. – P. 494.

УДК 615.37:618.12-002:616.381-072.1

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМУНОФАНА, ГЛУТОКСИМА И МЕКСИДОЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

© Князева С.Г., Лазарев А.И., Рыбников В.Н., Конопля А.А., * Грачева Г.В., * Ломакина О.П., Гаврилюк В.П., Келехсаева Л.Е.

Кафедра акушерства и гинекологии
Курского государственного медицинского университета;
* Городской клинический родильный дом г. Курска

Лечебно-диагностическая лапароскопия в комплексе с традиционной фармакотерапией недостаточно корректирует нарушенные показатели иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных хроническим сальпингоофоритом (ХСО), тогда как использование дополнительно имунофана или глутоксима в сочетании с мексидолом у данной категории больных оказывает выраженные клинический и иммунокорригирующий эффекты. Использование имунофана в сочетании с мексидолом более эффективно, чем применение глутоксима и мексидола, корректирует нарушенные параметры иммунитета и перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: хронический сальпингоофорит, лапароскопия, иммунокоррекция, глутоксим, имунофан, мексидол.

CLINICO-IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF IMUNOFAN, GLUTOXIM AND MEXIDOL IN PATIENTS WITH CHRONIC SALPINGO-OOPHORITIS IN APPLICATION OF LAPAROSCOPIC MANAGEMENT METHODS

Knyazeva S.G., Lazarev A.I., Rybnikov V.N., Konoplya A.A., Gracheva G.V., Lomakina O.P., Gavriluk V.P., Kelekhsaeva L.E.

The Department of Obstetrics and Gynecology of the Kursk State Medical University;
City Clinical Maternity Hospital of Kursk

The medical-diagnostic laparoscopy and traditional pharmacotherapy do not correct enough the disturbed parameters of the immune status and lipid peroxidation in patients with chronic salpingo-oophoritis. The additional use of Imunofan or Glutoxim in combination with Mexidol in those patients renders the expressed clinical and immunocorrective effects. The use of Imunofan with Mexidol is more effective than the application of Glutoxim and Mexidol in correction of the disturbed parameters of immunity and lipid peroxidation.

Key words: chronic salpingo-oophoritis, laparoscopy, immunocorrection, Glutoxim, Imunofan, Mexidol.

Воспалительные заболевания органов малого таза, и в первую очередь это касается хронического сальпингоофорита, продолжают занимать лидирующее положение в структуре гинекологических заболеваний и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин [14]. Вторичное бесплодие, являющееся тяжелым последствием воспалительных заболеваний органов малого таза, представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, в патогенезе которой первоочередную роль играют нарушения процессов регулирования иммунного гомеостаза [11]. При этом наиболее значимым, а иногда и единственным ме-

тодом коррекции данной проблемы является оперативное лечение, использование которого у больных хроническим сальпингоофоритом не позволяет нивелировать нарушения иммунного статуса, а порой проводимые хирургические манипуляции приводят к ухудшению некоторых параметров иммунного гомеостаза [2].

С учетом вышесказанного становится очевидным, что применение только традиционной этиотропной терапии не может привести к полному выздоровлению, следовательно, для успешной терапии больных с хроническими воспалительными заболеваниями необходимо комплексное этиопатогенетиче-

ское лечение, включающее фармакологическую иммунокоррекцию и иммунореабилитацию на фоне применения минимальных лапароскопических вмешательств [4].

Перспективным в этом отношении является совместное использование антиоксидантов (антигипоксантов) в сочетании с иммунокорректирующими препаратами. К эффективным средствам первой группы можно отнести мексидол, который, по данным литературы, помимо выраженного антиоксидантного и мембранопротективного действия, обладает еще и иммуностимулирующей активностью [7]. Тогда как ко второй группе фармакологических препаратов можно отнести такие иммуностимулирующие препараты, как имунофан и глутоксим, иммунокорректирующие эффекты которых в настоящее время изучены как в эксперименте, так и в клинических исследованиях, но их использование в условиях хронических воспалительных заболеваний малого таза изучено недостаточно [3, 10].

Цель исследования – определить клинико-иммунологическую эффективность применения имунофана, глутоксима и мексидола у больных хроническим сальпингоофоритом в условиях применения лапароскопических методов лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под постоянным наблюдением на базе МУЗ "Городской клинический родильный дом" г. Курска находилось 57 больных ХСО в стадии обострения в возрасте 20-40 лет, 13 из которых проводилась только комплексная традиционная фармакотерапия: цефазолин (1,0 внутримышечно 4 раза в день № 20), гентамицин (80 мг внутримышечно 3 раза в день № 21), нистатин (1 таб. внутрь 4 раза в день № 28), трихопол (1 таб. внутрь 3 раза в день № 15), индометацин (1 свеча *per rectum* однократно № 10) и местно клотримазол (1 таб. *per vagina* вечером однократно № 10), тогда как остальным пациенткам помимо традиционной фармакотерапии при достижении клинико-лабораторной ремиссии по показаниям проводилось оперативное эндоскопическое лечение с коррекцией выявленных изменений органов малого таза. При этом 17 пациенткам в послеоперационном периоде назначался

глутоксим (1% – 1,0 через 24 часа внутримышечно № 10) и мексидол (5% – 2,0 через 8 часов внутримышечно № 20), а 13 больным – имунофан (0,005% – 1,0 через 48 часов внутримышечно № 5) и мексидол. Группа контроля состояла из 23 здоровых доноров-добровольцев в том же возрасте.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении и у всех пациенток через 1,5-2 месяца после поступления. При оценке гемограмм брались за основу физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в экспериментально-клинических исследованиях [12].

Фенотип лимфоцитов определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD22 (В-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки), CD16 (NK-клетки), CD25 (рецептор к ИЛ-2), CD95 (индукторный фактор апоптоза) [9].

Содержание C₃, C₄-компонентов комплемента определяли в плазме крови женщин методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, используя диагностический набор ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (г. Москва). Количественная оценка уровней ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), ИЛ-4 и ИЛ-10 проводилась с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Выраженность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в крови малонового диальдегида и ацилгидроперексидов [1, 13]. Кроме этого, определяли активность каталазы [6].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ХСО при поступлении выявлено снижение в крови количества Т-хелперов (CD4), NK-клеток (CD16), клеток-маркеров ранней активации (CD25) и повышение количества клеток-индукторов апоптоза (CD95), концентрации всех изучаемых цитокинов, как провоспалительной активности (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и Г-КСФ), так и противовоспалительного действия (ИЛ-4 и ИЛ-10), при этом заметна разбалансированность соотношения про- и противовоспалительных звеньев цитокинового звена иммунитета в пользу первого (рис. 1). Кроме этого, у данных пациентов активируется система комплемента, что проявляется повышением концентрации С₃ и С₄ компонентов системы комплемента (рис. 1), повышается концентрация в плазме крови продуктов ПОЛ (МДА в 3,3 раза, а АГП почти в 2 раза по сравнению с контрольными значениями) при снижении активности каталазы.

После проводимой традиционной фармакотерапии у пациентов с ХСО остаются без изменения представительность иммунофенотипированных лимфоцитов, уменьшается концентрация в плазме крови ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ИЛ-4, продуктов ПОЛ, но не до значений здоровых доноров, корректируется активность системы комплемента и еще больше повышается концентрация Г-КСФ и снижается активность каталазы.

Добавление в фармакотерапию использования малоинвазивных оперативных методов лечения больных ХСО приводит к коррекции представительности CD25-лимфоцитов и нормализации количества CD95-лимфоцитов.

Применение лапароскопии на фоне фармакотерапии нормализует в плазме крови концентрацию ИЛ-10, С₃ и С₄-компонентов системы комплемента, корректирует концентрацию Г-КСФ. В меньшей степени применение лапароскопии корректирует нарушенные показатели ПОЛ: остаются повышенными концентрации МДА и АГП и сниженной активность каталазы.

Таким образом, у больных ХСО в период обострения имеет место нарушение целого ряда показателей иммунного статуса на системном уровне, развивается «окислительный стресс», что проявляется нарушением процессов ПОЛ, при этом проводимая традиционная фармакотерапия как отдельно, так и в комплексе с лапароскопическими методами лечения у таких пациентов не позволяет адекватно корректировать как иммунный, так и оксидантный статусы, что диктует целесообразность поиска и апробирования в клинических исследованиях дополнительных фармакологических средств и методов коррекции иммунного статуса и состояния ПОЛ.

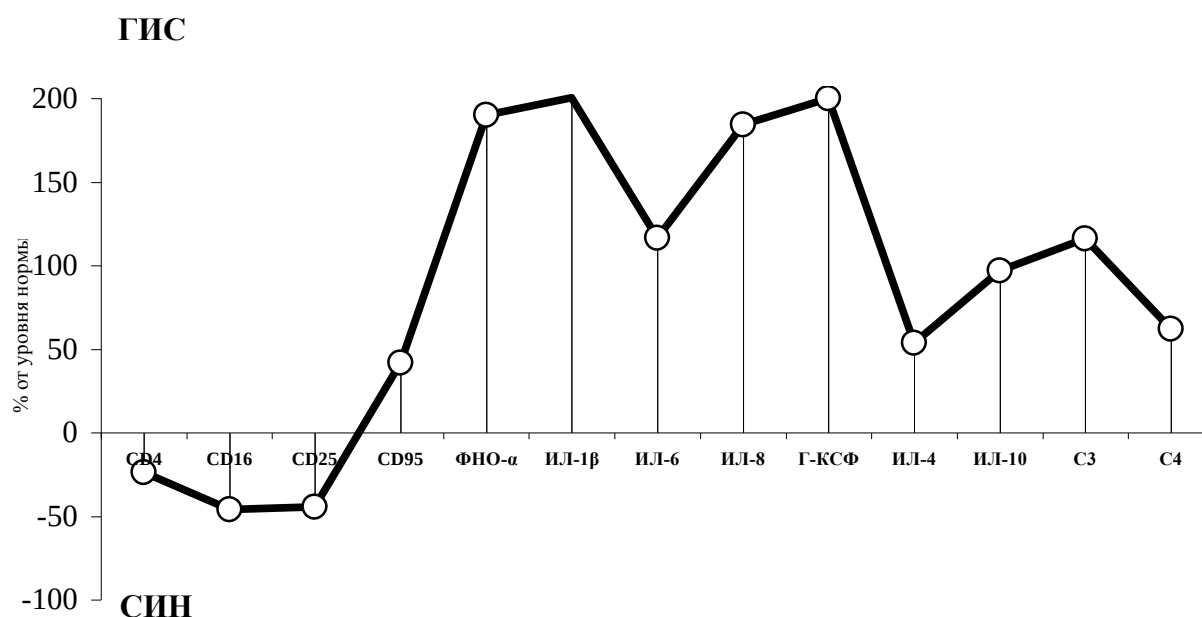


Рис. 1. Значение показателей иммунного статуса на системном уровне у больных ХСО до лечения (ГИС – гиперфункция иммунной системы; СИН – степень иммунологической недостаточности).

В связи с вышеизложенным дальнейшей задачей работы стало исследование клинко-иммунологической эффективности традиционного консервативного и оперативного лечения, дополненного приемом хорошо зарекомендовавших себя в условиях другой патологии препаратов со смешанными фармакологическими эффектами: глутоксим, имунофан и мексидол [3, 7, 10].

Использование глутоксима и мексидола, в отличие от проводимой только традиционной фармакотерапии, в послеоперационном периоде позволило нормализовать количество в крови Т-хелперов (CD4), CD16 и CD25-лимфоцитов, концентрацию в плазме крови ИЛ-8 и Г-КСФ, снизить, но не до контроль-

ных значений, концентрацию провоспалительных цитокинов: ФНОα, ИЛ-1β и ИЛ-6 и повысить концентрацию в плазме крови ИЛ-10, обладающего противовоспалительной активностью (рис. 2). Кроме этого, данная фармакологическая схема нормализует в плазме крови активность каталазы, не влияя на концентрацию продуктов перекисного окисления липидов.

Применение же дополнительно имунофана с мексидолом также приводит к значениям у здоровых доноров количество Т-хелперов (CD4), CD16 и CD25-лимфоцитов, но при этом не изменяется содержание цитотоксических Т-клеток, нормализует концентрацию в крови ИЛ-8 и Г-КСФ, снижает, но не до конт-

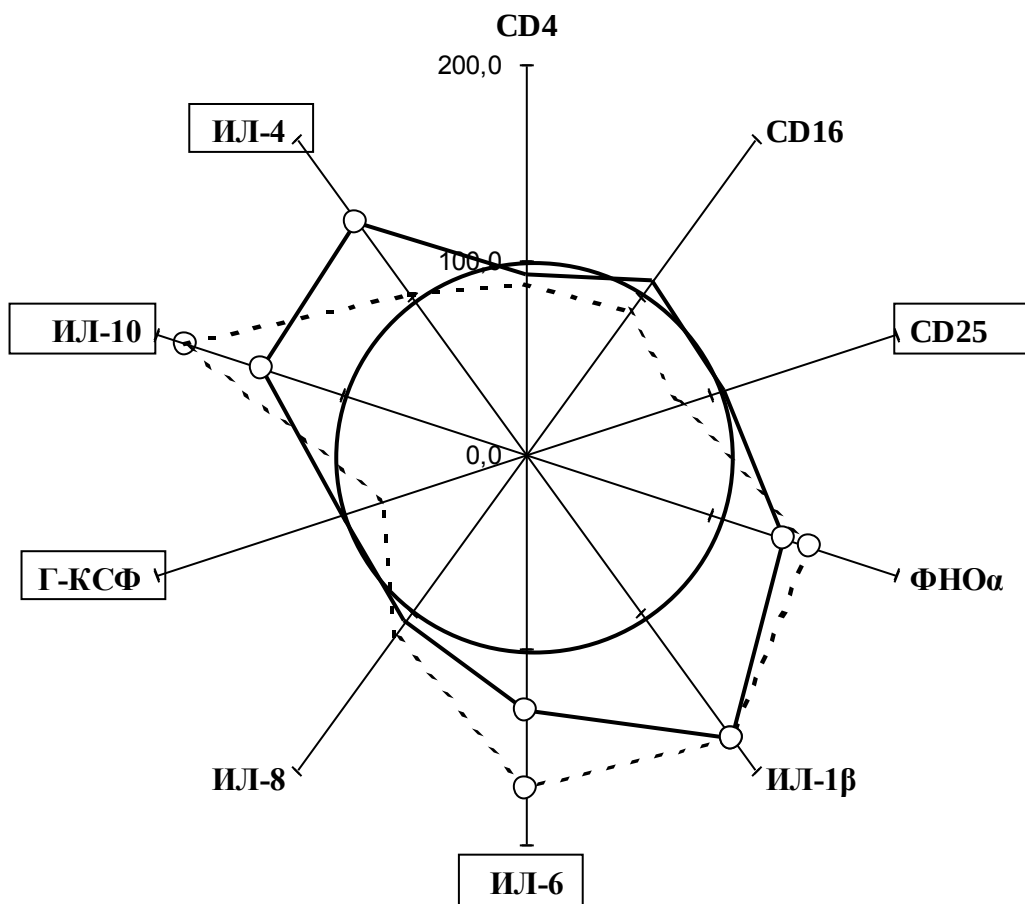


Рис. 2. Параметры иммунного статуса женщин с ХСО на фоне лечения по сравнению со здоровыми донорами.

Условные обозначения: 1 – радиусом окружности отмечены показатели у здоровых доноров (1 группа); 2 – ——— – показатели у больных ХСО после комплексного лечения, дополненного глутоксимом и мексидолом (2 группа); 3 – - - - - - показатели у больных ХСО после комплексного лечения, дополненного имунофаном и мексидолом (3 группа); 4 – ○ – $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 групп по отношению к 1 группе; 5 – □ – $p < 0,05$ между показателями 3 группы по отношению к 2 группе.

рольных значений, концентрацию провоспалительных цитокинов: ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Имунофан с мексидолом повышают концентрацию в плазме крови ИЛ-10, но снижают концентрацию ИЛ-4, также обладающего противовоспалительным действием (рис. 2). При этом данная схема не влияет на активность каталазы, но нормализуют в плазме крови концентрацию АГП.

Логическим продолжением полученных результатов стал сравнительный анализ всех предложенных схем лечения больных ХСО. Первоначально нами для каждого из показателей рассчитаны степени иммунных расстройств (СИР) и установлены формулы расстройств иммунной системы (ФРИС), что позволяло в комплексе оценить состояние

иммунного статуса на фоне проводимой терапии [5].

Установлено, что рейтинговый алгоритм показателей иммунологического статуса у больных ХСО до лечения со II-III СИР включает 12 из 16 изученных показателей: 5 из которых имеют II СИР и 7 – III СИР. ФРИС составила: ФНО α_3^+ , ИЛ-6 $_3^+$ и Г-КСФ $_3^+$. После проведенной фармакотерапии со II-III СИР включает 9 показателей: 4 со II СИР и 5 – III СИР. ФРИС составила: Г-КСФ $_3^+$, ФНО α_3^+ и ИЛ-1 β_3^+ (табл. 1). Использование дополнительно лапароскопических методов лечения уменьшает количество показателей со II-III СИР до 7, ФРИС в данной группе состоит из Г-КСФ $_3^+$, ФНО α_3^+ и ИЛ-6 $_3^+$ (табл. 1).

При этом у больных ХСО после лечения, включавшего помимо традиционной фармакотерапии и оперативного лечения еще и глутоксим и мексидол, рейтинговый алгоритм со II-III СИР включает 4 показателя: 3 из которых имеют II СИР и 1 – III СИР (ФРИС составила: ИЛ-1 β_3^+ , ИЛ-4 $_2^+$ и ИЛ-10 $_2^+$). Использование дополнительно имунофана и мексидола снижает количество показателей, требующих дополнительной коррекции, также до 4: по 2 со II и III СИР (ФРИС включает ИЛ-10 $_3^+$, ИЛ-1 β_3^+ и ИЛ-6 $_2^+$) (табл. 1).

Анализируя полученные результаты, можно заключить, наиболее благоприятная динамика параметров иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов

наблюдается у больных, получавших после оперативного лечения помимо традиционной фармакотерапии еще имунофан с мексидолом, т.к. применение данной фармакологической схемы позволило нормализовать и/или скорректировать большее число нарушенных звеньев иммунного и антиоксидантного статусов, несколько менее эффективной оказалась схема, дополнительно включающая глутоксим и мексидол.

При определении собственных иммуномодулирующих эффектов схем лечения, включающих дополнительно глутоксим и имунофан в сочетании с мексидолом, по сравнению с традиционной консервативной и

Таблица 1

Рейтинговый алгоритм иммунологических показателей больных ХСО до и после различных схем лечения

Больные	ФРИС			СИР		
				II	III	Σ
ХСО до лечения	ФНО α_3^+	ИЛ-6 $_3^+$	Г-КСФ $_3^+$	5	7	12
ХСО + традиционная фармакотерапия	Г-КСФ $_3^+$	ФНО α_3^+	ИЛ-1 β_3^+	4	5	9
ХСО + традиционная фармакотерапия + лапароскопия	Г-КСФ $_3^+$	ФНО α_3^+	ИЛ-6 $_3^+$	3	4	7
ХСО + традиционная фармакотерапия + лапароскопия + глутоксим + мексидол	ИЛ-1 β_3^+	ИЛ-4 $_2^+$	ИЛ-10 $_2^+$	3	1	4
ХСО + традиционная фармакотерапия + лапароскопия + имунофан + мексидол	ИЛ-10 $_3^+$	ИЛ-1 β_3^+	ИЛ-6 $_2^+$	2	2	4

Таблица 2

Собственные корректирующие эффекты использованных фармакологических схем лечения

Показатели	ХСО + традиционная терапия + лапароскопия	Традиционное лечение + лапароскопия + глутоксим + мексидол	Степень коррекции	Традиционное лечение + лапароскопия + имунофан + мексидол	Степень коррекции
CD4	33	8	76	8	76
CD16	50	8	84	8	84
CD25	25	8	68	8	68
CD95	8	8	0	8	0
ФНО α	83	39	53	52	37
ИЛ-1 β	83	80	4	81	3
ИЛ-6	92	32	66	71	23

ИЛ-8	40	8	80	8	80
КСФ	92	8	91	22	76
ИЛ-4	47	47	-1	8	83
ИЛ-10	8	24	-200	16	-100
C ₃	8	8	0	12	-50
C ₄	8	8	0	9	-13
СУММА			321		367

хирургической терапией установлено, что практически по всем изученным показателям иммунного статуса все эти схемы эффективнее традиционной, так как средняя степень коррекции оказалась положительной величиной. Сумма показателей коррекции для глутоксима и мексидола составила 321 балл, тогда как максимальное количество баллов установлено для схемы, включающей дополнительно имунофан и мексидол – 367 баллов (табл. 2).

Положительная динамика показателей иммунного и цитокинового статусов и перекисного окисления липидов совпала с клиническим эффектом различных методов лечения. Так, при поступлении у 89,0% больных ХСО имеется болевой синдром, у 56% – альгодисменорея, у 44 – повышение базальной температуры во время месячных, у 49,0% имеется повышение лейкоцитов в мазках.

После применения традиционных способов лечения происходит недостаточное снижение клинической симптоматики, более выраженное снижение наблюдается при использовании совместно как консервативных, так и оперативных методов лечения, тогда как максимальное снижение клинических проявлений наблюдается после применения дополнительно имунофана и мексидола, после назначения которых отсутствовали рецидивы заболеваний, лишь у 8% больных продолжал наблюдаться болевой синдром и альгодисменорея, у 15% – повышение лейкоцитов в мазках и повышение базальной температуры.

При помощи матрицы множественных корреляций нами была оценена связь между изменениями показателей диагностической оценки выраженности клинической картины и лабораторными показателями иммунного статуса на фоне проводимых схем лечения. В матрицу множественной корреляции вошли такие показатели, как концентрация ФНО α , ИЛ-8, Г-КСФ, ИЛ-1 β и C₄-компонент систе-

мы комплемента, CD25-лимфоциты. Изменения в плазме крови ФНО α и ИЛ-1 β коррелируют практически со всеми показателями клинической динамики у больных ХСО на фоне лечения.

Таким образом, суммарно эффективность влияния на показатели иммунного статуса и клиническую эффективность изученных фармакологических схем по мере убывания можно представить в виде такой последовательности: традиционная фармакотерапия и эндоскопическое лечение + имунофан + мексидол → традиционная фармакотерапия и эндоскопическое лечение + глутоксим + мексидол → традиционная фармакотерапия и эндоскопическое лечение.

В последние годы в связи с ростом числа воспалительных заболеваний все большее внимание уделяется поиску оптимальных путей решения проблем, связанных с воспалением. Актуальность этого направления определяется тенденцией к генерализации и хронизации воспалительных процессов, развитием серьезнейших патофизиологических и патоморфологических изменений в пораженных тканях, вовлечением в патологический процесс иммунной, нервной, эндокринной, репродуктивной и других систем организма. Воспалительная реакция поддерживается повышенной продукцией в системный кровоток цитокинов, обладающих провоспалительной активностью (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), по сравнению с цитокинами с противоположной активностью (ИЛ-4, ИЛ-10). Кроме этого, при хроническом сальпингоофорите имеет место недостаточность Т-клеточного звена иммунитета, что, вероятно, обусловлено декомпенсацией приспособительных механизмов поддержания иммунного гомеостаза. Поэтому коррекция сниженного клеточного иммунитета и повышенной активности провоспалительного звена цитокинового статуса у больных ХСО позволит разорвать порочный круг