

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КУБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

На правах рукописи

Пиктурно Светлана Николаевна

**ТАРГЕТНАЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ
ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА**

3.2.7. Иммунология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
Нестерова Ирина Вадимовна,
доктор медицинских наук, профессор

Краснодар – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1 Вторичный иммунодефицит как причина и основа развития нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний	19
1.2 Распространенность хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин репродуктивного возраста.....	23
1.3 Этиология хронических инфекционно- воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин репродуктивного возраста.....	26
1.4 Современный подход к лечению нетипично протекающих хронических инфекционно- воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин репродуктивного возраста.....	29
1.5 Особенности нарушений функционирования иммунной системы у женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта	38
1.6 Применения официального фармпрепарата основной действующей субстанцией которого является синтетический тимический гексапептид в лечении вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с иммунозависимыми заболеваниями	46
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	49
2.1 Объект исследования	49
2.2. Методы исследования.....	53
2.2.1 Оценка клинического статуса	53
2.2.2 Лабораторные методы исследования	54
2.2.3 Иммунологические методы исследования	54
2.2.4 Статистические методы.....	59

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ	
ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН С НЕТИПИЧНО	
ПРОТЕКАЮЩИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИОННО-	
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА	60
3.1 Клинические критерии иммунокомпрометированности и особенности течения	
нетипично протекающих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний	
генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин	60
3.2 Характеристика клеточного и гуморального звеньев иммунитета женщин с	
нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными	
заболеваниями генитального тракта	63
3.3 Особенности фагоцитарной и микробицидной функции нейтрофильных	
гранулоцитов женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-	
воспалительными заболеваниями генитального тракта.....	67
3.4 Фенотипические характеристики субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов	
(CD64-CD32+CD16+CD11b+ и CD64+CD32+CD16+CD11b+)	
иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими хроническими	
инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта.....	69
3.5 Фенотипические характеристики субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов	
(CD16 ⁺ CD62L ⁺ CD63 ⁻ и CD16 ⁺ CD62L ⁺ CD63 ⁺) иммунокомпрометированных	
женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями	
генитального тракта	72
3.6 Особенности системы цитокинов иммунокомпрометированных женщин с	
нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными	
заболеваниями генитального тракта в период обострения.....	74
ГЛАВА 4 Клинико-иммунологическая эффективность программы таргетной	
иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении женщин с нетипично	
протекающими хроническими воспалительными заболеваниями генитального	
тракта	79

4.1 Разработка программы таргетной иммуномодулирующей терапии с включением синтетического тимического гексапептида в комплексное лечение женщин с нетипично протекающими хроническими воспалительными заболеваниями генитального тракта	79
4.2 Иммуномодулирующие эффекты влияния синтетического тимического гексапептида на клеточное и гуморальное звенья иммунитета иммунокомпromетированных женщин в комплексной терапии с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта в комплексном лечении	80
4.3 Иммуномодулирующие эффекты влияния синтетического тимического гексапептида на фагоцитарную и микробицидную функцию нейтрофильных гранулоцитов женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта в комплексном лечении..	84
4.4 Эффект влияния комплексного лечения иммунокомпromетированных женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта на субпопуляции $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ нейтрофильных гранулоцитов	86
4.5 Цитокиновый профиль иммунокомпromетированных женщин с нетипично протекающими хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта на фоне комплексной терапии с включением синтетического тимического гексапептида.....	91
4.6 Клиническая эффективность таргетной иммуномодулирующей терапии синтетическим тимическим гексапептидом при нетипично протекающих хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях генитального тракта у иммунокомпromетированных женщин	95
ГЛАВА 5 ТАРГЕТНАЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ИММУНОФЕНОТИПОВ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У ЖЕНЩИН С НЕТИПИЧНО ПРОТЕКАЮЩИМИ	

ХРОНИЧЕСКИМИ	ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА.....	99
5.1 Патологические лабораторные иммунофенотипы вторичных иммунодефицитов у женщин в период обострения нетипично протекающих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта	99
5.2 Оценка клинико-иммунологической эффективности таргетной иммуномодулирующей терапии, включенно в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с хроническими нетипично протекающими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта.....	102
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Несмотря на то, что в последние годы накопилось большое количество новых сведений о строении и функционировании иммунной системы (ИС) человека, в настоящее время диагностика и лечение вторичных иммунодефицитов (ВИД) является значимой проблемой клинической медицины. В последние годы большинство специалистов, работающих в практическом здравоохранении, отмечают изменения клинического течения многих заболеваний [74, 128]. При этом наблюдается повышение роста количества заболеваний инфекционно-воспалительной природы, которые отличает не только нетипичность течения и неответственность на лечение в рамках клинических рекомендаций, но и быстрое прогрессирование, несмотря на проводимую терапию, а также хроническое рецидивирующее или упорно-рецидивирующее течение [72].

В современной клинической практике лечение нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта (нпрХИВЗГТ) остается весьма актуальной проблемой. Принимая во внимание определенные успехи, достигнутые для купирования обострения воспалительного процесса, отмечается тенденция к увеличению вялотекущих, затяжных, стертых и часто рецидивирующих нпрХИВЗГТ, характеризующихся мультисистемным поражением, на фоне различных нарушений функционирования системного и мукозального иммунитета, развития синдрома эндогенной интоксикации, нарушений микробиома слизистых оболочек, нейроэндокринных изменений, что отягощает течение болезни и не способствует предупреждению рецидивов нпрХИВЗГТ [59, 128].

Значительную роль в развитии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (ХИВЗГТ) играют инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), вызванные *N. gonorrhoeae* (25,0–50,0%) и *C. trachomatis* (25,0–30,0%), *M. genitalium*

(7,0-20,0%) [150]. В то же время, при нарушении иммунокомпетентности стали чаще встречаться ХИВЗГТ (метрозэндометриты, сальпингоофориты, вульвовагиниты, цервициты), нарушения микробиоты влагалища (бактериальный вагиноз (БВ)), обусловленные условно-патогенными (оппортунистическими) микроорганизмами, нежели ХИВЗГТ, вызванные абсолютными патогенами. Полимикробная этиология ХИВЗГТ представлена облигатно-анаэробными и факультативно-анаэробными патогенами и их ассоциацией, которые в низких титрах могут присутствовать в составе нормальной микрофлоры влагалища (*Bacteroides* spp., *G. vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *E. coli*, *Clostridium* spp., *Prevotella* spp., *Streptococcus* spp. и т.д.) [40, 149].

Несмотря на повышенный интерес к исследованию этиопатогенеза различных инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ), вызванных бактериальными, вирусными или грибковыми патогенами и их ассоциациями, и достигнутые успехи в их лечении и профилактике, современными реалиями являются увеличение встречаемости тяжелых форм заболеваний или торпидного течения воспалительного процесса и при этом отмечается недостаточная эффективность проводимой этиотропной и патогенетической терапии [72].

Среди пациенток, страдающих нпрХИВЗГТ, часто наблюдаются лица, имеющие признаки вторичного иммунодефицита [9]. Иммунокомпрометированность таких пациенток предрасполагает к возникновению острых или хронических, нетипично протекающих, вялотекущих или упорно-рецидивирующих бактериальных инфекций, рекуррентных вирусных инфекций, реактивации медленных вирусных инфекций, плохо поддающихся традиционной терапии.

В последнее время придается большое значение роли приобретенных иммунных нарушений – вторичных иммунодефицитов системного и локального характера, которые часто становятся причиной хронизации инфекционных процессов и развития резистентности к общепринятой терапии [59]. В настоящее время большинством отечественных и зарубежных исследователей и клиницистов

ВИД относится к болезням иммунной системы (МКБ-11). Применяемая при различных вариантах ВИД иммуномодулирующая терапия должна быть направлена, по мнению многих авторов, на коррекцию выявляемых нарушений функционирования иммунной системы и системы интерферонов и, кроме того, учитывать характер клинических проявлений, необычность течения и этиологию инфекционно-воспалительных заболеваний [72, 128].

Однако, до настоящего времени остается не до конца решенным вопрос совершенствования тактики ведения больных с нпрХИВЗГТ. Разработка новых подходов к лечению нпрХИВЗГТ с использованием оптимизированных методов иммунодиагностики и, на этой основе, создание иммунопатогенетически обоснованного метода таргетной иммуномодулирующей терапии ВИД, включаемого в комплексные программы лечения в рамках современных клинических рекомендаций, является весьма актуальной проблемой.

Степень разработанности темы исследования

В последние десятилетия отмечено возрастание количества пациентов, как детей, так и взрослых, имеющих клинические признаки ВИД, которые характеризуются тем, что клинический симптомокомплекс того или иного заболевания не укладывается в стандартную клиническую картину, а терапия согласно разработанным и утвержденным клиническим рекомендациям МЗ РФ не дает позитивной клинической эффективности и не предупреждает рецидива инфекционно-воспалительного заболевания [6, 72, 127].

В настоящее время при использовании современных эффективных антибактериальных препаратов при лечении ХИВЗГТ достигнуты определенные успехи, касающиеся купирования обострения воспалительного процесса. Однако, отмечается тенденция к увеличению вялотекущих, затяжных, стертых и часто рецидивирующих ХИВЗГТ, характеризующихся полисистемным поражением, в частности, снижением системного и мукозального иммунитета, развитием

синдрома эндогенной интоксикации, нарушениями микробиома слизистых оболочек, нейроэндокринными изменениями, что обуславливает появление нпрХИВЗГТ и является одной из самых актуальных проблем в клинической практике [87].

Таким образом, особую актуальность приобретает поиск новых научно-обоснованных подходов, направленных на оптимизацию комплексной терапии нпрХИВЗГТ, предполагающих более адекватное влияние на все звенья патогенеза заболевания, учитывающих необходимость проведения таргетной иммуномодулирующей терапии, направленной на восстановление дефектов функционирования нарушенных механизмов противoinфекционной иммунной защиты, с целью достижения стойкой клинико-иммунологической ремиссии, а также предупреждения последующих рецидивов и поздних осложнений.

Цель исследования

Разработать метод таргетной иммуномодулирующей терапии с дальнейшим включением в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими рецидивирующими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта и оценить его клинико-иммунологическую эффективность.

Задачи исследования

1. На базе исследования особенностей клинических проявлений нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин, в т.ч. в периоде обострения, с учетом наличия различной экстрагенитальной рецидивирующей инфекционной патологии, уточнить клинические критериальные признаки иммунокомпрометированности с оценкой частоты их встречаемости.

2. Уточнить вариативность нарушений функционирования иммунной системы, комплексно оценив состояние клеточного и гуморального звеньев, системы интерферонов, уровней сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов у женщин при обострении нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта с определением лабораторного иммунофенотипа вторичного иммунодефицита.
3. Исследовать вариабельность количественных и фенотипических характеристик субпопуляций $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$, $CD16^+CD62L^+CD63^-$ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$ нейтрофильных гранулоцитов, а также их эффекторные функции у иммунокомпрометированных женщин в острую фазу нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта.
4. Принимая во внимание различные нарушения функционирования иммунной системы, в том числе нейтрофильных гранулоцитов, а также дефицит интерферонов, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, разработать метод таргетной иммуномодулирующей терапии для иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими рецидивирующими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта.
5. Провести сравнительную оценку клинико-иммунологической эффективности комплексного лечения, выполняемого в рамках клинических рекомендаций и комплексного лечения, включающего традиционную комплексную терапию, выполняемую в рамках клинических рекомендаций и таргетную иммуномодулирующую терапию у иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими рецидивирующими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта с

учетом клинических и лабораторных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита.

Научная новизна

- 1) Впервые уточнены критериальные клинические и лабораторные, в т.ч. иммунологические маркеры нпрХИВЗГТ.
- 2) Получены новые данные об особенностях нарушений клеточного и гуморального звеньев ИС и системы интерферонов в периоде обострения нпрХИВЗГТ у женщин: дефицит Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$, Т-хелперов $CD3^+CD4^+$ и В-лимфоцитов $CD3^-CD19^+$, дефицит сывороточного IgG, дефицит сывороточного IFN α на фоне повышенного количества естественных киллерных клеток $CD3^-CD16^+CD56^+$.
- 3) Разработан новый подход клинико-иммунологической оценки вторичного иммунодефицита с определением клинических и лабораторных иммунофенотипов: у женщин с нпрХИВЗГТ имеет место клинический иммунофенотип 1 ВИД, протекающий на фоне 5 лабораторных иммунофенотипов ВИД (от 1 до 5).
- 4) Установлен дисбаланс провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18 и противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 в периоде обострения нпрХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин.
- 5) Показаны неизвестные ранее нарушения экспрессии активационных рецепторов CD11b и CD16 в «сторожевой» $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$ и «незрелой» $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ субпопуляциях НГ, ассоциированные с нарушениями их эффекторных функций, в периоде обострения нпрХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин.
- 6) Продемонстрировано впервые снижение уровня экспрессии рецепторов CD16, CD62L и повышение уровня экспрессии рецептора CD63 в

субпопуляциях $CD16^+CD62L^+CD63^-$ НГ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ в периоде обострения нпрХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин.

- 7) Впервые показана возможность коррекции дефектного функционирования иммунной системы в периоде обострения нпрХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин при условии включения в комплексную программу лечения таргетной иммуномодулирующей терапии фГП.

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в следующем:

- уточнены особенности иммунопатогенеза нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин: наличие острого инфекционно-воспалительного процесса не сопровождается формированием адекватного иммунного ответа (ИО) вследствие дефицита Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$, Т-хелперов $CD3^+CD4^+$, В-лимфоцитов $CD3^-CD19^+$, дефицита сывороточного IgG, дефицита сывороточных IFN- α , дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, дефектной экспрессии мембранных активационных молекул CD11b и CD16 субпопуляций $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ нейтрофильных гранулоцитов
- показана вариабельность фенотипических характеристик субпопуляций $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$, $CD16^+CD62L^+CD63^-$ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ, ассоциированная с нарушением их эффекторных функций у иммунокомпрометированных женщин в остром периоде нетипично протекающих хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта, что вносит новый вклад в понимание механизмов иммунопатогенеза болезни.
- полученные данные о комбинированных количественных и

функциональных нарушениях ИС, дефектах системы IFN на фоне регуляторного дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, свидетельствуют о наличии комбинированного вторичного иммунодефицита у женщин с нпрХИВЗГТ, что позволило уточнить иммунопатогенез нетипично протекающего хронического инфекционно-воспалительного процесса и, на этой основе, подойти к разработке метода таргетной иммуномодулирующей терапии

-у женщин с нпрХИВЗГТ установлено вариабельные лабораторные иммунофенотипы вторичного иммунодефицита (ВИД 1-5), характеризующие различные варианты повреждений иммунной системы, уточнение которых необходимо для рационального использования таргетной иммуномодулирующей терапии и определения ее длительности, при этом клинический иммунофенотип характеризовался одинаковым симптомокомплексом.

Практическая значимость работы

1) Создан программный клинико-anamнестический и иммунодиагностический алгоритм для выявления критериальных признаков иммунокомпрометированности у женщин с нетипично протекающими рецидивирующими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта.

2) Разработанная программа комплексной иммунодиагностики для женщин с нетипично протекающими хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта, позволяет оценить состояние Т-клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, естественных киллерных клеток, интерферонового статуса, цитокинового профиля, а также провести углубленную оценку ведущего звена противомикробной иммунной защиты - нейтрофильных гранулоцитов, - их основные эффекторные функции и состояние различных субпопуляций $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ, $CD16^+CD62L^+CD63^-$ НГ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ.

3) Метод таргетной иммуномодулирующей терапии с использованием официального препарата, действующей субстанцией которого является фГП, обладающего плеiotропными таргетными иммуномодулирующими эффектами, при дополнительном включении в комплексную программу лечения иммунокомпрометированных женщин в периоде обострения нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта, продемонстрировал более высокую, статистически значимую, позитивную клинко-иммунологическую эффективность по сравнению с традиционным комплексным лечением в соответствии с клиническими рекомендациями.

Методология и методы исследования

Протокол исследования соответствует принципам биомедицинской этики, одобрен локальным независимым этическим комитетом (НЭК) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (согласно протоколу № 101 от 24.09.2021). Анализ отечественной и зарубежной научной литературы, позволил определить актуальность темы и сформулировать цель и задачи исследования. В основе исследования лежит проспективный когортный метод, включающий сравнительный анализ клинических и иммунологических данных в оценке клинко-иммунологической эффективности лечения женщин с хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта.

Положения, выносимые на защиту

1) У иммунокомпрометированных женщин в острую фазу нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта выявлены различные дефекты

функционирования иммунной системы – 5 патологических лабораторных иммунофенотипов ВИД, ассоциированных с 1 клиническим патологическим иммунофенотипом ВИД - симптомокомплексом, характеризующимся отсутствием клинически выраженных признаков острого воспаления.

2) У иммунокомпрометированных женщин в остром периоде нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта имеет место иммунопатогенетически значимое нарушение функционирования нейтрофильных гранулоцитов: патологические изменения количественных и фенотипических характеристик субпопуляций $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+HГ$ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+HГ$, $CD16^+CD62L^+CD63^+HГ$ и $CD16^+CD62L^+CD63^+HГ$, нарушение их эффекторных функций, дисбаланс нейтрофил-ассоциированных цитокинов.

3) Разработанный метод таргетной иммуномодулирующей терапии с использованием официального фармацевтического препарата, основной действующей субстанцией которого является синтетический тимический гексапептид – аналог активного центра гормона тимуса типопоэтина, включенный в программу комплексного лечения иммунокомпрометированных женщин в остром периоде нетипично протекающих хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта, продемонстрировал позитивную клинико-иммунологическую эффективность.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные данные, представленные в исследовании, положения, выносимые на защиту, и выводы сформулированы на основе анализа теоретической базы и достаточного объёма наблюдений, продуманного методологического и методического дизайна исследования и адекватного статистического анализа, подтверждают высокий уровень достоверности результатов.

Методы исследования (клинические, лабораторные, в т.ч. иммунодиагностические, статистические) соответствуют поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных цели, задач исследования и анализа полученных данных.

Материалы диссертации представлены на EAACI Hybrid Congress 2022 (г. Прага, 2022 г.), на Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии (г. Москва, 2022 г.), восьмой научно-практической школе-конференции по аллергологии и клинической иммунологии (г. Сочи, 2022 г.), девятой научно-практической школе-конференции по аллергологии и клинической иммунологии (г. Сочи, 2023 г.), на Первом Евразийском международном форуме «Адаптивная медицинская иммунология: реалии и перспективы» (г. Москва, 2023 г.), на Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (г. Москва, 2024 г.), десятой юбилейной научно-практической школе-конференции «Аллергология, иммунология и инфектология для практикующих врачей» (г. Сочи, 2024 г.).

Публикации по теме диссертационной работы

По теме диссертационной работы опубликовано 7 научных статей, из них 3 статьи в журналах ВАК, 4 статьи в базе цитирования Scopus. Количество печатных страниц – 57.

Личный вклад автора в получение результатов

Диссертант принимал непосредственное участие на всех стадиях выполнения работы. Самостоятельно осуществлялся подбор групп пациенток, их клиническое обследование и тестирование иммунологических параметров. Анализ и статистическая обработка полученных данных также выполнены диссертантом. Под руководством научного руководителя были разработаны методология и

дизайн исследования, а также программа таргетной иммуномодулирующей терапии, основанная на применении фармпрепарата с синтетическим тимическим гексапептидом в качестве основного действующего вещества. Написание и оформление диссертационной работы выполнены автором лично при консультационной поддержке научного руководителя.

Внедрение результатов исследования

Новые данные, полученные автором при проведении настоящего исследования, внедрены в:

– учебный процесс ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России: на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС и кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в форме лекций и семинарских занятий для студентов, ординаторов, аспирантов, слушателей циклов повышения квалификации по фундаментальной и клинической иммунологии, клинической лабораторной диагностике, акушерства и гинекологии;

– разработанная программа таргетной иммуномодулирующей терапии для иммунокомпрометированных женщин с хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта внедрена в лечебно-диагностическую работу врачей акушер-гинекологов на амбулаторном и стационарном уровне оказания лечебно-профилактической помощи в лечебных учреждениях: Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар), ГБУЗ Республики Адыгея «ЦРБ Майкопского района» (г. Майкоп).

Работа способствует развитию новых перспектив в лечении женщин с рецидивирующими воспалительными заболеваниями генитального тракта, возможности восстановления дефектов иммунной системы, эффекторных функций НГ (фагоцитарной и микробицидной) путем реконструктивного ремодулирования негативно трансформированного фенотипа субпопуляций

CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ, CD16⁺CD62L⁺CD63⁺НГ и CD16⁺CD62L⁺CD63⁺НГ.

Разработанная программа таргетной иммуномодулирующей терапии иммунокомпрометированных женщин с хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта позволит восстановить дефектное функционирование ИС, уменьшить продолжительность лечения и частоту обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта и, как следствие, снизить количество осложнений (внематочная беременность, бесплодие, хроническая тазовая боль, дисфункция яичников).

Структура и объём работы

Диссертационное исследование построено согласно классической схеме. Включает следующие разделы: введение, 5 глав, заключение, выводы, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературных источников. Список литературы содержит 224 источников, в том числе 130 отечественных и 94 зарубежных работ. Текст изложен на 154 страницах, иллюстрирован 10 рисунками, 18 таблицами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Вторичный иммунодефицит как причина и основа развития нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний

На современном этапе, благодаря исследованию тонких молекулярных механизмов, лежащих в основе иммунопатогенеза инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации, достигнуты определенные успехи в их диагностике и лечении. Тем не менее, научные исследования и опыт практикующих врачей свидетельствуют об отсутствии тенденции к снижению частоты возникновения как острых, так и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, преобладании различных микробных ассоциаций в этиологии заболеваний, что существенно изменяет клиническую картину заболеваний и приводит к их более тяжелому течению, формированию антибиотикорезистентности, недостаточной эффективности имеющихся в арсенале врачей традиционных терапевтических подходов [6, 72].

Начиная с 1974 года, а затем в 1994 году в Меморандуме Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) были сформулированы особенности состояния здоровья населения Земли: во-первых, рост частоты инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых условно-патогенными и оппортунистическими микроорганизмами, а также аллергических, аутоиммунных и онкологических болезней; во-вторых, снижение иммунореактивности у 50–70 % населения в Мировом научном и медицинском сообществе к настоящему времени пришло к единому мнению о том, что нарушения функционирования ИС приводят к многочисленным, нередко тяжелым и жизнеугрожающим, заболеваниям людей и именно болезни ИС могут протекать клинически в виде разнообразных «индикаторных заболеваний», таких как инфекционно-воспалительные, аутоиммунные, аллергические, онкологические заболевания. В связи с этим, в Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11)

болезни ИС классифицируются в отдельной главе – Глава 04 Болезни иммунной системы. [59, 74, 128, 222]

Болезни ИС включают иммунодефициты, которые согласно определению основоположника российской иммунологии Р. В. Петрова (1982) представляют собой нарушения функционирования ИС в ответ на эндогенные или экзогенные генетически чужеродные антигены. Иммунодефициты классифицируются на физиологические иммунодефициты, первичные иммунодефициты (ПИД), приобретенные - вторичные иммунодефицит или ВИД. Физиологические иммунодефициты характеризуются временной дисфункцией ИС и возникают на определенном этапе жизни человека: у новорожденных, во время беременности и в пожилом и старческом возрасте. ПИД, или врожденные ошибки иммунитета, – это стремительно расширяющийся класс болезней, объединяющий разнообразную генетически обусловленную патологию, которая может проявляться в любом возрасте и сопровождается повышенной восприимчивостью к инфекциям, а также может реализоваться такими иммунопатологическими процессами, как аутоиммунные, аутовоспалительные, онкологические и аллергические [47].

ВИД – это наиболее часто встречающаяся патология, в основе которого лежит приобретенное, транзиторное или длительно существующее (от 6 месяцев до 3-6-10 и более лет) генетически недетерминированное повреждение ИС – своеобразная, лабораторно выявляемая, формула иммунного дефекта или комплекса иммунных дефектов [72]. Манифестация ВИД может быть, как в антенатальном, так и в постнатальном периодах развития организма. Основой иммунопатогенеза ВИД можно считать функциональную несостоятельность различных звеньев ИС и, как следствие, невозможность элиминировать антигены, что проявляется разнообразными клиническими симптомокомплексами [72, 127].

Чрезвычайно актуально и то, что в последние десятилетия отмечено возрастание количества пациентов, как детей, так и взрослых, имеющих клинические признаки ВИД, которые характеризуются тем, что клинический симптомокомплекс того или иного заболевания не укладывается в стандартную

клиническую картину, а терапия согласно разработанным и утвержденным клиническим рекомендациям МЗ РФ не дает позитивной клинической эффективности и не предупреждает рецидива инфекционно-воспалительного заболевания [51, 66, 72, 120]. Именно болезни ИС, в частности ВИД, привлекают все большее внимание врачей и исследователей, поскольку частота их возникновения растет в геометрической прогрессии, особенно после того, как весь мир драматично пережил пандемию COVID-19.

При всем разнообразии клинических проявлений ВИД лабораторно выявленные повреждения ИС также могут быть вариабельны и включать нарушения количественных и/или качественных характеристик одного или нескольких ее компонентов. При этом функциональная несостоятельность ИС может быть связана с дефектами клеточных и гуморальных факторов на уровне мукозального и/или системного иммунитета. В то же время, одна и та же инфекционно-воспалительная патология у разных пациентов может иметь в основе либо изолированный ВИД – с вовлечением в патологический процесс одного звена ИС, либо комбинированный ВИД – сочетание дефектов в двух и более звеньях ИС.

Дефектность функционирования различных механизмов противомикробной иммунной защиты обуславливает появление нетипично протекающих, не отвечающих на традиционную терапию ИВЗ различных органов и систем и негативно влияет на течение последних. Так, дефектное функционирование ИС имеет место у большинства детей с рекуррентными ОРВИ, в том числе ассоциированными с герпесвирусными инфекциями, и у детей с рекуррентными ОРВИ, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями и хронической ЛОР-патологией. Диагностируемый ВИД при данных патологиях приводит к развитию частых повторов эпизодов ОРВИ, частых обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, длительному течению активных или рецидивирующих атипичных герпес-вирусных инфекций, не отвечающих на традиционную терапию. У взрослых пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной инфекцией (ГВИ), могут наблюдаться различные лабораторные патологические

иммунофенотипы ВИД [120]. При этом лабораторные признаки ВИД сохраняются и вне периода острых клинических проявлений заболеваний, что способствует персистенции микроорганизмов и усугублению ВИД [73, 81]. Установлены дисрегуляторные процессы в ИС при COVID-19 тяжелого или крайне тяжелого течения, с отсутствием полного восстановления иммунных механизмов в периоде реконвалесценции, что, в конечном итоге, может привести к развитию постковидного синдрома с его полиорганными проявлениями, в том числе нарушениями функционирования ИС, что сопровождается манифестацией и хронизацией ИВЗ различной локализации и этиологии [10, 30, 61].

Рядом исследований показано наличие дефектного функционирования ИС при гнойно-воспалительных заболеваниях (ГВЗ) (острый гематогенный остеомиелит, деструктивная пневмония, острый перитонит, сепсис), при этом вариативность и глубина повреждений ИС коррелировала со степенью тяжести заболеваний, определяя характер течения гнойно-воспалительного процесса от среднетяжелого до тяжелого [34, 110, 125].

Возникновение, тяжесть, особенности течения и исход нескольких очагов воспаления одной этиологии или полиэтиологичных по своей сути зависят от выраженности и характера нарушений мукозального и/или системного иммунного реагирования и при неэффективности и нестабильности результатов традиционной этиотропной терапии, как правило, превалирует комбинированный ВИД.

В связи с изложенным, обоснован интерес исследователей к исследованию иммунопатогенеза и поиску подходов к повышению эффективности лечения пациентов с различной инфекционно-воспалительной патологией. Актуальной проблемой современной клинической иммунологии является создание новых технологий восстановления нормального функционирования ИС при различных ИВЗ на основе проведения иммунодиагностики и уточнения иммунопатогенеза заболеваний, что определяет вектор иммунотерапевтических воздействий и будет позитивно влиять на работу ИС, приводя к модификации клинического течения заболеваний. С этой точки зрения, перспективным направлением клинической

иммунологии является исследование проблемы диагностики, лечения и профилактики хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта.

1.2 Распространенность хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин репродуктивного возраста

К ХИВЗГТ относят спектр воспалительных заболеваний верхнего отдела репродуктивного тракта у женщин, которые могут быть представлены как одной формой (эндометриит, сальпингит, оофорит), так и различной комбинацией нозологий. Согласно данным отечественных исследователей в структуре гинекологических заболеваний воспалительные процессы женских половых органов занимают первое место и составляют 60-65% [87, 198, 218].

Медицинская и социально-экономическая значимость ХИВЗГТ связана не только с ростом заболеваемости, но и с высоким риском возникновения нарушений репродуктивных функций у женщин, что, безусловно, требует пристального внимания. Очевидность данной проблемы обусловлена рядом факторов.

В первую очередь — с высоким уровнем сексуально-трансмиссивных инфекций (ИППП), важная этиологическая роль которых в генезе инфекционно-воспалительной патологии генитальной сферы бесспорна. В течение последних 30 лет спектр патогенов, вызывающих ИППП, значительно увеличился ввиду новых возбудителей. Кроме того, очевидна роль этих заболеваний в формировании многочисленных нарушений репродуктивной функции женщин. Наиболее значимыми являются развитие синдрома хронических тазовых болей, бесплодие, привычное невынашивание беременности, эктопическая беременность. Широкое распространение сексуально-трансмиссивных заболеваний, изменение нормального состава вагинального микробиоценоза под воздействием целого ряда эндо- и экзогенных неблагоприятных воздействий являются причинами развития патологии беременности, плода и новорожденного [145].

Экзогенные и эндогенные факторы, предрасполагающие к развитию острых инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта и их хронизации у женщин [98]:

- низкий социально-экономический статус;
- наличие ИППП в анамнезе;
- наличие хронических эндогенных интоксикаций (хронический алкоголизм, наркомания и др.);
- раннее начало половой жизни;
- частая смена половых партнеров;
- отсутствие барьерной контрацепции, в частности применения индивидуальных средств защиты, и первичной профилактики ИППП в случае незащищенных половых контактов, а также недостаток информации или отсутствие информированности об их использовании;
- проведение внутриматочных манипуляций – прерывание беременности, введение внутриматочной спирали (ВМС), гистеросальпингография, малоинвазивная хирургия и т. д.), особенно молодым женщинам;
- отсутствие или недооценка рациональных методов профилактики инфекционных осложнений в ходе хирургических гинекологических вмешательств.

К сожалению, общемировой статистики по частоте встречаемости ХИВЗГТ нет. Особенности клинических проявлений ХИВЗГТ, в частности малосимптомное течение, и несовершенство методов диагностики не позволяют своевременно установить диагноз, что влияет на статистические показатели распространенности ХИВЗГТ.

Согласно опубликованным данным в США по поводу ХИВЗГТ ежегодно регистрируется около 2,5 млн. обращений к врачу, 200 тыс. госпитализаций и 100 тыс. хирургических вмешательств. Тогда как, ХИВЗГТ в период обострения является причиной обращения более, чем у 1 млн. американских женщин. Так, по данным ВОЗ на 2020 г., 374 миллиона человек инфицированы ИППП —

хламидиозом (129 млн.), гонореей (82 млн.), сифилисом (7,1 млн.) и трихомониазом (156 млн.). Численность инфицированных генитальным герпесом составляет 500 миллионов человек, ВПЧ-инфекцией инфицированы более 660 миллионов людей в мире. В странах Юго-Восточной Азии и Африки также не зарегистрированы тенденции к снижению частоты инфицирования ИППП и, более того, растет риск развития осложнений и хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов [8, 159, 203, 224]. В России женщины с ХИВЗГТ составляют 60-65% амбулаторных гинекологических больных и до 30% – госпитализированных [25]. Принимая во внимание вышесказанное ВОЗ определила одним из своих стратегических направлений на 2022-2030гг. область профилактики, диагностики и лечения ИППП.

Современными реалиями является и то, что около 25% пациенток с ХИВЗГТ не имеют симптомов или заболевания проявляются неспецифическими симптомами, которые могут оставаться незамеченными в течение длительных периодов времени. Более того, при обострении нетипично протекающих рецидивирующих ХИВЗГТ маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок, количество лейкоцитов, уровень нейтрофилов, лептин и IL-6 остаются в пределах референсных значений, что не дает возможности диагностировать наличие обострений ХИВЗГТ [143, 144, 211].

Возможности современной антибактериальной терапии существенно сократили частоту возникновения краткосрочных, нередко жизнеугрожающих, осложнений ХИВЗГТ, таких как tuboовариальный абсцесс, перитонит. Однако, серьезную угрозу для репродуктивного здоровья женщин представляют именно долгосрочные осложнения ХИВЗГТ с формированием рубцово-спаечных изменений, приводящих к деформации или облитерации полости матки, маточных труб, возникновению хронической тазовой боли, бесплодию, эктопической беременности, привычного невынашивания беременности, эндокринных нарушений [86].

Становится очевидным, что решение проблемы лечения и профилактики ХИВЗГТ выходит за рамки оказания только гинекологической помощи и требует комплексного междисциплинарного подхода как к диагностике, так и к определению оптимальных терапевтических, в том числе персонифицированных, воздействий, учитывающих этиопатогенетические взаимоотношения при данной патологии [142].

1.3 Этиология хронических инфекционно- воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин репродуктивного возраста

В развитии инфекционно-воспалительного процесса в органах генитального тракта преобладает восходящий путь инфицирования. Значительно реже распространение возбудителей происходит лимфогенным, гематогенным и контактным путями, когда первичный очаг, как правило, находится экстрагенитально [213].

Микробиом, расположенный в нижней части половых органов женщин, имеет ключевое значение для поддержания гомеостаза и защиты от колонизации патогенными микроорганизмами. Взаимодействие и перекрестная регуляция между микробиотой влагалища и иммунными реакциями в нижних отделах половых путей имеют решающее значение для создания защитной среды от внешних патогенов [163, 195].

Во многих исследованиях с участием женщин репродуктивного возраста сообщается, что *Lactobacillus* spp. является преобладающим видом во влагалище, хотя представители нормальной микробиоты влагалища с преобладанием бактерий, отличных от лактобацилл, описываются рядом авторов [190]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что вагинальное бактериальное сообщество находится в состоянии динамического равновесия и уменьшение количества *Lactobacillus* spp. приводит к дисбактериозу влагалища с ростом вегетирующих условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) пропорционально

дефициту резидентной лактофлоры, который проявляется симптоматически, а также связан с репродуктивными осложнениями [174, 175, 219]. Микробиота, обитающая в шейке матки, недостаточно исследована как отдельная структурная единица, не зависящая от влагалищного микробиома. Современные данные свидетельствуют о сильном сходстве между бактериальными сообществами в шейке матки и в области влагалища, что предполагает восходящую бактериальную колонизацию из влагалища в шейку матки [193].

В отличие от влагалища, эндометрий не был широко исследован в контексте бактериальной колонизации. У здоровых эндометрий, содержит уникальную микробиоту с низким содержанием биомассы, в которой преобладают несколько видов бактерий, включая *Bacteroidetes* (*Flavobacterium* spp.) и *Firmicutes* (*Lactobacillus* spp.) [164, 223].

Микробиом влагалища женщин, за исключением *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., может быть ассоциирован с воспалительным процессом в нижних и верхних отделах генитального тракта [37]. Так, при хроническом эндометрите высеваемость УПМ из эндометрия составила 56,7%. Более 80,0% УПМ (стрептококки, *G. vaginalis*, энтеробактерии и *E. faecalis*) колонизировали эндометрий с высокой степенью обсемененности и в большинстве случаев на фоне вагинальных инфекций, что дает основание считать данные возбудители этиологическими агентами хронического эндометрита [96].

Этиологическая структура ХИВЗГТ, по разным данным, сводится к следующему: доминирующими патогенами (около в 85,0-89,0% случаев) являются *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*. Согласно последним данным, стали чаще встречаться бактериальные вагинозы, ассоциированные с анаэробными микроорганизмами (*Bacteroides* spp, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp, *Peptococcus* spp, *Prevotella* spp., *M. hominis*, *A. israelii*, *U. urealyticum*, *T. vaginalis*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Этиология ХИВЗГТ связана с колонизацией генитального тракта в 15,0% случаев кишечными

(*Campylobacter* spp., *E. coli*, *B. fragilis*) и респираторными (*St. pneumoniae*, стрептококки группы A и B, *S. aureus*, *H. influenzae*) бактериями [20, 87, 146, 205].

Литературные данные относительно роли облигатного патогена *M. genitalium* в этиологии ХИВЗГТ неоднозначны, хотя и отмечено увеличение в 9 раз частоты обнаружения данного возбудителя при развитии заболевания по сравнению со здоровыми пациентками [94, 135, 145, 165, 197].

В ряде многоцентровых исследований показано, что особенностью современной этиологической структуры ХИВЗГТ являются ассоциации микробных агентов на фоне возрастания дисбиотических нарушений влагалища [40]. Высокая степень контаминации влагалища облигатной микрофлорой (аэробной и анаэробной), низкоиммуногенные свойства доминирующих УПМ, ускользающих из-под надзора ИС, приводят к реализации их патогенности.

В то же время, высокая частота неадекватного, зачастую бесконтрольного и многократного, использования антибактериальных препаратов способствуют, помимо развития антибиотикорезистентности, увеличению роли УПМ в патогенезе ХИВЗГТ, которые приобретают патогенные свойства при определенных условиях, в частности при снижении иммунорезистентности, и способны вызвать воспалительный процесс [116]. Активация УПМ в генитальном тракте способствует поддержанию хронического воспаления, что усложняет лечение таких пациенток и, как следствие, ведёт к повышению рисков развития бесплодия, невынашивания беременности, спаечного процесса, хронической тазовой боли, эктопической беременности, гиперпластическим процессам эндометрия и, в совокупности, значительно ухудшает репродуктивное здоровье и качество жизни женщин [3, 35, 41, 54, 111, 121, 134, 135, 150, 156]. Лучшее понимание микробиома репродуктивного тракта при ХИВЗГТ позволят разработать методы лечения, направленные не только на устранение патогенной флоры, но и на воссоздание нормальной микроэкологии генитального тракта и нормализацию перекрестных иммунных взаимодействий, способствующих достижению стойкой ремиссии

заболеваний, восстановлению архитектоники эндометрия и успешному размножению [40, 122].

1.4 Современный подход к лечению нетипично протекающих хронических инфекционно- воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин репродуктивного возраста

Лечение ХИВЗГТ, по-прежнему, остается одной из ведущих проблем в современной гинекологии. Несмотря на достигнутые успехи современной медицины при оказании медицинской помощи женщинам с ХИВЗГТ в период обострения у части из них прослеживается недостаточный и/или кратковременный позитивный клинический эффект, что обусловлено возникновением резистентных форм возбудителей, побочным действием проводимой терапии связанным с развитием дисбиоза слизистых половых путей и ЖКТ, аллергических реакций и т.д., а также отсутствием позитивного влияния данной терапии на повреждённую ИС [58, 112]. Хотя показано, что у женщин с уже сформировавшимся хроническим воспалительным процессом в генитальном тракте имеются различные нарушения в ИС, регистрируемые как со стороны гуморальных и клеточных звеньев адаптивного иммунитета, так и со стороны врожденного иммунитета, в частности снижение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов. Большинство исследователей высказывает мнение о том, что применение иммуномодулирующих препаратов при ХИВЗГТ, направленно непосредственно на восстановление дефектного функционирования ИС, что способствует достижению значимых клинических эффектов, улучшает исход и прогноз заболеваний [3, 56, 86, 118, 204].

Цитокиноterapia

Учитывая регуляторную роль цитокинов в формировании и разрешении воспалительного процесса при иммунозависимых заболеваниях различной этиологии, обоснована и научно доказана необходимость применения препаратов цитокинов в клинической практике для лечения различных инфекционно-

воспалительных заболеваний. Широко применяются в практической деятельности следующие препараты на основе цитокинов: ронколейкин, интерфероны, суперлимф, беталейкин, молграмостим, лейкомакс [105, 123, 124, 130].

Ронколейкин (рекомбинантный IL-2), эффективность и безопасность которого доказана многолетним опытом при лечении различных ГВЗ [97].

Успешно применяется в гинекологической практике в составе комплексной терапии рекомбинантный IL-2. Он оказывает позитивный иммуномодулирующий эффект за счет влияния на рост, дифференцировку и активацию Т-клеток, ЕК-клеток, В-клеток, индуцирует секрецию IFN γ и фактора роста и регулирует экспрессию рецептора IL-2 [95].

Выявлены высокая частота вирусных и бактериальных инфекций у женщин с хроническим эндометритом и повышение провоспалительных цитокинов. Применение локальной цитокинотерапии препаратом Суперлимф при обострении хронического эндометрита вирусной и бактериальной этиологии позволяет снизить уровень провоспалительных цитокинов TNF- α в 2,4 раза, IL-6 в 2,9 раза, IL-8 в 1,2 раза, IFN- γ в 1,8 раза, уменьшить проявления местного воспалительного процесса в эндометрии и достичь ремиссии заболевания [31].

Широко известными лекарственными средствами применяемые в клинической практике являются интерфероны - IFN- α 2, IFN- β и IFN- γ [42].

Только в РФ зарегистрированы более 30 лекарственных препаратов, которые имеют в своем составе рекомбинантный IFN- α 2b. Среди них наиболее часто применяемые и показавшие позитивные клинические эффекты является IFN- α 2b с антиоксидантами (Виферон®). Этиологически и патогенетически обосновано использование препарата IFN- α 2b с антиоксидантами у пациентов с частыми респираторными вирусными инфекциями, хроническими гепатитами, ГВИ, такими как упорно-рецидивирующая ВПГ1/2 типа инфекция, опоясывающий лишай, хроническая активная Эпштейна-Барр вирусная инфекция, хроническая цитомегаловирусная инфекция, хроническая активная вируса герпеса человека 6 типа инфекция [92, 161].

У этих категорий пациентов выявлены выраженные нарушения в интерфероновой системе, которые проявляются в значительном снижении уровня IFN- α и IFN- γ , которым показана применение интерферонотерапии [39].

Целесообразно включение в терапевтический комплекс при лечении ХИВЗГТ препаратов интерферона для коррекции нарушенного иммунитета и повышения эффекторных механизмов иммунной системы с целью достижения полной элиминации микробных агентов. IFN α 2b, входящий в состав препаратов, обладает регуляторным действием на иммунокомпетентные клетки, потенцируя их биологическую активность, вследствие чего реализуется опосредованный антибактериальный эффект [19]. Кроме того, прекращение персистенции микробных агентов уменьшает пролиферативную активность стромальных клеток эндометрия, что важно для предотвращения вероятности опухолевой трансформации. Показательно и то, что применение суппозиторий препаратов интерферона с антиоксидантами в остром периоде ХИВЗГТ одновременно со стандартной терапией способствует более быстрому разрешению воспалительного процесса, уменьшению тканевой гипоксии, препятствует развитию микроциркуляторных нарушений, что в конечном итоге сокращает сроки пребывания пациенток в стационаре, позволяет отказаться от оперативного лечения поскольку профилактирует развитие осложнений. При этом снижается процент побочных явлений, характерных для вводимых парентерально высоких доз препаратов интерферона [80].

Опыт использования комбинированной интерфероно- и иммунотерапии с включением прологированной системной терапии IFN α 2b в сочетании с антиоксидантами и глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) у женщин с хроническим эндометритом и хроническим сальпингоофоритом вне периода обострения в комплексной прегравидарной подготовке привело к восстановлению эффекторных функций НГ с достижением баланса между процессами поглощения и микробицидной активности. При этом произошло перераспределение субпопуляций за счет снижения в 6,8 раза содержание субпопуляции

CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, редуцированной по CD11b. Использование только прегравидарной подготовки без иммунотерапии не способствовало восстановлению дефектного функционирования НГ [55].

Синтетические иммуностропные препараты с поливалентным действием

Азоксимера бромид (Полиоксидоний) - «сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и N-карбоксиметила - 1,4-этиленпиперазиний бромида. Иммуномодулирующий эффект оказывает азоксимера бромид на нейтрофильные гранулоциты, усиливая их хемотаксис, микробицидные и эффекторные функции. Не оказывает выраженного влияния на цитокиновый профиль. За счет повышения функциональной активности моноцитарно-макрофагальной системы оказывает влияние на клеточный и гуморальный иммунитет». Многими отечественными авторами были продемонстрированы позитивные эффекты влияния Полиоксидония в комплексной терапии ХИВЗГТ на клинический и иммунологический статусы [24, 57]. Так, в работе Зиядуллаева У.Х. (2013г) было продемонстрировано повышение исходно сниженных CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов, а также тенденция к повышению CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов, нормализация концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G, улучшение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов при применении Полиоксидония в комплексном лечении ХИВЗГТ у женщин. Клиническая эффективность показана в виде регресса симптомов воспаления в генитальном тракте и эрадикации возбудителя в 100,0% случаев [43].

Мурамилдипептиды (МДП) являются фрагментами бактериального пептидогликана, которые распознаются цитозольными внутриклеточными рецепторами NOD1 и NOD2 [155, 189]. ГМДП представитель группы, оказывающий иммуномодулирующие свойства на функциональную активность НГ, моноцитов, макрофагов и естественных киллерных клеток (ЕКК). Помимо этого, влияет на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [52]. ГМДП индуцирует синтез различных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ), что усиливает противовоспалительную, противоопухолевую и репаративную активность. ГМДП

способствует восстановлению количества НГ, что обосновывает его использование при нейтропениях. Клинически подтверждено снижение частоты осложнений гнойно-воспалительных [17, 22, 26, 27, 103, 119]. Также высокая эффективность была продемонстрирована при ХИВЗГТ, ассоциированных с ВПЧ- и ВПГ-инфекциями, в период обострения. Клинически показан более быстрый регресс симптомов инфекции и снижение риска рецидива ХИВЗГТ. Со стороны показателей иммунного статуса – более быстрое восстановление показателей местного и системного иммунитета [23, 36, 38, 53, 56, 68, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 91, 181, 196]

Аминодигидрофалазиндион натрия (Галавит) - синтетический иммуномодулятор с направленным действием на функционально-метаболическую активность моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, ЕКК. Помимо этого, Галавит нормализует гуморальный иммунитет, опосредованно повышает выработку интерферонов (IFN- α и IFN- γ), ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами TNF- α , IL-1, IL-6, АФК, от уровня которых зависит интенсивность воспаления, выраженность интоксикации, уровень оксидантного стресса.

Галавит доказал свою эффективность в лечении и профилактике различных инфекций бактериальной и вирусной этиологии [2, 21, 99]. При комплексной терапии обострения ХИВЗГТ продемонстрированы положительные эффекты на клеточное звено ИС: увеличение количества Т-лимфоцитов CD3⁺ и Т-хелперов CD3⁺CD4⁺, снижение количества Т-цитотоксических CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов и ЕКК CD3⁺CD16⁺CD56⁺, нормализация уровня иммунорегуляторного индекса. Положительный эффект использования Галавита отмечается на регуляцию цитокинопродукцию. Отмечено, что препарат способствует снижению IL-1, IL-6, TNF- α , а уровень IL-4, IL-10 имеет тенденцию к повышению, что коррелирует со снижением повышенных в период обострения титров IgG. Изменения в иммунном статусе сопровождались и положительной клинической картиной в виде купирования симптомов воспаления.

Препараты тимического происхождения

В настоящее время признано, что нервная и эндокринная системы играют ключевую роль в регуляции ИС, используя для этого гормоны, нейропептиды и нейротрансмиттеры. В свою очередь, ИС также оказывает влияние на нейроэндокринные процессы с помощью имунотрансмиттеров, имунопептидов и цитокинов. [70]. Данная концепция послужила основой нового направления в медицине - нейроиммуноэндокринологии, что позволяет более углубленно исследовать процессы, которые стоят в основе регулирования ключевых гомеостатических функций [85, 101] и, на этой основе, создать лекарственные препараты таргетного действия. Особое внимание получили пептиды, полученные из тимуса, который обладая разнообразным набором синтезируемых медиаторов, можно рассматривать как «интеграционную платформу», осуществляющую взаимодействие между нервной, иммунной и эндокринной системами через межклеточные взаимодействия и внутриклеточные сигнальные пути [12, 158].

Можно с уверенностью заявить, что структурные характеристики тимических пептидов играют важную роль в обеспечении их свойств, что явилось стимулом для разработки тимомиметиков.

Известны препараты естественного происхождения, полученные из экстрактов ткани тимуса рогатого скота.

Тактивин – полипептидный препарат, выделенный Арионом В.Я. и соавт. (1981) из аутолизата тимуса (1,5 - 6 кДа), в экспериментальных и клинических исследованиях восстанавливал количество и функциональную активность ЕК-клеток и Т-киллеров, повышал содержание тимического сывороточного фактора. Применение данного препарата в составе комплексной терапии продемонстрировало клинко-иммунологическая эффективность при радиационной иммунодепрессии кроветворения; при первичных иммунодефицитных состояниях; при лечении генерализованных форм герпеса; при

рассеянном склерозе, острой септической и гнойно-воспалительной патологии, при острых и хронических инфекционных процессах [5].

Тималин, полученный путем кислотного гидролиза тимуса, содержащий дипептиды Glu-Trp Lys-Glu и трипептид Glu-Asp-Pro, продемонстрировал способность модулировать дифференцировочные рецепторы лимфоцитов. Улучшение клинического состояния наблюдалось в 80-93% случаев на фоне восстановления субпопуляций Т- и В-лимфоцитов. Сокращения периода реабилитации наблюдалось при применении тималина при острой пневмонии, бронхиальной астме, тимомегалии, саркоидозе, системной красной волчанке, псориазе, ревматоидном артрите. Было отмечено увеличение продолжительности периодов ремиссии при хронических процессах [102]. При профилактическом назначении данного препарата был уменьшен риск формирования ВИД у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [114]. При лечении вирусного гепатита В после 2-х курсов тималина у 50% больных исчезали маркеры возбудителя и наступала стойкая ремиссия. При перитоните показатель летальности на фоне терапии тималином был в 4 раза ниже по сравнению с применением только стандартной терапии [4, 45, 63, 72].

Тимоген (дипептид Glu-Trp) был выделен из тималина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и позже был синтезирован несколькими методами. Glu-Trp был исследован при различных патологиях, где были показаны его клинико-иммунологические эффекты при полном отсутствии побочных эффектов [49, 62, 108]. Применение тимогена при эндометритах, развившихся после кесарева сечения, сопровождается нормализацией количества Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов, уровня IgG, гемостаза и улучшением клинического состояния, тогда как стандартная терапия не ликвидирует выявленные нарушения [29].

Бестим (дипептид γ -D-Glu-L-Trp) оказывает стимулирующее действие на экспрессию Thy-1 антигена пре-Т-клетками костного мозга и продукцию IL-2, ускорял созревание Т-клеток в тимусе, увеличивал экспрессию α субъединицы

рецептора IL-2 и IL-2-зависимую пролиферацию лимфоцитов, продукцию IL-2 и IFN- γ на фоне снижения продукции IL-4. Бестим стимулировал цитотоксическую активность ЕКК, усиливая фагоцитарную и переваривающую активность макрофагов. Бестим продемонстрировал ярко выраженную биологическую активность, обусловленную высокоаффинным связыванием с неопиоидными рецепторами β -эндорфина на мембранах тимоцитов и макрофагов [11, 100]. Продemonстрирован факт протективного иммунокорригирующего эффекта бестима в отношении НГ, поврежденных иммунизацией. В наших работах впервые были установлены иммунотропные эффекты бестима в отношении функциональной активности интактных НГ как в экспериментах *in vitro*, так и в экспериментах *in vivo* в динамике при длительном или однократном введении дипептида [14, 18].

Тимопентин (Thymopentin, TP5, Immunox, Mepentil, Sintomodulina, Timuno) активно исследовался в аспекте влияния на блокировку нервно-мышечных синапсов, поскольку он регулировал взаимодействие между иммунной, эндокринной и нервной системами [160]. Исследования Новоселовой Е.Г. и соавт. (2008) показали, что Тимопентин *in vivo* не оказывают токсического воздействия на организм и выработка TNF- α и NO, индуцированная препаратом, незначительна. Также авторы сообщали, что тимопентин может модулировать поведение при стрессе [153].

Одной из основных функций тимопоэтина является регуляция лимфопоэза. Было показано, что тимопентин (TP5) влияет как на фенотипическую дифференцировку Т-клеток, так и регуляцию ИС и индуцирует дифференцировку клеток костного мозга в зрелые клетки *in vitro* [154, 208, 215]. Meroni P.L. и соавт. (1987) показали, что Тимопентин увеличивает синтез IL-2 [168]. В эксперименте *in vitro* Zhu M.-X. и соавт. (2015) показали, что Тимопентин усиливает генерацию линии Т-клеток, происходящих из эмбриональных стволовых клеток человека [216] Fan Y.-Z. и соавт. (2006) опубликовали данные о способности TP5 ингибировать пролиферацию и индуцировать дифференцировку в клеточной

линии лейкемических промиелоцитов человека HL-60 [214] Применение ТП-5 у ряда больных с первичными иммунодефицитами позволило улучшить клиническое состояние пациентов на фоне регуляции гемопозза данным препаратом [131]. Множество исследований *in vivo* продемонстрировали эффективность ТР5 при лечении различных иммунодефицитных заболеваний: неопластических, аутоиммунных, миастении, ревматоидного артрита, плечелопаточного периартрита, тендинита и гонартроза, атопического дерматита, системной склеродермии, рецидивирующих вирусных заболеваний (вирус гепатита В, ВИЧ и др.), хронического бронхита и т. д. [206, 207, 214]. Mendling W. и соавт. (1996) опубликовали результаты испытаний тимопентина при вагинальных микозах. Авторы пришли к выводу, что лечение тимопентином позволило снизить частоту рецидивов только у пациентов с хроническим рецидивирующим вагинитом, вызванным *C. albicans*. [179]. Amoroso R Di Rosa и соавт. (1989) исследовали эффективность лечения тимопентином при инфекции уrogenитального тракта. Микробиологические исследования проводились с микроскопическими и культуральными исследованиями до и после шести недель лечения ТР5 в сочетании с антибактериальной терапией. У пациентов в течение периода наблюдения отмечалось достоверное снижение инфекционных эпизодов, повышение активности ЕКК, восстановление клеточного иммунитета у лиц с гипоэргией [169]. В работе Ochoa E. L. и соавт. (1990) опубликована информация о прямом влиянии тимопентина (Arg-Lys-Asp-Val-Tyr) на медленную инактивацию никотиновых ацетилхолиновых рецепторов нейронального типа (NACHR), индуцированную холинергическими агонистами на ооцитах [191]. При этом, пентапептид не обладал собственной активностью по блокированию ионных каналов или агонистической активностью и проявлял потребность в Ca^{2+} для проявления своих эффектов. Таким образом, ТР-5 оказывал прямое влияние на ацетилхолиновые рецепторы NACHR, напоминающее действие неконкурентных блокаторов.

Zuojia Liu 1., Xiliang Zheng и соавт. (2007) опубликовали данные о том, что TP-5 взаимодействует напрямую с HLA-DR на антигенпрезентирующих клетках (АПК) [182].

В работах Li J. (2013) и Xubiao W. (2021) были опубликованы данные о том, что TP-5 способен усиливать иммунный ответ путем связывания с рецептором врожденного иммунитета TLR2, активируя продукцию цитокинов TNF- α и IL-6 через сигнальный путь MyD88 – NF- κ B, а также индуцирует синтез иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG [210, 212].

Известно, что агонисты TLR2, являются многообещающими кандидатами в качестве адъювантов вакцин и фармацевтических препаратов, поддерживающих иммунотерапию, поскольку они могут напрямую активировать TLR2 и, тем самым, усиливать как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. TLR2, обладающий самым широким спектром распознавания рецепторов врожденной ИС, распознающие патоген-ассоциированные молекулярные образы- PAMP (бактериальной, грибковой и вирусной природы) и рецепторов, которые распознают молекулы, образующиеся при повреждении собственных тканей- DAMP (HSP70), экспрессируется многими клетками (моноцитами, дендритными клетками, клетками слизистых оболочек, НГ и тучными клетками) [132, 138]. Активация TLR2 инициирует рекрутирование адапторных молекул TIRAP, MyD88, IRAKs и TRAF6 с последующей активацией MAPK, IKK и NF- κ B и усиление экспрессии их соответствующих генов-мишеней, включая индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), TNF- α и IL-6 [151, 192]. Данный вектор работы TP-5 через TLR2 объясняет активацию сигнального пути с участием митоген-активируемых протеинкиназ p42/p44 (MAPK) в моноцитах, описанную значительно ранее в работе Gonser S. и соавт. (1999) [217].

1.5 Особенности нарушений функционирования иммунной системы у женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

К настоящему времени, не существует единой концепции патогенеза ХИВЗГТ, которая бы детально описывала все уже известные механизмы возникновения и взаимосвязи различных патологических процессов, их, возможно, одновременную или последовательную задействованность в поддержании воспаления [106].

Следует отметить, что восходящий путь инфекции является преобладающим в генезе возникновения воспалительного процесса органов генитального тракта у женщин [213]. Одним из основных факторов развития ХИВЗГТ являются эндогенные токсические процессы. У женщин, страдающих ХИВЗГТ, основной причиной синдрома эндогенной интоксикации являются различные патогены. Эндо- и экзотоксины, а также другие отходы жизнедеятельности патогенов оказывают подавляющее воздействие на работу ретикулоэндотелиальной системы и снижают активность факторов врожденного иммунитета – фагоцитов, комплемента. Они также вызывают нарушение микроциркуляции в органах и тканях. Нерациональная антибактериальная терапия способствует поддержанию эндогенной интоксикации.

Известно, что от функционирования ИС зависит течение и исход любого воспалительного процесса, в том числе хронического воспалительного процесса в генитальном тракте у женщин. Нарушение врожденных и адаптивных механизмов противобактериального иммунитета, развитие и усугубление ВИД способствуют прогрессированию воспалительного процесса и возникновению рецидивов ХИВЗГТ, постепенно вовлекая различные органы и системы организма, как например, нервную, сосудистую, эндокринную системы, нарушая обмен веществ и эмоционально-психическое состояние. Исходя из вышеизложенного, хронические инфекционно-воспалительные процессы генитального тракта у женщин репродуктивного возраста следует рассматривать как общее полисистемное заболевание.

Нарушения баланса между микробиотой генитального тракта и ИС могут привести к неадекватным иммунным реакциям или чрезмерному воспалению, или снижению ИО и доминированию патогенных бактерий над нормальными симбионтами — «экологическим нарушениям» [7, 171, 213].

Важная роль в патогенезе ХИВЗГТ генитального тракта принадлежит именно ИС, от полноценности работы которой зависят особенности течения и исход самого заболевания, а также возникновение и благополучное течение беременности или развитие бесплодия и репродуктивных потерь [82, 98]. По данным Шуршалиной А.В. (2003г) хронический эндометрит был единственной верифицированной причиной невынашивания беременности у 52,0% и бесплодия – у 18,8% обследованных пациенток [129].

В ряде работ продемонстрировано, что количество и функция иммунных клеток в патологической эндометриальной иммунной микросреде при хроническом эндометрите взаимосвязаны с системными иммунологическими изменениями, что может отрицательно влиять на имплантацию эмбриона, а также на развитие и поддержание беременности и приводить к рецидивирующей репродуктивной недостаточности и привычному выкидышу [67, 90, 133].

В противовес этому утверждению, другими исследованиями показано, что существенных изменений в количестве периферических Т-клеток, ЕК-клеток, В-клеток, цитолитической функции Т-клеток и ЕК-клеток при хроническом эндометрите в периферической крови не наблюдалось, тогда как локально были индуцированы высокие уровни врожденных и адаптивных иммунных клеток матки, что изменяет восприимчивость эндометрия, негативно влияет на имплантацию, беременность и сопровождается рецидивирующей репродуктивной недостаточностью [171, 213].

ХИВЗГТ характеризуются сложным и вариабельным комплексом иммунных реакций. Поддержание хронического нетипично протекающего воспалительного процесса у женщин с ХИВЗГТ связано с недостаточной эффективностью

формирования адекватного ИО на инфекционные патогены на фоне ВИД, что ведёт к нарушению элиминации и длительной персистенции этиопатогенов.

Многими исследованиями показано, что у женщин с ХИВЗГТ возникает ВИД, характеризующийся недостаточной эффективностью гуморального и клеточного иммунитета, снижением активности клеток фагоцитарной системы, цитокиновым дисбалансом [78, 107, 166]. ВИД клинически характеризуется тем, что жалобы и клинические проявления того или иного заболевания не укладываются в обычную клиническую картину. В основе лежит приобретенное, транзиторное или длительно существующее (от 6 месяцев) повреждение ИС, что проявляется нетипично протекающими острыми или хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями [72].

Многими отечественными и зарубежными авторами показан дисбаланс со стороны клеточного звена иммунитета у женщин в период обострения ХИВЗГТ, который проявлялся в виде снижения уровня $CD3^+$ и $CD3^+CD19^+$ лимфоцитов, сниженным соотношением $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ (ИРИ) [50, 83]. В ряде работ показано снижение естественных киллерных клеток $CD3^+CD16^+CD56^+$ [77, 83, 167]. Также показан неадекватный иммунный ответ со стороны гуморального звена иммунитета в виде снижения уровня сывороточного IgG, на фоне повышение концентрации сывороточных IgA и IgM, а также в виде нарушения фагоцитарной функции нейтрофилов/моноцитов [1, 9, 31, 44, 78, 79, 88, 180].

Одним из ключевых направлений современной иммунологии является исследование цитокинового профиля при различных заболеваниях инфекционно-воспалительного генеза, в том числе при ХИВЗГТ у женщин.

Развитие адекватного воспалительного процесса и специфического ИО осуществляется при активной продукции различными клетками провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [65]. Во многих исследованиях были обнаружены высокие уровни IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α [46, 69, 172, 202] у женщин в период обострения ХИВЗГТ [185]. IL-1 β , который играет фундаментальную роль в развитии многих острых и хронических заболеваний

человека [157, 201]. IL-1 β является индуктором синтеза клетками других провоспалительных цитокинов таких, как TNF- α и IL-6. Наряду с собственно «провоспалительными» эффектами IL-1 β участвует в регуляции адаптивного ИО, опосредованного Th1- и Th17-клетками, которые являются ключевыми в развитии воспаления. Известно, что цитокины Th1-зависимого иммунного ответа инициируют цитотоксические и воспалительные реакции клеточного иммунитета, а цитокины Th17-опосредованного иммунного ответа обеспечивают развитие нейтрофильного воспаления и формирование аутоиммунитета. Охарактеризованы также механизмы нейтрофил-опосредованной активации IL-1 β [46, 170].

Концентрация IL-6, как и IL-1 β , увеличивается при многих воспалительных заболеваниях, и коррелирует с повышением маркёров острофазового воспаления. IL6 регулирует функции как иммунных, так и неиммунных клнток различных органов. Синтез IL6 осуществлялся как В-лимфоцитами, Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, тучные клетки, НГ, так и стромальнымми клетками и другими нелимфоцитарными клетками (эндотелиальные клетки, фибробласты, гломерулярные, мезангиальные клетки, кератиноциты и опухолевые клетки) [113, 200]. TNF- α также является основным участником воспалительного процесса рекрутирует и активирует нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты в местах повреждения тканей и инфицирования [115, 221].

Нейтрофил-ассоциированные цитокины IL8 и IL18 участвуют в регуляции функций НГ на ранних стадиях воспалительного процесса. IL-8 индуцирует хемотаксис гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления. Он способен активировать нейтрофилы, стимулируя их дегрануляцию. IL-18 стимулирует продукцию таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8 и противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-13 [136].

Среди противовоспалительных цитокинов одним из наиболее исследованных является IL-10, продуцируемый моноцитами, макрофагами и лимфоцитами, включая Т-хелперы типа 2 (Th2), регуляторными Т CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺- клетками,

цитотоксическими Т-клетками и активированными В-лимфоцитами, тучными клетками. IL-10 оказывает противовоспалительное и антицитокиновое действие: он ингибирует синтез цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 типа, хемокинов, адгезионных молекул, моноцитарно/макрофагальных факторов – TNF- α и других [28, 199]. Уровень IL-10 при ХИВЗГТ в период обострения в ряде исследований был или повышен, или отмечалась высокая вариабельность уровня данного цитокина, что объясняется авторами, как прогрессирование хронического инфекционно-воспалительного процесса [25]. Известно, что IL-4 является индуктором гуморального иммунитета – Th2-иммунного ответа, уровень которого повышается в острый период бактериальной инфекции. При ХИВЗГТ в стадии ремиссии отмечается активация иммунного ответа на постоянную антигенную стимуляцию из очага хронического воспаления, вследствие чего в перитонеальной жидкости повышается концентрация IL-4, что создает неблагоприятный для возникновения и развития беременности баланс цитокинов и способно вызвать развитие иммуно-эндокринных нарушений и бесплодие [78, 166].

Ряд исследований показывают преобладание провоспалительных цитокинов в острую фазу воспаления органов генитального тракта, однако на фоне стандартной противовоспалительной терапии уровень провоспалительных цитокинов не достигает уровня показателей здоровых женщин. Данные дисрегуляторные изменения в ИС женщин на фоне стандартной терапии ХИВЗГТ позволяют высказать предположение о сохранении активности воспалительного процесса или высокую вероятность возникновения обострения в более короткие сроки, что диктует необходимость поиска новых терапевтических стратегий [33, 84, 89, 93, 104].

Особый интерес представляет более глубокое исследование функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ), как клеток, которые первыми реагируют на вторжение патогенов. Эффекторная функция НГ осуществляется различными механизмами дегрануляции и продукции активных форм кислорода (АФК), образования внеклеточных нейтрофильных

экстрацеллюлярных ловушек (NET) [71, 141, 173, 177]. Помимо этого, НГ синтезируют различные цитокины. Представители нормальной микрофлоры генитального тракта (лакто- и бифидобактерии) оказывают регулирующее действие на состояние микробиоценоза органов малого таза, стимулируя образование нетоза (NETosis) [13].

Согласно современным научным данным, существует целый ряд субпопуляций НГ с различным фенотипом и, как следствие, различными функциями, как иммуностимулирующими, так и иммуносупрессивными [117].

Различают субпопуляции НГ с различным репертуаром рецепторов. За счет этого НГ отличаются по функциям. Выделяют НГ регуляторные и супрессорные. Провоспалительные способны индуцировать воспалительную реакцию. Среди них выделяют воспалительные с позитивным потенциалом (антибактериальным, противовирусным, противогрибковым) и с негативным цитотоксическим потенциалом, которые вызывают повреждение тканей и, напротив, противовоспалительные, способствующие регрессии воспаления. «Агрессивные»; противовоспалительные – регулирующие регрессию воспаления; кроме того, известны про и противоопухолевые субпопуляции НГ (TAN1 и TAN2 соответственно) и гибридные, которые сочетают в себе свойства НГ и дендритные клетки [75, 76, 126].

Противомикробная активность НГ ассоциирована с ведущими поверхностными мембранными рецепторами.

Прежде всего с Fcγ рецептором связаны структурно и относящиеся к суперсемейству белка Ig с множественными Ig-подобными доменами относят основные классы: FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) и FcγRIII (CD16), которые отличаются структурой и функционалом.

«CD16 (FcγRIII) – низкоаффинный рецептор для IgG, отвечающий за цитотоксическое действие, дегрануляцию, кислородный взрыв и пролиферацию [76]. Повышение уровня экспрессии CD16 подтверждает функциональную

активность НГ, а его низкий уровень на мембранной поверхности НГ характерен для незрелых НГ» [162].

«CD32 (FcγRII) также является низкоаффинным рецептором для IgG, цитоплазматический иммунорецептор активации тирозина, экспрессия которого приводит в действие NADPH-оксидазный комплекс, опосредует эндоцитоз, стимулирует секреторную активность, цитотоксическое действие и иммуномодулирующую функцию НГ» [140].

«CD11b (Mac-1 или рецептор к компоненту комплемента CR3a) – сигнальный партнер для других рецепторов, регулирует хемотаксис НГ в очаг воспаления, адгезию, фагоцитоз, респираторный взрыв и дегрануляцию. Следствием блокировки CD11b является дефект в активации Fcγ-рецепторов и нарушение фагоцитарной функции НГ» [186].

«CD64 (FcγRI)- высокоаффинный рецептор, способный связывать IgG1, IgG3 и IgG4 человека в мономерной форме. CD64 рецептор практически, не экспрессируется на мембране НГ периферической крови здоровых лиц, а только на активированных НГ [152]. Повышение экспрессии CD64 на мембране НГ происходит при бактериальной инфекции. Рецепторы CD64 и CD11b являются диагностическими маркерами бактериальной инфекции, тяжести заболевания, продолжительности и исхода воспалительного процесса» [152, 186]. Данные рецепторы более подробно исследованы при иммунозависимых заболеваниях, таких как гнойно-воспалительные заболевания, онкопатология, COVID-19 [61, 125, 126].

«Рецептор CD63 (тетраспанин, ME491, LAMP-3, NKI-C3) выполняет регуляторную роль белков-посредников передачи сигналов активации, роста и подвижности НГ. При экспрессии CD63 на поверхностной цитоплазматической мембране НГ осуществляется кратковременный сигнал, усиливающий адгезивную активность CD11/CD18. Также известно, что CD63 является маркером азурофильных гранул, по уровню экспрессии которых можно судить об интенсивности реализации миелопероксидазы (МПО).

Рецептор CD62L (селектин L, LAM-1, LECAM-1) участвует в роллинге и перемещении НГ в очаг воспаления, регулирует процессы адгезии и дегрануляции НГ» [147, 178, 209].

При хроническом эндометрите и хроническом сальпингоофорите в межрецидивном периоде выявлено уменьшение содержания субпопуляции $CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ, со снижением MFI CD32 и MFI CD11b молекул, ответственных за фагоцитоз и цитотоксичность, а также определялась субпопуляция $CD16^+CD32^+CD11b^-$ НГ, редуцированная по экспрессии CD11b. Данные изменения соотношения субпопуляций $CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ и $CD16^+CD32^+CD11b^-$ НГ и их фенотипа свидетельствует о функциональной неполноценности НГ в выполнении эффекторных функций и сопровождается снижением фагоцитарной и микробицидной активности НГ вне обострения хронического эндометрита и хронического сальпингоофорита [51, 55]. Однако, как и насколько меняется субпопуляционный состав НГ при обострении ХИВЗГТ не исследовалось.

Неоднозначная роль экспрессии рецепторов CD16, CD64, CD32, CD11b CD63 и CD62L на НГ в диагностике различных заболеваний диктует необходимость дальнейшего продолжения экспериментальных и клинических исследований для разработки новых методов таргетной иммуномодулирующей терапии женщин с ХИВЗГТ с целью достижения позитивной клинико-иммунологической эффективности.

1.6 Применения официального фармпрепарата основной действующей субстанцией которого является синтетический тимический гексапептид в лечении вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с иммунозависимыми заболеваниями

Гексапептид: Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine – препарат, полученный синтетическим путем с целью воссоздания активного центра гормона тимуса - тимопоэтина, который обладает всеми биологическими активностями нативного гормона тимуса [15, 16, 60]. Гексапептид является структурным аналогом тимопентина, структура которого отличается наличием аминокислотных замен с удлинением цепи концевым аргинином- Arg-Asp-Lys-Val-Tyr-Arg.

Иммуномодулирующий эффект ГП осуществляется за счет векторного действия на NACHR и, тем самым, оказывает влияния на клетки ИС, в первую очередь на Т-лимфоциты и клетки нейронального типа [220]. NACHR представляют собой пентамерные катионные каналы, экспрессирующиеся на трех типах лейкоцитарных гранулоцитарных клеток: НГ, базофилах и эозинофилах [184, 188]. При воздействии на NACHR НГ мышей в условиях эксперимента показано модулирование функциональной активности НГ. Также векторное влияние оказывает ГП на НГ за счет прямого связывания с молекулами МНС II типа – HLA-DR [139, 187].

Исследования показывают, что ГП оказывает иммуномодулирующее действие за счет восстановления Т-клеточного звена, эффекторных функций НГ, регуляцию цитокинового профиля у пациентов с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями [48, 109, 176194 194].

ГП регулирует и восстанавливает Т-клеточное звено иммунитета, нормализует количество и активность НГ, синтез цитокинов, тем самым оказывая позитивное иммунорегуляторное действие на дефектно функционирующую ИС, что наряду с гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами препарата, усиливает эффективность антибактериальной терапии, ингибирует множественную лекарственную устойчивость организма [137].

Показаны позитивные клинко-иммунологические эффекты влияния ГП в комплексном лечении ХИВЗГТ у женщин, протекающих на фоне иммунных нарушений [29, 154]. Однако, механизм точечного воздействия на молекулярном

уровне ГП на НГ требует дальнейшей детализации, что определяет перспективность данного направления исследований.

К сожалению, стандартная терапия ХИВЗГТ у женщин, проводимая в рамках клинических рекомендаций, имеет временный положительный эффект и не предупреждает развития последующих обострений ХИВЗГТ, что дает основание предполагать наличие у этих женщин иммунокомпрометированности. Большинство исследователей обосновывают необходимость использования прогрессивных и современных методов терапевтического воздействия, направленных на элиминацию возбудителей, восстановление микроэкологического состояния генитального тракта и устранение нарушений функционирования ИС. Для успешного эффективного лечения иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими ХИВЗГТ необходимо выявление нарушений функционирования ИС с использованием иммунодиагностических тестов и, на этой основе, создание новых подходов к проведению иммуномодулирующей терапии в зависимости от вида выявленных дисфункций ИС.

Исходя из вышесказанного, разработка нового метода таргетного корректирующего воздействия на иммунную систему, включаемого в комплексную терапию нетипично протекающих ХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин репродуктивного возраста, должна позволить добиться позитивного клинико-иммунологического эффекта, заключающегося в восстановлении нормального функционирования механизмов иммунной противоинойфекционной защиты и, на этом фоне, улучшения репродуктивного здоровья, ассоциированного с длительной клинической ремиссией заболевания.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Объект исследования

Исследование проводилось в период 2021-2024 гг. на базе консультативно-диагностического отделения и дневного стационара Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики; в отделе клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Под нашим наблюдением находились 242 женщин репродуктивного возраста от 20 до 40 лет, из них 222 иммунокомпрометированные женщины с нпрХИВЗГТ (хронический сальпингоофорит, хронический метроэндометрит) и 20 условно-здоровых женщин, обратившихся в клинику с целью выбора метода контрацепции, вошедших в группу сравнения.

В рамках исследовательского протокола, у женщин было получено предварительное письменное согласие, включающее согласие на медицинский осмотр, забор периферической крови (ПК), проведение лабораторных анализов, сбор и последующую обработку полученной информации, осуществление лечебных мероприятий (как традиционной терапии, так и комплексного подхода с применением иммунотерапии), а также публикацию итогов проведенного исследования.

Критерии включения пациентов	Критерии исключения пациентов
– Женщины репродуктивного возраста от 18 до 40 лет; – Иммунокомпromетированные женщины (со вторичным иммунодефицитом) с хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта (вирусной, бактериальной, грибковой этиологии); – Информированное письменное согласие пациенток на исследование.	– Возраст женщин младше 18 и старше 40 лет; – Пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации (заболевания эндокринной системы, пищеварительной системы, респираторного тракта, почек и других внутренних органов, аутоиммунные заболевания); – Пациентки с острыми и обострениями хронических заболеваний других органов и систем; – Беременность; – Пациентки с первичным иммунодефицитом; – Отказ пациента от проведения исследования.

Исследования проводились с соблюдением требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Таблица 2.1.1 – Характеристика групп исследования

Группы исследования		Возраст	Количество пациентов	Количество исследований
Группа сравнения (ГС)	Условно-здоровые женщины	18-40 лет	20	820
Группа исследования (ГИ) до лечения				
ГИ	Иммунокомпрометированные женщины в периоде обострения нпрХИВЗГТ до лечения	18-40 лет	222	9102
Группа исследования, получавшая только традиционную терапию				
ГИ ТТа	Иммунокомпрометированные женщины в периоде обострения нпрХИВЗГТ до лечения, получавшие в последующем только традиционную терапию	18-40 лет	22	902
ГИ ТТб	Иммунокомпрометированные женщины в периоде обострения нпрХИВЗГТ после лечения, получавшие традиционную терапию	18-40 лет	22	902
Группа исследования, получавшая комплексное лечение с включением таргетной иммуномодулирующей терапии				
ГИ ТТ+ИТа	Иммунокомпрометированные женщины в периоде обострения нпрХИВЗГТ до лечения, получавшие в последующем традиционное лечение с включением таргетной иммуномодулирующей терапии	18-40 лет	200	8200
ГИ ТТ+ИТб	Иммунокомпрометированные женщины в периоде обострения нпрХИВЗГТ после лечения, получавшие комплексное лечение с включением таргетной иммуномодулирующей терапии	18-40 лет	200	8200
ВСЕГО:		18-40 лет	242	19024

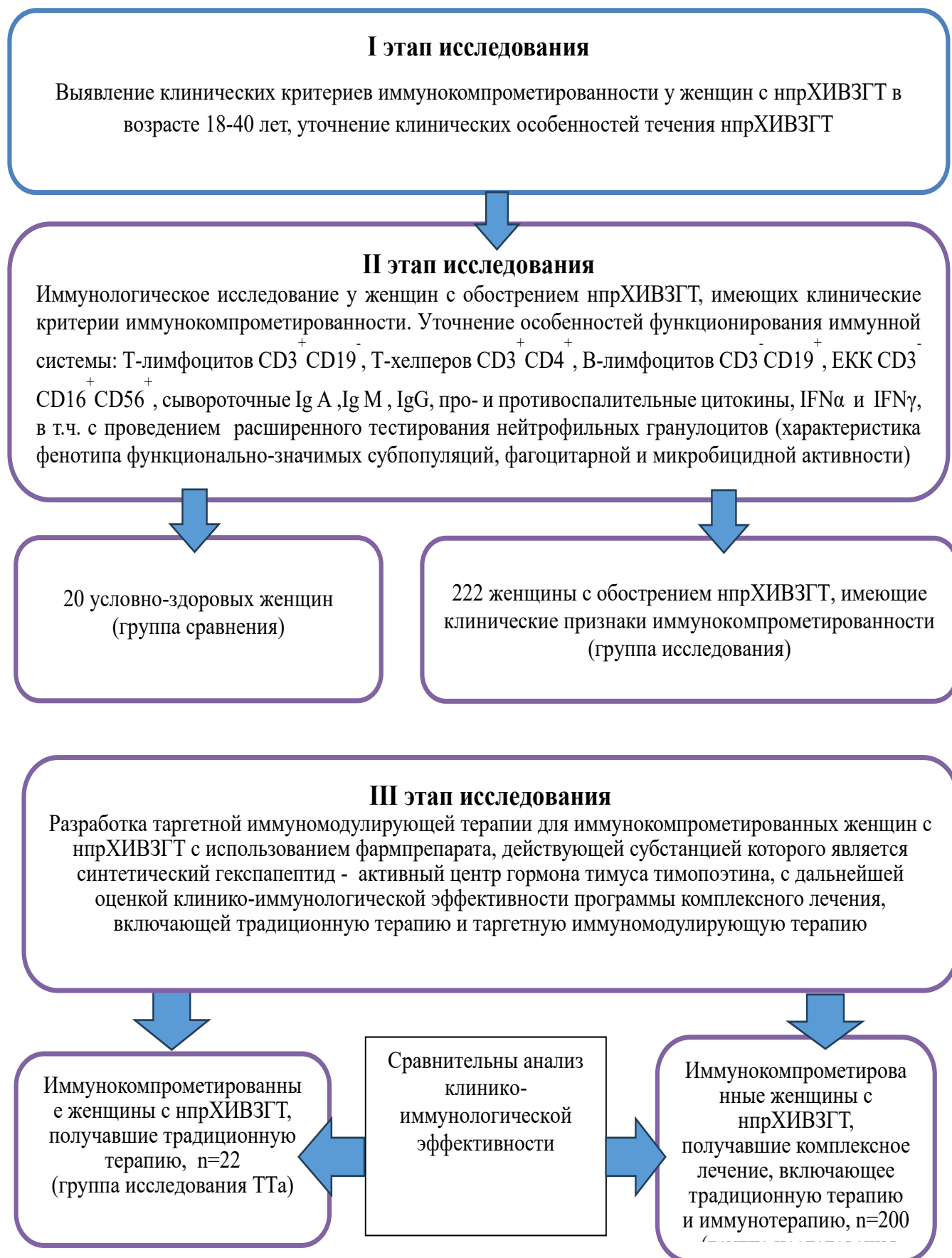


Рисунок 2.1.1 – Дизайн исследования

Для анализа клинического статуса, лабораторных и инструментальных данных исследования пациенток использовались амбулаторные карты, истории болезни женщин, наблюдаемых в консультативно-диагностическом отделении и в дневном стационаре Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Состояние системного иммунитета оценивали в образцах ПК условно-здоровых женщин, а также у пациенток с нетипично протекающими рецидивирующими ХИВЗГТ, как при поступлении в дневной стационар, так и перед выпиской из стационара.

2.2. Методы исследования

2.2.1 Оценка клинического статуса

Оценка клинического статуса включала сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни женщин, иммунологического анамнеза, оценку клинического течения ХИВЗГТ с учетом объективного осмотра. Обследование женщин проводилось согласно клиническим рекомендациям. Диагноз ХИВЗГТ устанавливался гинекологом на основании жалоб пациентки, анамнестических данных, физикального обследования, лабораторных и инструментальных данных. При уточнении этиологической структуры были исключены ИППП.

Набор женщин с нпрХИВЗГТ в группы исследования проводился с учётом наличия клинических критериальных признаков иммунокомпрометированности, которые характеризовались длительностью анамнеза (более 5 лет), частыми обострениями (3 и более раз в год), вялотекущим затяжным течением обострений, недостаточным клиническим эффектом при использовании традиционной системной и местной противовоспалительной терапии

Дополнительно у женщин при ХИВЗГТ использовались **клинические критериальные признаки иммунокомпрометированности** на основе применения программы «Иммунологический анамнез» (1992) - латентные или рецидивирующие моно- или микст- герпесвирусные инфекции – ГВИ (ВПГ I и II

типов инфекции, генитальной и орофациальной локализации с частотой обострений до 5-6 раз в год, персистирующая папилломавирусная инфекция (кондиломы аногенитальной области), рекуррентные ОРВИ с частотой эпизодов до 7-8 раз год, резистентность к традиционным методам терапии.

Диагноз вторичного иммунодефицита устанавливался в соответствии классификации Нестеровой И.В. [5, 14].

Для регистрации пациента использовались амбулаторная карта и история болезни больного, унифицированная и модифицированная анкета, разработанная на основе программы «Иммунологический анамнез».

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Обследование проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями «Воспалительные болезни женских тазовых органов» от 01.07.2021 МЗ РФ. Использовались стандартные общеклинические лабораторные методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, С-реактивный белок, цитологические методы – исследование урогенитального соскоба.

Проводились молекулярно-биологические исследования отделяемого слизистых оболочек женских половых органов методом ПЦР (полимеразная цепная реакция): влагалищный мазок на ИППП (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*) и Фемофлор-16, позволяющий качественно и количественно определить биоценоз влагалища, в частности нормальной и УПМ.

2.2.3 Иммунологические методы исследования

При оценке состояния ИС использовались иммунологические методы исследования с расширенным исследованием функциональных особенностей НГ.

Забор венозной крови женщин осуществлялся в условиях процедурного кабинета Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Проведение иммунологических тестов осуществлялось не позднее 4 часов после забора крови.

2.2.3.1 Фенотипирование лимфоцитов периферической крови

Субпопуляции лимфоцитов проводили методом цитометрии (CYTOMICS FC500, Beckman Coulter, США). Определяли процентное (%) и абсолютное ($10^9/\text{л}$, абс) содержание $\text{CD3}^+\text{CD19}^-$, $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$, $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$, $\text{CD3}^-\text{CD19}^+$, $\text{CD3}^-\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс ($\text{ИРИ1} = \text{CD3}^+\text{CD4}^+/\text{CD3}^+\text{CD8}^+$).

2.2.3.2 Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов

IgA, IgM, IgG

Определяли концентрацию сывороточных иммуноглобулинов – IgA, IgM, IgG методом иммуноферментного анализа, тест-системы АО «Вектор-Бест» (Россия); фотометр микропланшетный Labsystems Multiskan Ascent (Финляндия).

2.2.3.3 Фенотипирование субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов

Определяли содержание субпопуляций НГ (%), НГ): $\text{CD64}^-\text{CD32}^+\text{CD16}^+\text{CD11b}^+$, $\text{CD64}^+\text{CD32}^+\text{CD16}^+\text{CD11b}^+$, $\text{CD16}^+\text{CD62L}^+\text{CD63}^-$ и $\text{CD16}^+\text{CD62L}^+\text{CD63}^+$ в ПК условно-здоровых женщин и женщин с ХИВЗГТ до и после лечения (проточный цитометр FC 500 «Beckman Coulter», США) согласно протоколу для определения поверхностных мембранных молекул, а также плотность экспрессии поверхностных мембранных рецепторов по показателю индекса флуоресценции (MFI). Применялись конъюгаты моноклональных антител (МКАТ, «Beckman Coulter International S.A.», Франция) (Таблица 2.2.3.3.1).

Таблица 2.2.3.3.1 – Конъюгаты моноклональных антител с флуоресцентными метками для иммунофенотипирования поверхностных мембранных маркеров нейтрофильных гранулоцитов

МКАТ-FITC	МКАТ-PE	МКАТ-ECD	МКАТ-PC5
1	2	3	4
CD64	CD32	CD16	CD11b
CD63	CD16	CD62L	-

2.2.3.4 Определение кислородзависимой микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов

Определение NADPH-оксидазой активности НГ проводилось с использованием NBT-теста – спонтанного (NBT спонтанный) и индуцированного *S. aureus* (штамм № 209) (NBT стимулированный). С помощью NBT-теста оценивали реактивность и функциональный эффекторный резерв НГ.

Протоколы исследования проводились по методу Нестеровой и соавторов (2017) [64].

В зависимости от вида NBT-теста ход в протоколе исследования различался.

Первый препарат. NBT спонтанный. На предметное стекло помещают 10 мкл гепарина (2 ед. на 100 мкл физиологического раствора) + 20 мкл ПК исследуемого пациента+физиологический раствор+ 0,1% раствора нитросинеготетразолия.

Второй препарат. NBT стимулированный. На предметное стекло помещают 10 мкл гепарина (2 ед. на 100 мкл физиологического раствора) + 20 мкл ПК исследуемого пациента +физиологический раствор+ 0,1% раствора нитросинеготетразолия +*S. aureus* (штамм № 209 1×10^6 микробных единиц).

После инкубации (Т 37°С ,15-20 минут) проведена фиксация 96% этанолом (5 минут) и затем проводили окрашивание и фиксацию по Романовскому-Гимзе . Микроскопическим методом в проходящем свете при увеличении x1000 (масляная иммерсия) оценивали цитохимическую реакцию НГ.

Относительное содержание НГ с восстановленным в цитоплазме нитросинием тетразолием до нерастворимого формазана определялось в препарате методом подсчета согласно принципу Karlow L.S. на 100 НГ.

Таблица 2.2.3.4.1 – Расчет среднего цитохимического индекса (СЦИ) и коэффициент мобилизации (КМ)

Показатель	Формула
СЦИ - средний цитохимический индекс	$\text{СЦИ} = \frac{0a + 1b + 2c + 3d + 4e}{100}$ где a, b, c, d, e - количество НГ с восстановленным формазаном; 0, 1, 2, 3, 4 степень заполнения
%ФПК – процент клеток, содержащих восстановленный формазан	$\% \text{ФПК} = c + d + e$ где c, d, e - НГ 2, 3, 4 степени. заполнения цитоплазмы НГ формазаном
КМ - коэффициент мобилизации	$\text{КМ} = \frac{\% \text{ФПК}_{\text{ст}}}{\% \text{ФПК}_{\text{сп}}}$

2.2.3.5 Оценка фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов

Протокол исследования: на предметном стекле смешивали ПК в объеме 20 мкл с равными пропорциями в объеме 10 мкл гепарин (2 ед./100 мкл физиологического раствора), *S. aureus* (штамм № 209, разведение 1×10^6 микробных тел). Далее полученный образец проходил инкубацию во влажной камере при

температуре $T\ 37^{\circ}\text{C}$, в течение 120 минут. Высушенные препараты фиксировали 96% этанолом в течение 5 минут, окрашивали (3-4 мин) по Романовскому.

«Микроскопически при увеличении $\times 1000$ определяли долю активно фагоцитирующих клеток (%ФАН) на 100 НГ с учетом количества поглощённых бактерий (М), количества разрушенных ($M_{уб}$) и живых ($M_{жив}$) бактерий. По формулам рассчитывали дополнительные индексы.

Оценку поглотительной функции, способности захвата бактериального антигена проводят согласно показателям-%ФАН, ФЧ, ФИ по нижеуказанным формулам:

$$\text{ФЧ} = \frac{M}{\text{ФАН}},$$

где ФЧ (фагоцитарное число) - среднее число микробов на 1 фагоцитирующий НГ;

$$\text{ФИ} = \frac{M}{100},$$

где ФИ (фагоцитарный индекс) - среднее число микробов на 100 НГ;

Оценку киллинга и переваривающей способности НГ проводили по показателям процента переваривания и индекса переваривания:

- 1) Процент переваривания (%П) - $M_{уб} \times 100/M$
- 2) Индекс переваривания (ИП) – $M_{уб}/100$

2.2.3.6 Определение концентрации сывороточных интерферонов, про- и противовоспалительных цитокинов

Уровень интерферонов $IFN\alpha$, $IFN\gamma$, цитокинов $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-18$, $IL-4$, $IL-10$) в сыворотке ПК определяли стандартным методом ИФА на фотометре Labsystems Multiskan ASCENT (Финляндия) с использованием тест-систем (АО ВЕКТОР-БЕСТ, Россия)

2.2.4 Статистические методы

Использовались математические приемы, заложенные в Microsoft Excel 2019 и StatPlus 7.7.0. Проводилась проверка вариационных рядов на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Также применялись методы непараметрической статистики: для несвязанных выборок – критерий значимости различий (U-критерий) Манна–Уитни, для парных выборок – критерий Вилкоксона. Результаты представлены медианой (Me) и кварталным интервалом (Q_1 ; Q_3) между первым (25 процентиль) и третьим (75 процентиль) квантилями. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН С НЕТИПИЧНО ПРОТЕКАЮЩИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИОННО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

В исследовании приняли участие 242 женщины репродуктивного возраста (от 20 до 40 лет), обратившиеся за оказанием специализированной медицинской помощи в Клинику ФГБОУ КубГМУ.

Были сформированы 2 группы.

Группа исследования (ГИ) – 222 иммунокомпрометированные женщины в период обострения нетипично протекающих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта (ХИВЗГТ).

Группу сравнения (ГС) – 20 условно-здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью установки ВМС.

3.1 Клинические критерии иммунокомпрометированности и особенности течения нетипично протекающих хронических инфекционно- воспалительных заболеваний генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин

Клинико-anamnestическое обследование женщин с нпрХИВЗГТ показало, что у всех исследуемых женщин нпрХИВЗГТ характеризовались длительным анамнезом (более 5 лет, что составило $6,2 \pm 0,4$ года), частыми обострениями (3 и более раз в год).

Оценку выраженности клинического признака определяли в баллах: 0 баллов - отсутствие признака, 1 балл – минимальная выраженность, 2 балла – умеренная выраженность, 3 балла – значительная выраженность, 4 балла – максимальная выраженность.

При поступлении у пациенток отмечались жалобы на тяжесть и болезненность внизу живота – $2,45 \pm 0,2$ в баллах ($p < 0,05$), длительность болевого синдрома $35 \pm 3,3$ в днях ($p < 0,05$), дискомфорта в области наружных половых органов в виде зуда, жжения, отека $2,27 \pm 0,2$ в баллах ($p < 0,05$), длительность дискомфорта в области гениталий $33,12 \pm 2,3$ в днях ($p < 0,05$).

Выделения из влагалища по объему и характеру выделений определяли в баллах и составили $2,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) (Таблица 3.1.1). Гинекологический мазок соответствовал 3 степени чистоты при цитологическом исследовании мазка.

Таблица 3.1.1 – Клинические признаки иммунокомпрометированности у женщин при обострении нпрХИВЗГТ

Клинический признак	Группа сравнения	Группа исследования
Болевой синдром до лечения (в баллах)	0,0	$2,45 \pm 0,2^*$
Длительность болевого синдрома до лечения (в днях)	0,0	$35 \pm 3,3^*$
Дискомфорт в области гениталий до лечения (в баллах)	0,0	$2,27 \pm 0,2^*$
Длительность дискомфорта в области гениталий (в днях)	0,0	$33,12 \pm 2,3^*$
Характер выделений из влагалища до лечения (в баллах)	0,0	$2,5 \pm 0,5^*$
<i>Примечание: * – достоверность различий показателей от значений группы сравнения, $p < 0,05$;</i> <i>Оценка выраженности клинического признака в баллах: 0 баллов - отсутствие признака, 1 балл – минимальная выраженность, 2 балла – умеренная выраженность, 3 балла – значительная выраженность, 4 балла – максимальная выраженность.</i>		

В зависимости от дальнейшей терапевтической тактики иммунокомпрометированные женщины в периоде обострения нпрХИВЗГТ были

разделены на группы. Группа женщин, получавшая только традиционную терапию-ГИ ТТа (n=22) и женщин, получавших, комплексное лечение с включением таргетной иммуномодулирующей терапией ГИ ТТ+ИТа (n=200).

При исследовании данных анамнеза у женщин ГИ по основным критериям иммунокомпрометированности различий не выявлено, однако были различия относительно дополнительных критерием иммунокомпрометированности (Таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 – Критериальные клинические признаки иммунокомпрометированности у женщин с нпрХИВЗГТ

Основные	Дополнительные
- длительность анамнеза (более 5 лет); - частые обострения (3 и более раз в год); - вялотекущее затяжное течение обострений; - отсутствие стойкого клинического эффекта при использовании традиционной системной и местной противовоспалительной терапии.	- латентные или рецидивирующие моно- или микст- герпесвирусные инфекции – ГВИ (ВПГ I и II типов инфекции, генитальной и орофациальной локализации с частотой обострений до 5-6 раз в год); - персистирующая папилломавирусная инфекция ВПЧ высокого онкогенного риска, кондиломы аногенитальной области; - рекуррентные ОРВИ с частотой эпизодов до 7-8 раз год, резистентность к традиционным методам терапии.

У женщин ГИ ТТа дополнительные критериальные признаки иммунокомпрометированности [5] были выявлены в 31,8% случаев, а женщин ГИ ТТ+ИТа в 35,7% случаев (Таблица 3.1.3)

При стандартных общеклинических лабораторных методах исследования было показано отсутствие повышения маркеров воспаления в общем анализе крови и С-реактивного белка.

Таблица 3.1.3 – Частота встречаемости критериев иммунокомпрометированности у женщин с нпрХИВЗГТ

Клинические критерии	ГИ ТТа	ГИ ТТ+ИТа
Основные критерии	в 100% случаев	в 100% случаев
Дополнительные	в 31,8% случаев	в 35,7% случаев
- микст-герпесвирусные инфекции	в 14,4% случаев	в 17% случаев
- ВПЧ-инфекции	в 18% случаев	в 20% случаев
-рекуррентные ОРВИ	в 12% случаев	в 15% случаев

Методом ПЦР отделяемого из влагалища были выявлены следующие основные УПМ: *G. vaginalis* – 18,0%, *Ureaplasma spp.* – 16,2%, *Eubacterium spp.* – 12,6%, *M. hominis* – 11,7%, *Peptostreptococcus* – 10,8%, *E. coli* – 9,9%, *K. pneumoniae* – 9,0% и различные ассоциации инфекционных агентов – от 2-х до 4-х агентов в комбинации.

3.2 Характеристика клеточного и гуморального звеньев иммунитета женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

Для оценки параметров клеточного и гуморального звеньев иммунитета женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта были сформированы 2 группы исследования.

Группа исследования ГИ- иммунокомпрометированные женщины в период обострения нпрХИВЗГТ до лечения (n=112).

Группа исследования ГИ ТТа -иммунокомпрометированные женщины в период обострения нпрХИВЗГТ до лечения, получавшие в последующем только традиционную терапию (n=22).

Группа исследования ГИ ТТ+ИТа -иммунокомпрометированные женщины в период обострения нпрХИВЗГТ до лечения, получавшие в последующем традиционное лечение с включением таргетной иммуномодулирующей терапии (n=90).

Группу сравнения (ГС) – 20 условно-здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью установки ВМС.

У женщин с нпрХИВЗГТ с клиническими критериями иммунокомпрометированности в период обострения выявлены изменения параметров клеточного и гуморального иммунитета. Между группами женщин ГИ ТТа и ГИ ТТ+ИТа (до получения лечения) статистически значимых различий в показателях не выявлено (Таблица 3.2.1).

При анализе состояния клеточного иммунитета показано, что у женщин с нпрХИВЗГТ ГИ обострение воспалительного процесса сопровождается значимым снижением Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$ до 69,8 (63,8; 72,0)% против 76,1 (73,4; 78,1)% в группе сравнения ($p<0,05$) при неменяющихся значениях общего количества лейкоцитов и лимфоцитов. Выявлено параллельное снижение содержания Т-хелперов (Тх) $CD3^+CD4$ и Т-цитотоксических (Тцт) $CD3^+CD8^+$ ($p_{1,2}>0,05$) (Таблица 3.2.1). Данные изменения свидетельствуют о количественном дефекте Т клеточного звена иммунной системы и отсутствии адекватного ответа на клинически выраженный воспалительный процесс.

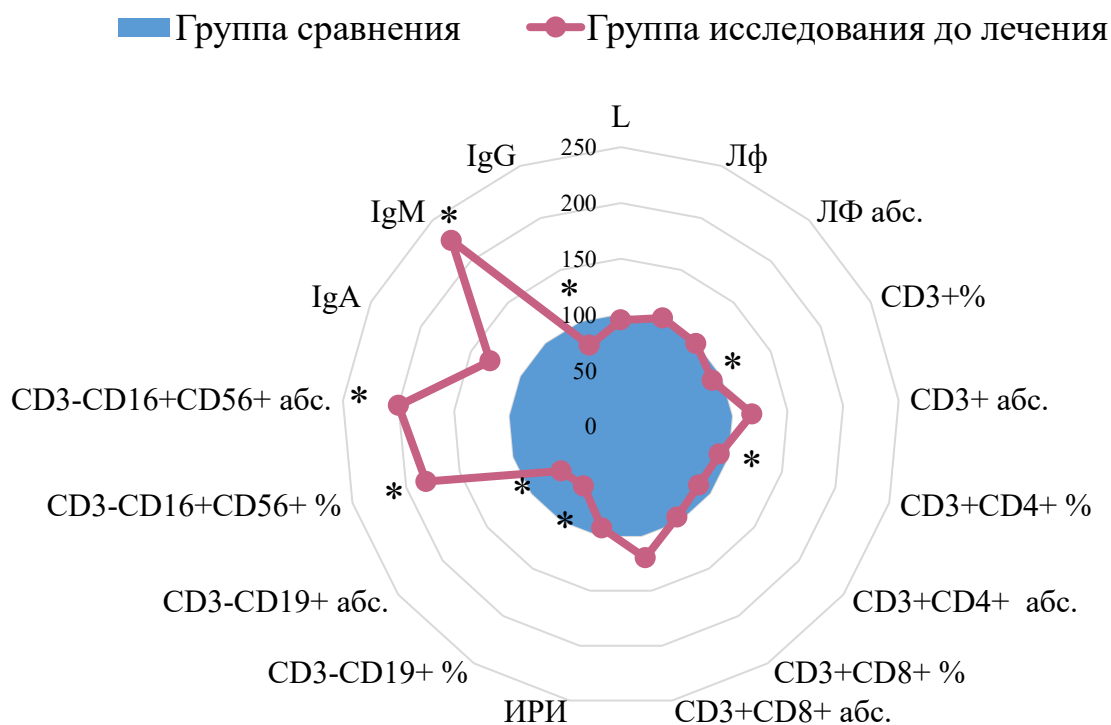
Также особенностью ГИ является снижение в 1,6 раз содержания В-лимфоцитов $CD3^-CD19^+$ до 9,1 (6,3; 10,4)% против 14,4 (12,3; 16,1)% в группе сравнения ($p<0,05$), что предполагает функциональную несостоятельность гуморального звена иммунитета (Таблица 3.2.1, Рисунок 3.2.1).

Таблица 3.2.1 – Показатели клеточного и гуморального звена иммунной системы иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ

Показатель	ГС(n=20)	ГИ ТТа(n=22)	ГИ ТТ+ИТа (n=90)
L, 10 ⁹ /л	6,1 (5,4; 6,8)	5,9 (5,7; 6,9)	5,8 (5,4; 6,6)
ЛФ, %	30,1 (29,0;32,2)	30,3 (28,9; 34,5)	31,3 (28,9; 38,5)
ЛФ, 10 ⁹ /л	1,8 (1,6;2,1)	1,7 (1,6; 2,1)	1,8 (1,6; 2,2)
Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁻ , %	76,1 (73,4;78,1)	68,2 (65,3; 74,0)*	69,8 (63,8; 72,0)*
Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	43,4 (41,4;44,8)	40,1 (37,2; 40,4)*	39,9 (35,2; 40,7)*
ЦТЛ CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	31,4 (24,8;33,5)	30,0 (29,1; 31,9)	30,1 (28,2; 33,9)
ИРИ, CD3 ⁺ CD4 ⁺ / CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,4 (1,2; 1,8)	1,3 (1,1; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)
В-лимфоциты CD3 ⁻ CD19 ⁺ , %	14,4 (12,3;16,1)	9,1 (6,7; 10,3)*	9,1 (6,3; 10,4)*
ЕКК, CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	10,7 (9,8; 12,5)	15,9 (12,9; 23,0)	19,4 (11,6; 23,0)
Ig A, г/л	1,3 (1,0; 1,9)	1,6 (1,4; 2,0)	1,7 (1,4; 2,0)
Ig M, г/л	1,2 (0,8; 1,5)	2,7 (1,7; 3,0)	2,7 (1,7; 3,0)
Ig G, г/л	14,8 (12,5; 15,3)	10,0* (9,9; 12,4)	11,5* (9,4; 12,3)
<i>Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, p<0,05</i>			

При явном снижении клеточных механизмов адаптивного иммунитета отмечается увеличение в 2 раза содержания ЕКК CD3⁻CD16⁺CD56⁺ до 19,4 (15,6; 23,0)% против 10,7 (9,8; 12,5)% в группе сравнения (p<0,05) (Таблица 3.2.1, Рисунок 3.2.1). Вероятно, увеличение ЕКК связано с ответом на наличие у женщин

с нпрХИВЗГТ других критериев иммунокомпрометированности в виде рекуррентных ОРВИ, ГВИ, ВПЧ-инфекции.



*Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p < 0,05$*

Рисунок 3.2.1 – Показатели клеточного и гуморального звена иммунной системы иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ

Исследование концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в ГИ показало, что уровень Ig A составил 1,6 (1,3; 2,7) г/л, что статистически значимо не отличалось от ГС. Уровень IgM в ГИ составил 2,5 (2,1; 3,0) г/л, что в 2 раза выше уровня IgM условно-здоровых женщин ($p < 0,05$) и расценено нами, как адекватный ответ гуморального иммунитета на воспалительный процесс вследствие повышения иммуноглобулина первичного ответа – IgM. Однако, уровень IgG был снижен в 1,4 раза и составил 10,9 (8,0; 12,3) г/л относительно ГС ($p < 0,05$). В условиях частого рецидивирования воспаления в генитальном тракте наблюдался дефицит IgG и неадекватный гуморальный ответа за счет отсутствия

увеличения IgA в период обострения нпрХИВЗГТ, что свидетельствует о дефекте, прежде всего, антибактериальных иммунных механизмов (Таблица 3.2.1, Рисунок 3.2.1).

Выявленная дисрегуляция ИС, обусловленная комбинированным дефектным функционированием Т-, В-клеточного и гуморального звеньев ИС, способствует поддержанию воспалительного процесса и препятствует достижению устойчивой клинико-иммунологической ремиссии.

3.3 Особенности фагоцитарной и микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

Оценивая фагоцитарную и микробицидную функцию нейтрофильных гранулоцитов женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального, были сформированы 2 группы исследования.

Группа исследования ГИ - иммунокомпрометированные женщины в период обострения нпрХИВЗГТ до лечения (n=112).

Группу сравнения (ГС) – 20 условно-здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью установки ВМС.

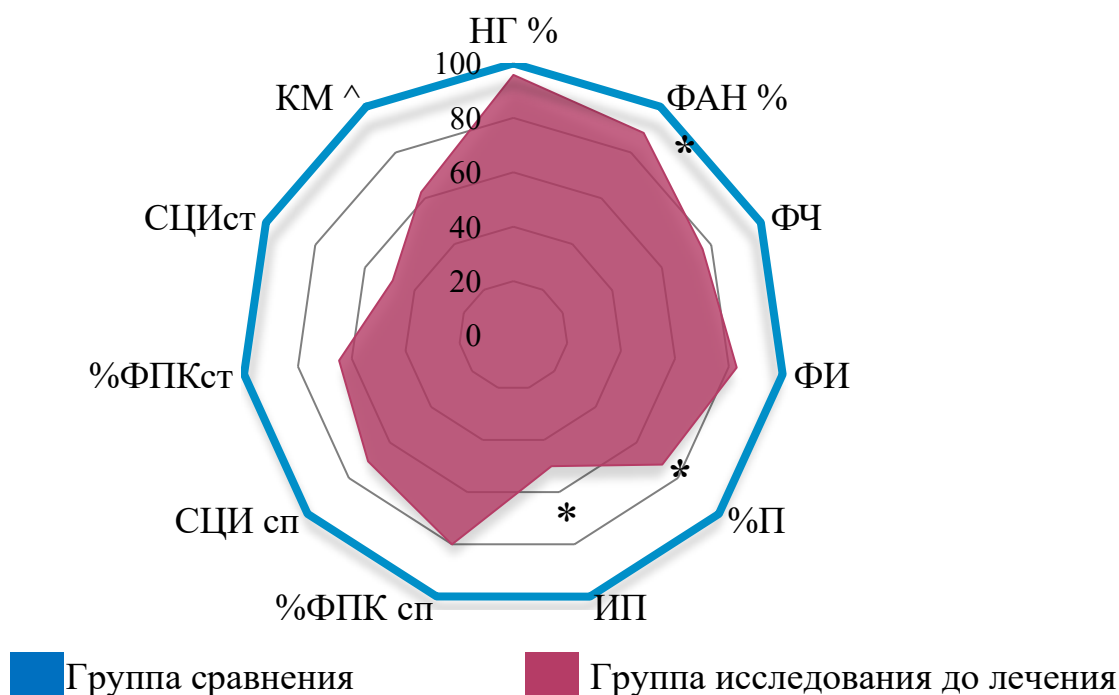
При исследовании системы НГ иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ были выявлены дефекты функционирования данных клеток в виде отсутствия количественного прироста НГ и снижения их эффекторных функций. Так показано снижение %ФАН 54,0 (47,5; 56,5)% против 61,0 (60,0; 63,0)% в группе сравнения ($p<0,05$), снижение переваривающей активности НГ – %П 40,6 (39,8; 45,0)% против 56,0 (51,0; 58,0)% в группе сравнения ($p<0,05$), и ИП 0,8 (0,6; 1,0) против 1,6 (1,4; 2,4) в группе сравнения ($p<0,05$). Наблюдался неадекватный ответ на воспалительный процесс, который проявлялся отсутствием NADPH-оксидазной активности, регистрируемый в спонтанном NBT

- тесте, и неответчаемостью NADPH-оксидаз на дополнительную индукцию *St. aureus* в стимулированном NBT – тесте (Таблица 3.3.1, Рисунок 3.3.1)

Таблица 3.3.1 – Показатели фагоцитарной и NADPH-оксидазной активности иммунокомпрометированных женщин в период обострения ХИВЗГТ (Ме (Q1; Q3))

Показатель	Группа сравнения (n=20)	Группа исследования (n=112)
Фагоцитоз		
НГ, %	57,0 (53,0; 60,6)	54,6(52,3;56,2)
ФАН, %	61,0(60,0; 63,0)	54,0(47,5; 56,5)*
ФЧ	2,8(2,8;3,0)	2,14(1,8;2,3)
ФИ	1,7(1,7;1,8)	1,42(1,2;1,6)
П, %	56,0 (51,0;58,0)	40,6(39,8;45,0)*
ИП	1,6 (1,4;2,4)	0,8 (0,6;1,0)*
NBT-тест		
СЦИ спонтанный	0,1(0,12;0,27)	0,12(0,1;0,17)
%ФПК спонтанный	3,5 (2,0;6,7)	2,8(2,0;5,0)
СЦИ стимулированный	0,4(0,3;0,4)	0,2(0,1;0,3)
%ФПК стимулированный	8,5(4,0;10,7)	5,5(3,0;8,7)
КМ	2,1(1,2;3,0)	1,3(1,2; 1,5)
<i>Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p < 0,05$</i>		

Выявленные дефекты эффекторных функций НГ иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ могут быть причиной поддержания хронического воспалительного процесса и отсутствия стойкого позитивного эффекта от проводимой этиопатогенетической терапии.



Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p < 0,05$

Рисунок 3.3.1 – Показатели фагоцитарной и NADPH-оксидазной активности иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ

3.4 Фенотипические характеристики субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов (CD64-CD32+CD16+CD11b+ и CD64+CD32+CD16+CD11b+) иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

Группа исследования ГИ – иммунокомпрометированные женщины в период обострения нпрХИВЗГТ до лечения (n=112).

Группу сравнения (ГС) – 20 условно-здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью установки ВМС.

При оценке результатов исследования выявлено, что в образцах ПК группы сравнения (условно-здоровые женщины) мажорная субпопуляция

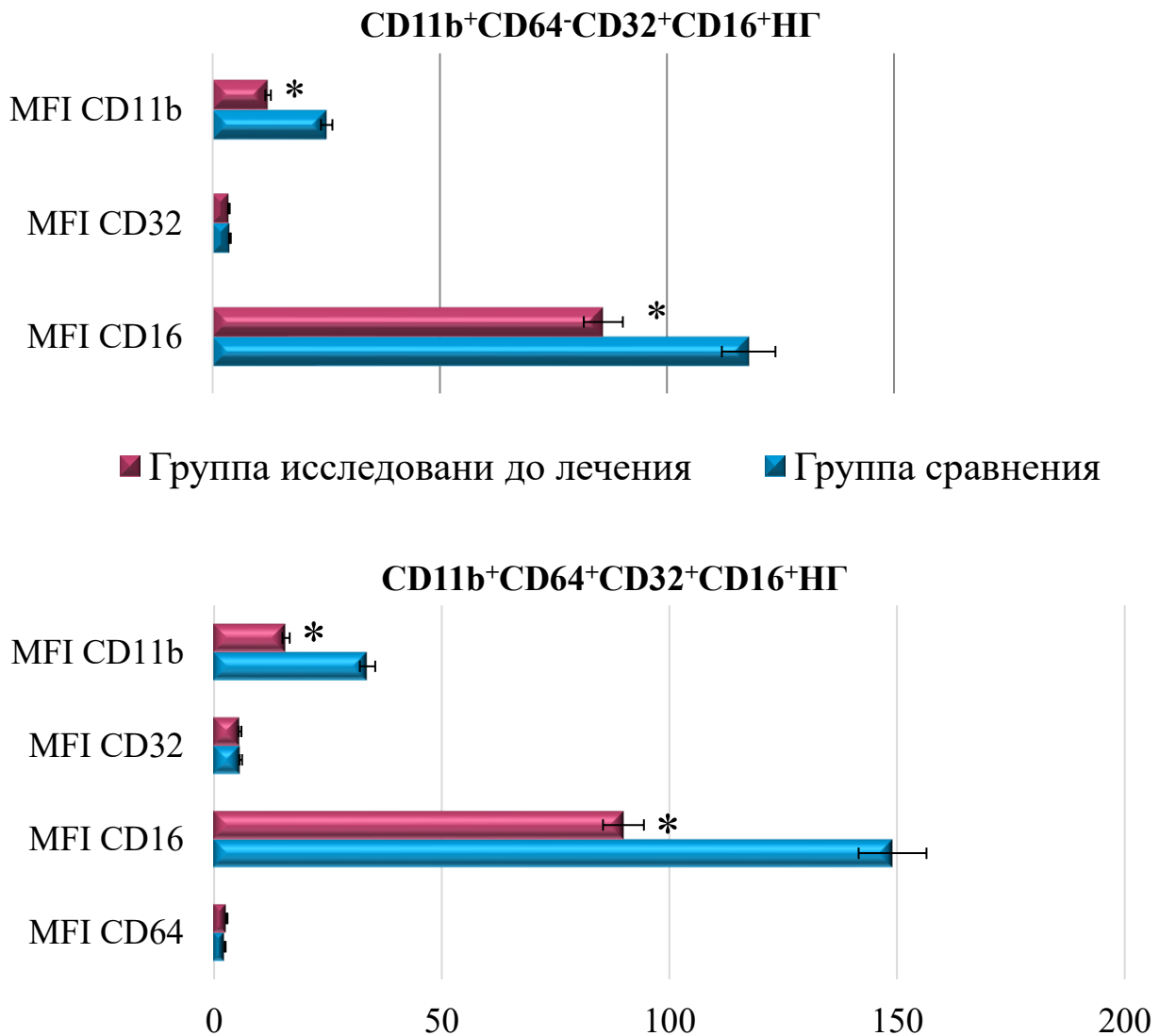
CD64⁻CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ встречается в 94,9 (93,9; 97,4)%, а минорная субпопуляция CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ – в 1,2 (0,3; 5,4)%.

У женщин ГИ в период обострения нпрХИВЗГТ выявлено снижение количественного состава мажорной субпопуляции, которая составила 87,6 (85,6; 90,6)% ($p < 0,05$), а количество минорной субпопуляций имело тенденцию к увеличению и составило 5,4 (4,6; 7,5)% относительно показателей группы сравнения ($p > 0,05$) (Таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1 – Изменение субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD11b⁺CD64⁻CD32⁺CD16⁺, CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ и плотности экспрессии (MFI) поверхностных рецепторов CD64, CD16, CD32, CD11b у иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группа сравнения (n=20)	Группа исследования (n=112)
CD64 ⁻ CD32 ⁺ CD16 ⁺ CD11b ⁺		
НГ, %	94,9 (93,9; 97,4)	87,6 (85,6; 90,6)*
MFI CD16	118,0 (108,0; 146,2)	86,0 (64,9; 92,5)*
MFI CD32	3,8 (3,5; 4,7)	3,5 (2,9; 4,8)
MFI CD11b	25,1 (21,6; 27,1)	12,2 (9,6; 17,0)*
CD64 ⁺ CD32 ⁺ CD16 ⁺ CD11b ⁺		
%НГ(%NG)	1,2 (0,3; 5,4)	5,4 (4,6; 7,5)
MFI CD64	2,4 (2,1; 5,1)	2,8 (1,7; 7,6)
MFI CD16	149,0 (128,0; 157,0)	89,9 (55,4; 108,0)*
MFI CD32	5,8 (4,2; 9,3)	5,7 (4,4; 9,1)
MFI CD11b	33,7 (24,1; 37,4)	15,8 (12,6; 20,0)*
<i>Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p < 0,05$</i>		

Выявлена негативная трансформация фенотипа обеих субпопуляций. Так, в мажорной субпопуляции $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ выявлено снижение уровня экспрессии CD16 в 1,4 раза, CD11b в 2 раза ($p < 0,05$), а уровень CD32 не менялся относительно ГС ($p > 0,05$) (Рисунок 3.4.1).



*Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p < 0,05$*

Рисунок 3.4.1 – Изменение субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов $CD11b^+CD64^-CD32^+CD16^+$, $CD11b^+CD64^+CD32^+CD16^+$ и плотности экспрессии (MFI) поверхностных рецепторов CD64, CD16, CD32, CD11b у иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ

В минорной субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ отмечалось статистически значимое уменьшение плотности экспрессии $CD16$ по MFI – в 1,7 раз, $CD11b$ в 2,1 раза ($p<0,05$). Плотность экспрессии $CD32$ также не менялась относительно группы сравнения (Рисунок 3.4.1).

Изменения содержания функционально-значимых субпопуляций с уменьшением количества $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ и преобладающим снижением плотности экспрессии $CD11b$, $CD16$ в обеих субпопуляциях НГ, свидетельствующее о негативной трансформации фенотипа в обеих субпопуляциях, влияет на способность НГ полноценно осуществлять эффекторные функции. Выявлены дефекты функционирования системы НГ в виде отсутствия количественного прироста НГ в ответ на обострение хронического воспалительного процесса и снижения их эффекторных функций.

3.5 Фенотипические характеристики субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов ($CD16^+CD62L^+CD63^-$ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$) иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

При оценке результатов исследования установлено, что в образцах ПК условно-здоровых женщин (ГС) регистрируется 2 субпопуляции НГ: $CD16^+CD62L^+CD63^-НГ$, количество которой составило 97,8 (97,5; 98,5)% и $CD16^+CD62L^+CD63^+НГ$, уровень которой составил 2,7 (1,5; 5,6)%.

У иммунокомпрометированных женщин ГИ до лечения в период обострения нпрХИВЗГТ отмечалось снижение количества НГ субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^-$ до 96,6 (93,8; 97,1) % ($p<0,05$), на фоне увеличения количества НГ субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^+$ до 4,4 (2,4; 11,2)% относительно показателей ГС ($p>0,05$). Кроме того, выявлена негативная трансформация фенотипа обеих субпопуляций. Так, обращает на себя внимание снижение уровня

экспрессии CD16 в 1,3 раза, CD62L в 1,3 раза в субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD63⁻ НГ относительно ГС ($p_{1,2}<0,05$) (Таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1 – Количественная и фенотипическая характеристика субпопуляций CD16⁺CD62L⁺CD63⁻, CD16⁺CD62L⁺CD63⁺ нейтрофильных гранулоцитов у иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями в период обострения (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группа сравнения (n=20)	Группа исследования (n=112)
CD16 ⁺ CD62L ⁺ CD63 ⁻		
%НГ	97,8 (97,5; 98,5)	96,6 (93,8; 97,1) *
MFI CD16	154,5 (143,7; 155,7)	118,0 (96,2; 138) *
MFI CD62L	15,0 (14,7; 17,4)	11,8 (8,29; 11,4) *
CD16 ⁺ CD62L ⁺ CD63 ⁺		
%НГ	2,7 (1,5; 5,6)	4,4 (2,4; 11,2)
MFI CD16	146,5 (137,0; 153,7)	111,5 (62,2; 136,5) *
MFI CD62L	13,6 (11,1; 16,7)	8,0 (6,3; 11,8)
MFI CD63	3,1 (2,6; 4,9)	11,6 (5,8; 16,1)*
<i>Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p<0,05$</i>		

При этом в субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD63⁺НГ отмечалось статистически значимое уменьшение плотности экспрессии CD16 по MFI – в 1,3 раза ($p<0,05$), плотность экспрессии CD62L по MFI имела тенденцию к снижению – 8,0 (6,3; 11,8) ($p>0,05$), а плотность экспрессии CD63 была, напротив, повышена в 3,7 раза относительно ГС ($p<0,05$). Выявленные нарушения рецепторных функций НГ у иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ, регистрируемое снижение количества НГ субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD63⁻, соответствующей зрелым функционально-активным клеткам и увеличение НГ субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD63⁺, которая характеризуется высокой цитотоксической активностью и повышенной способностью к образованию NETs,

что вероятно приводит к повреждению ткани, усугублению течения воспалительного процесса. Трансформация фенотипа исследованных субпопуляций свидетельствуют о нарушении процессов хемотаксиса в очаг воспаления и адгезии НГ (снижение уровня экспрессии рецепторов CD16 и CD62L в обеих субпопуляциях) и усилением процессов дегрануляции, о чем свидетельствует увеличение плотности экспрессии CD63, и повышение количества субпопуляции НГ $CD16^+CD62L^+CD63^+$, обладающей повышенной цитотоксической активностью (Таблица 3.5.1).

3.6 Особенности системы цитокинов иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта в период обострения

Группа исследования ГИ ТТа -иммунокомпрометированные женщины в период обострения нпрХИВЗГТ до лечения, получавшие в последующем только традиционную терапию($n=22$).

Группа исследования ГИ ТТ+ИТа -иммунокомпрометированные женщины в период обострения нпрХИВЗГТ до лечения, получавшие в последующем традиционное лечение с включением таргетной иммуномодулирующей терапии($n=90$).

Группу сравнения (ГС) – 20 условно-здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью установки ВМС.

Для уточнения особенностей интерферонового статуса ($IFN-\alpha$, $IFN-\gamma$) и системы цитокинов в сыворотке иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ (ГИ, $n= 222$) были исследованы уровни $IFN-\alpha$, $IFN-\gamma$ и цитокинов $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-18$, $IL-4$, $IL-10$.

В зависимости от клинико-иммунологических особенностей и терапевтической тактики пациентки с обострением нпрХИВЗГТ были разделены на группы исследования.

Группа исследования (ГИ ТТа) – составили 22 женщины в период обострения нпрХИВЗГТ, из которых 7 женщин (31,8%) имели в анамнезе микст– ГВИ (ВПГ I и II типов инфекции, генитальной и орофациальной локализации с частотой обострений до 5-6 раз в год), ВПЧ-инфекции (кондиломы аногенитальной области), рекуррентные ОРВИ (6-8 и более раз в год).

Группа исследования (ГИ ТТ+ИТа) составили 200 женщин в период обострения нпрХИВЗГТ, из которых 25 женщин (35,7%) также имели персистирующую вирусную инфекцию (микст– ГВИ (ВПГ I и II типов инфекции, генитальной и орофациальной локализации с частотой обострений до 5-6 раз в год), ВПЧ-инфекции (кондиломы аногенитальной области), рекуррентные ОРВИ (6-8 и более раз в год)).

В ГИ ТТа было показано снижение уровня IFN- α в 9,5 раз до 1,2 (0,9; 2,2) пг/мл против 11,4 (8,3; 11,4) пг/мл в ГС ($p<0,05$), а снижение уровня IFN- γ в 1,1 раза - 11,6 (11,2; 12,2) пг/мл против 12,8 (12,3; 13,0) пг/мл относительно ГС ($p<0,05$) (Таблица 3.5.1). В ГИ ТТ+ИТа также выявлено снижение уровня IFN- α в 38 раз до 0,3 (0,3; 1,3) пг/мл против 11,4 (8,3; 11,4) пг/мл в ГС ($p<0,05$), тогда как уровень IFN- γ составил 14,35 (11,95; 15,6) пг/мл против 12,8 (12,3; 13,0) пг/мл относительно ГС ($p>0,05$) и статистически значимо не отличался от уровня IFN- γ в ГС ($p>0,05$) (Таблица 3.6.1).

Таблица 3.6.1 – Уровни сывороточных IFN- α и IFN- γ у иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ (Me (Q1; Q3))

	ГС (n=20)	ГИ ТТа(n=22)	ГИ ТТ+ИТа(n=90)
IFN- α , пг/мл	11,4 (8,3; 11,4)	1,2 (0,9; 2,2)*	0,3 (0,3;1,3)*
IFN- γ , пг/мл	12,8 (12,3; 13,0)	11,6 (11,2; 12,2)*	14,4 (11,9;15,6)
<i>Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p<0,05$</i>			

Выявленное снижение IFN- α , более выраженное в ГИ ТТ+ИТа, у иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ и неадекватные для обострения воспалительного процесса уровни IFN- γ как в ГИ ТТа, так и ТТ+ИТа свидетельствуют о дефектности системы интерферонов, нарушении противовирусных иммунных механизмов, что ассоциировано с персистирующей вирусной инфекцией, а также дисрегуляторными нарушениями, препятствующими полноценному взаимодействию иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе на патогены.

При оценке уровня провоспалительных цитокинов на фоне дефектов системы интерферонов отмечался дисбаланс в системе цитокинов.

В ГИ ТТа было выявлено увеличение уровней 2 системных цитокинов отвечающих за запуск воспалительного процесса: IL-6 в 2,2 раза (11,6 (11,4; 11,9) пг/мл против 5,2 (3,3; 11,1) пг/мл в ГС) и TNF- α в 1,6 раз (11,4 (8,05;12,9) пг/мл против 6,9 (6,0;7,6) пг/мл в ГС ($p_{1-2}<0,05$). Уровень IL-1 β составил 5,5(4,2;7,8) пг/мл и статистически значимо не отличался от показателей ГС($p>0,05$). При этом было показано снижение уровня нейтрофил-ассоциированного цитокина IL-8 в 1,7 раз до 6,8 (5,5;7,8) пг/мл против 12,0 (9,7; 20,7) пг/мл относительно ГС ($p<0,05$), а уровень IL-18 – 175,7 (163,4; 180,8) пг/мл, не отличался от ГС – 166,4 (128,0; 197,9) пг/мл ($p>0,05$) (Таблица 3.6.1).

В ГИ ТТ+ИТа был повышен 2,4 раза уровень IL-6 (12,3 (11,8;12,7) пг/мл против 5,2 (3,3; 11,1) пг/мл в ГС ($p<0,05$), тогда как концентрации других исследованных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-18) статистически значимо не отличались от ГС ($p>0,05$) (Таблица 3.6.2). Низкие концентрации нейтрофил-ассоциированных цитокинов, вероятно, не обеспечивают полноценного включения НГ в реализацию воспалительного процесса, также ранее нами были выявлены у иммунокомпрометированных женщин с обострением нпрХИВЗГТ нарушения эффекторных функций НГ, что во многом объясняет поддержание и рецидивирование у женщин хронического инфекционно-воспалительного процесса.

Отмечено повышение противовоспалительных цитокинов: IL-4 в ГИ ТТа в 3,7 раза ($p>0,05$), в ГИ ТТ+ИТа в 3,5 раз ($p>0,05$) и IL-10 в ГИ ТТа в 1,3раза ($p>0,05$), в ГИ ТТ+ИТа в 1,5 раз ($p<0,05$) относительно значений в ГС (Таблица 3.6.2).

Таблица 3.6.2 – Уровни сывороточных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18, IL-4, IL-10 у иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ (Me (Q1; Q3))

	Группа сравнения(n=20)	ГИ ТТа(n=22)	ГИ ТТ+ИТа(n=112)
IL-1 β , пг/мл	4,3 (2,2;5,5)	5,5 (4,2;7,8)	10,7 (1,9;12,0)
TNF- α , пг/мл	6,9 (6,0;7,6)	11,4 (8,05;12,9)*	10,0 (6,35;10,15)
IL-6, пг/мл	5,2 (3,3; 11,1)	11,6 (11,4; 11,9)*	12,3 (11,8;12,7)*
IL-8, пг/мл	12,0 (9,7; 20,7)	6,8 (5,55;7,8)*	6,5 (4,45;9,85)
IL-18, пг/мл	166,4 (128,0;197,9)	175,7 (163,4;180,8)	176,8 (167,8;212,8)
IL-4, пг/мл	4,9 (4,5; 20,1)	18,4 (10,8; 35,7)	17,4 (14,3; 32,0)
IL-10, пг/мл	6,9 (5,7; 8,7)	8,1 (6,4; 8,7)	10,6 (9,5;16,1)*^
<i>Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p<0,05$); ^- статистически значимые различия показателей ГИ ТТ+ИТа от показателей ГИ ТТа ($p<0,05$)</i>			

Таким образом, при нарушении в системе интерферонов (дефицит IFN- α и IFN- γ) имеют место дисрегуляторные нарушения и смещение баланса в системе цитокинов в сторону преобладания провоспалительных цитокинов – IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 при обострении нпрХИВЗГТ, что способствует дискордантной работе врожденных и адаптивных иммунных механизмов противоинфекционной защиты. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов и последующие нарушения

регуляции между врожденным и адаптивным иммунным ответом напрямую связаны с усугублением тяжести хронического инфекционного процесса и высоким риском возникновения обострений нпрХИВЗГТ в более ранние сроки.

ГЛАВА 4 КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ ТАРГЕТНОЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С НЕТИПИЧНО ПРОТЕКАЮЩИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

4.1 Разработка программы таргетной иммуномодулирующей терапии с включением синтетического тимического гексапептида в комплексное лечение женщин с нетипично протекающими хроническими воспалительными заболеваниями генитального тракта

Анализ клинико-anamнестических данных женщин с нпрХИВЗГТ и выявленные нарушения функционирования ИС, в том числе нейтрофильных гранулоцитов, дисбаланс цитокинов позволили разработать метод таргетной иммуномодулирующей терапии с использованием фармпрепарата, основной действующей субстанцией которого является гексапептид (фГП) (регистрационный № Р N000106/02), включенной в комплексное лечение.

Для оценки клинико-иммунологической эффективности проводимого комплексного лечения пациентки были разделены на группы исследования в соответствии с терапевтической тактикой.

Группа исследования, получавшая традиционную терапию (ГИ+ТТ) – 22 женщины с нпрХИВЗГТ в периоде обострения до (ГИ+ТТa) и после (ГИ+ТТб) лечения с использованием традиционной терапии.

Традиционная терапия включала прием антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов 3-го поколения (Цефтриаксон) 250 мг внутримышечно 1 раз в сутки курсом 14 дней, макролидов (Кларитромицин) 500 мг 2 раза в сутки, метронидазол 500 мг в сутки 5 дней, противогрибковых препаратов (Флуконазол)

150 мг на 1-6-9-й день лечения, витамины группы В – Тиамин 50 мг и пиридоксин 10 мг, чередуя через день, внутримышечно в течение 14 дней, местная антисептическая терапия включала применение суппозиториев (Хлоргексидин) в течение 14 дней.

Группа исследования, получавшая традиционную и иммуностимулирующую терапию (ГИ ТТ+ИТ) – 90 женщин с нпрХИВЗГТ в период обострения до (ГИ ТТ+ИТ_а) и после (ГИ ТТ+ ИТ_б) комплексной терапии, включавшей традиционную терапию и иммунотерапию фармпрепаратом, основной действующей субстанцией которого является гексапептид: 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней (курсовая доза 450 мкг).

Группа сравнения – 20 условно-здоровых женщин репродуктивного возраста (обратились в Клинику для установления ВМС).

4.2 Иммуномодулирующие эффекты влияния синтетического тимического гексапептида на клеточное и гуморальное звенья иммунитета иммунокомпрометированных женщин в комплексной терапии с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта в комплексном лечении

Оценка клеточного иммунитета ГИ ТТ_б выявила отсутствие позитивного влияния проводимого лечения на восстановление показателей ИС. Уровни Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов не отличались от значений ГИ до лечения ($p_{1-3} > 0,05$) и были ниже, чем в ГС ($p_{1-3} < 0,05$). Отмечалось снижение количества ЕКК CD3⁺CD16⁺CD56⁺ с 19,4 (15,6; 23,0)% в ГИ до 13,6 (8,8; 16,3)% в ГИ ТТ_б и до показателей в ГС – 10,7 (9,8; 12,5)% ($p > 0,05$) (Таблица 4.2.1). Одновременно с этим не наблюдалось восстановление процессов как захвата (%ФАН), так и переваривания (%П, ИП) бактериального антигена НГ.

Оценка гуморального звена иммунитета в ГИ ТТб также не показала позитивного эффекта. Уровень IgM имел тенденцию к снижению, относительно ГИ и составил 1,9 (1,9; 2,9) г/л, но оставался повышенным относительно ГС ($p < 0,05$). Уровень IgG не восстановился и составил 9,73 (9,7; 12,3) г/л, что в 1,5 раза ниже уровня IgG относительно ГС ($p < 0,05$). Уровень IgA не отличался от уровня ГС и ГИ 1 и составил 1,4 (1,4; 2,3) г/л (Таблица 4.2.1).

Традиционная этиопатогенетическая терапия (антибактериальная терапия, противовоспалительная терапия, противогрибковая терапия, витаминотерапия, местная терапия антисептическими препаратами) привела к достижению мнимой клинической ремиссии.

Недостаточная эффективность стандартной этиопатогенетической терапии свидетельствует о сохранении признаков иммунокомпрометированности на фоне позитивных клинических эффектов, связанных с купированием основных симптомов обострения нпрХИВЗГТ и не учитывает особенностей иммунопатогенеза данного заболевания и возможности коррекции дисфункции ИС. К тому же, имеется риск сохранения воспалительного процесса и высокая вероятность возникновения рецидивов нпрХИВЗГТ в краткосрочном периоде после окончания терапии.

Выявленная дисрегуляция ИС, обусловленная комбинированным дефектным функционированием Т- и В-клеточного иммунитета и системы НГ, диктует необходимость включения иммунопатогенетически обоснованной иммуномодулирующей терапии в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ. С этой целью нами был использован фГП.

Продемонстрирована позитивная иммунологическая эффективность использования разработанной программы иммуномодулирующей терапии. Так, наблюдалось восстановление количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов до показателей ГС ($p_{1-2} > 0,05$), повышение уровня В-лимфоцитов с 9,1 (6,3; 10,4)% в ГИ до 11,1 (10,5; 12,4)% в ГИ ТТ+ИТб до показателей в ГС – 14,4 (12,3; 16,1)%

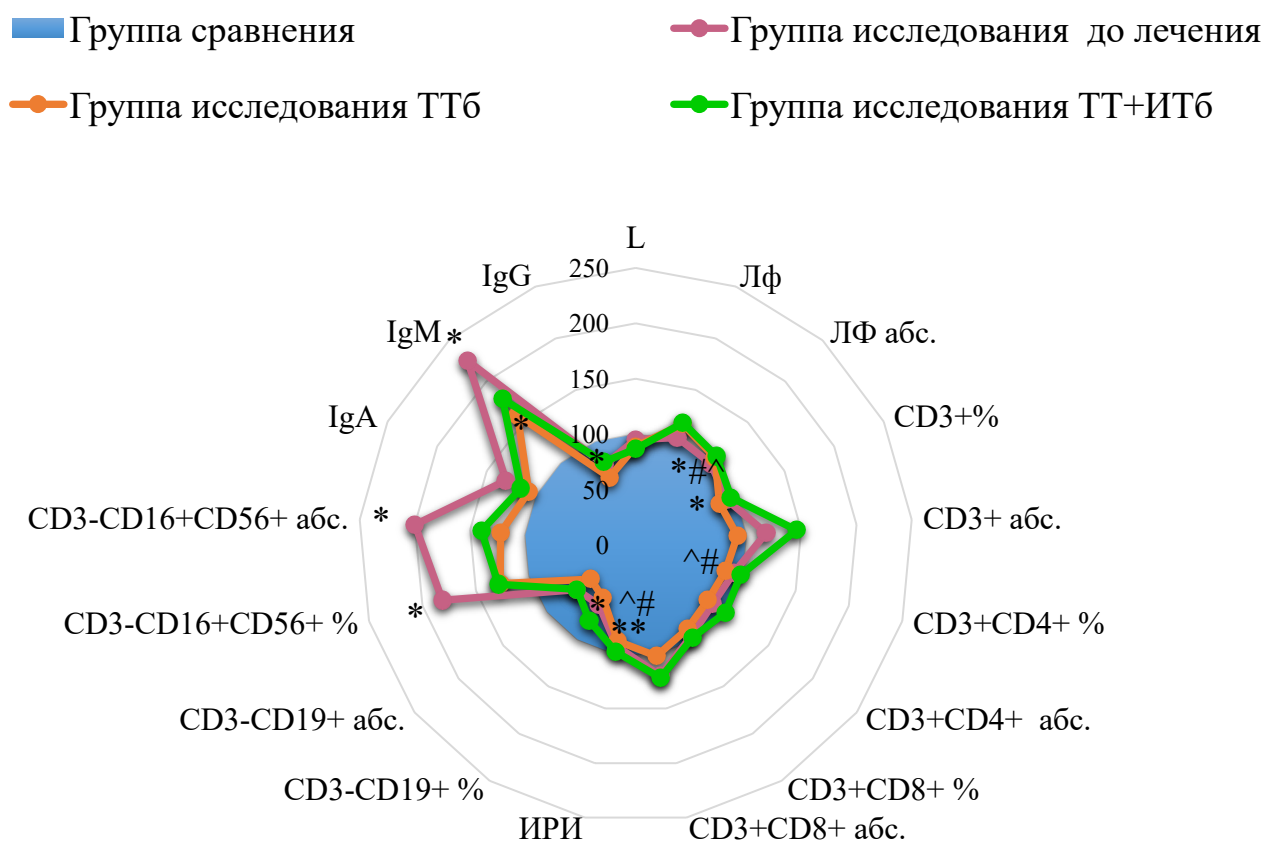
($p>0,05$). Как и у женщин ГИ ТТб, в ГИ ТТ+ИТб отмечалось снижение количества ЕКК $CD3^-CD16^+CD56^+$ до 13,5 (9,6; 18,8)%, достигающее показателей в ГС – 10,7 (9,8; 12,5)% ($p>0,05$) (Таблица.4.2.1, Рисунок 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Показатели клеточного и гуморального звена иммунной системы иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ на фоне стандартного лечения и комплексного лечения с включением фармпрепарата основной действующей субстанцией которого является гексапептид (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группа сравнения (n=20)	Группа исследования до лечения, ГИ (n=112)	Группа исследования после лечения, стандартная терапия, (ГИ ТТб) (n=22)	Группа исследования после лечения, стандартная терапия и ГП, ГИ ТТ ИТб (n=90)
L, 10^9 /л	6,1 (5,4; 6,8)	5,8 (5,4; 6,6)	5,4 (4,3; 5,9)	5,3 (4,9; 6,4)
ЛФ, %	30,1 (29,0;32,2)	31,3 (28,9; 38,5)	35,2 (29,9; 42,5)	35,7 (32,1; 39,9)
ЛФ, 10^9 /л	1,8 (1,6;2,1)	1,8 (1,6; 2,2)	1,9 (1,6; 2,3)	2,0 (1,7; 2,3)
Т-лимфоциты $CD3^+CD19^-$, %	76,1 (73,4;78,1)	69,8 (63,8; 72,0)*	64,2# (51,9; 66,7)	74,0 (72,2;76,9)^
Т-хелперы $CD3^+CD4^+$, %	43,4 (41,4;44,8)	39,9 (35,2; 40,7)*	36,6 (29,4; 40,1)*	42,7 (40,6; 44,3)^ #
ЦТЛ $CD3^+CD8^+$, %	31,4 (24,8;33,5)	30,1 (28,2; 33,9)	27,9 (24,8; 33,0)	30,7 (28,2; 35,6)
ИРИ, $CD3^+CD4^+ / CD3^+CD8^+$	1,4 (1,2; 1,8)	1,3 (1,1; 1,5)	1,2 (0,9; 1,6)	1,4 (1,3; 1,6)
В-лимфоциты $CD3^-CD19^+$, %	14,4 (12,3;16,1)	9,1 (6,3; 10,4)*	8,1 (6,9; 12,0)*	11,1 (10,5; 12,4)^#
ЕКК, $CD3^-CD16^+CD56^+$, %	10,7 (9,8; 12,5)	19,4 (15,6; 23,0)*	13,6 (8,8; 16,3)	13,5 (9,6; 18,8)
Ig A г/л	1,3 (1,0; 1,9)	1,7 (1,4; 2,0)	1,4 (1,4; 2,3)	1,5 (1,4; 2,2)
Ig M г/л	1,2 (0,82;1,5)	2,7* (1,7; 3,0)	1,9 (1,9; 2,9)*	2,14 (1,91; 2,5)*
Ig G г/л	14,8 (12,5; 15,3)	11,5* (9,4; 12,3)	9,73 (9,7; 12,5)	11,9 (10,8; 12,6)

*Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p < 0,05$; ^ – статистически значимые различия показателей по отношению к группе исследования $p < 0,05$; # – статистически значимые различия показателей группы исследования ГИ ТТ+ИТб от группы исследования ГИ ТТб*

Оценка гуморального звена иммунитета в ГИ ТТ+ИТб показала, что уровень IgM имел тенденцию к снижению, относительно ГИ и составил 2,14 (1,91; 2,5) г/л, но оставался повышенным относительно ГС ($p < 0,05$). Уровень IgG имел тенденцию к повышению и составил 11,9 (10,8; 12,6) г/л, относительно ГС. Уровень IgA не отличался от уровня ГС и ГИ и составил 1,5 (1,4; 2,2) г/л (Рисунок 4.2.1).



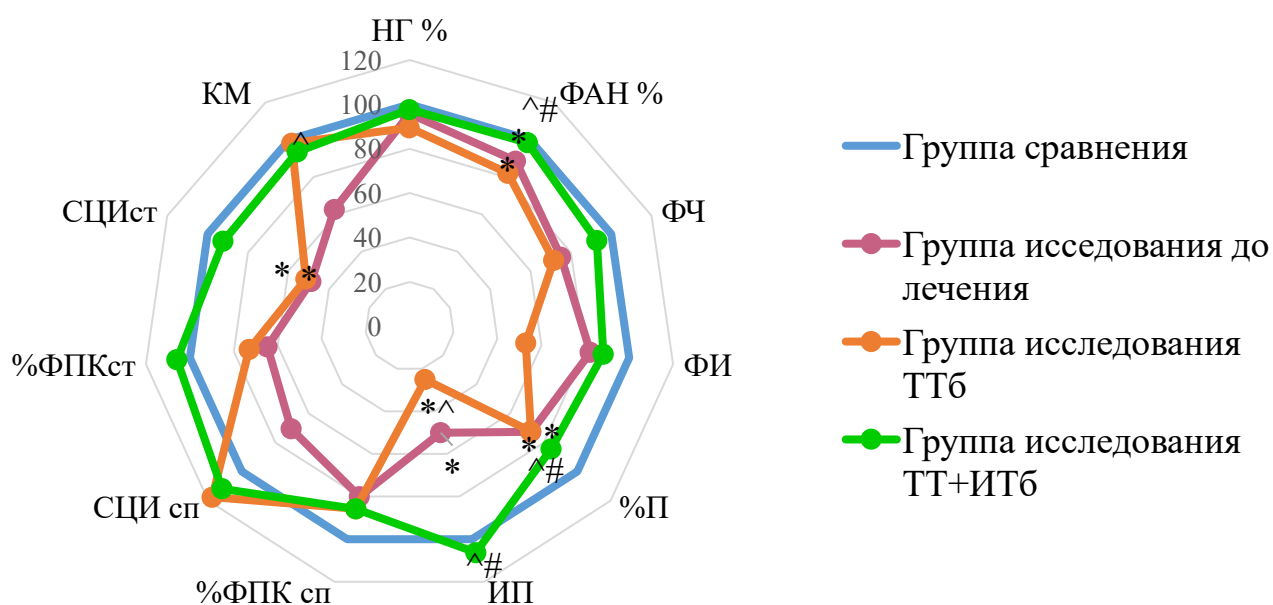
*Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p < 0,05$; ^ – статистически значимые различия показателей по отношению к группе исследования $p < 0,05$; # – статистически значимые различия показателей группы исследования ГИ ТТ+ИТб от группы исследования ГИ ТТб*

Рисунок 4.2.1 – Показатели клеточного и гуморального звена иммунной системы иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ на фоне

стандартного лечения и комплексного лечения с включением фармпрепарата основной действующей субстанцией которого является гексапептид

4.3 Иммуномодулирующие эффекты влияния синтетического тимического гексапептида на фагоцитарную и микробицидную функцию нейтрофильных гранулоцитов женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта в комплексном лечении

Анализ показателей фагоцитарной и микробицидной активности НГ на фоне комплексной терапии с включением препарата на основе ГП выявил усиление фагоцитарной активности НГ, которое проявлялось в повышении количества «активно фагоцитирующих» НГ и, что особенно важно, киллинговой способности НГ (Рисунок 4.3.1, Таблица 4.3.1).



Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p < 0,05$; ^ – статистически значимые различия показателей по отношению к группе исследования

Рисунок 4.3.1 – Изменения фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов иммунокомпрометированных женщин в период обострения

нпрХИВЗГТ на фоне стандартного лечения и комплексного лечения с включением фармпрепарата, основной действующей субстанцией которого является гексапептид

Таблица 4.3.1 – Показатели фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ на фоне стандартного лечения и комплексного лечения с включением фармпрепарата, основной действующей субстанцией которого является гексапептид (Ме (Q1; Q3))

Показатель	Группа сравнения (n=20)	Группа исследования до лечения, ГИ(n=112)	Группа исследования после лечения стандартная терапия ГИ ТТб(n=22)	Группа исследования после лечения стандартная терапия и ГП, ГИ ТТ+ИТб(n=90)
НГ, %	57,0 (53,0; 60,6)	54,6 (52,3;56,2)	51,0 (46,2; 61,8)	55,7 (46,7; 58,2)
%ФАН	61,0 (60,0; 63,0)	54,0 (47,5; 56,5)*	50,0 (48,0;52,0)*	60,0 (57,0; 63,8)^#
ФЧ	2,8 (2,8;3,0)	2,1 (1,9; 2,4)	2,0 (1,8; 2,6)	2,6 (2,2; 2,7)
ФИ	1,7 (1,7;1,8)	1,4 (1,2;1,7)	0,9 (0,8; 1,3)	1,5 (1,3;1,7)
%П	56,0 (51,0;58,0)	40,6 (39,8;45,0)*	40,5 (34,0; 45,3)*	47,3 (46,0;52,5)^#
ИП	1,6 (1,4;2,4)	0,8 (0,6;1,0)*	0,4 (0,3; 0,5)*^	1,7 (1,5;3,0)^#
Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p<0,05$; ^ – статистически значимые различия показателей по отношению к группе исследования $p<0,05$; # – статистически значимые различия показателей группы исследования ГИ ТТ+ИТб от группы исследования ГИ+ТТб				

Улучшение переваривающей активности НГ произошло, прежде всего, за счет активации кислородзависимых микробицидных механизмов (NADPH-оксидаз). При оценке NBT-теста отмечалось повышение %ФПК как в спонтанном, так и в стимулированном тесте с сохранением резервного потенциала НГ – КМ 2,0

(1,9; 3,2) в ГИ ТТ+ИТ после лечения против 1,3 (1,2; 1,5) в ГИ до лечения ($p<0,05$) (Таблица 4.3.1).

4.4 Эффект влияния комплексного лечения иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта на субпопуляции $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ нейтрофильных гранулоцитов

При оценке результатов исследования выявлено, что в образцах ПК группы сравнения (условно-здоровые женщины) мажорная субпопуляция $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ встречается в 94,9 (93,9; 97,4)%, а минорная субпопуляция $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ – в 1,2 (0,3; 5,4)% (Таблица 4.4.1).

У женщин ГИ в период обострения нпрХИВЗГТ выявлено снижение количественного состава мажорной субпопуляции, которая составила 87,6 (85,6; 90,6)% ($p<0,05$), а количество минорной субпопуляций имело тенденцию к увеличению и составило 5,4 (4,6; 7,5)% относительно показателей группы сравнения ($p>0,05$). Выявлена негативная трансформация фенотипа обеих субпопуляций. Так, в мажорной субпопуляции $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ выявлено снижение уровня экспрессии CD16 в 1,4 раза, CD11b в 2 раза ($p<0,05$), а уровень CD32 не менялся относительно группы сравнения ($p>0,05$). В минорной субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ отмечалось статистически значимое уменьшение плотности экспрессии CD16 по MFI – в 1,7 раз, CD11b в 2,1 раза ($p<0,05$). Плотность экспрессии CD 32 также не менялась относительно группы сравнения (Таблица 4.4.1).

Изменения количественного соотношения 2 функционально-значимых субпопуляций и их фенотипа влияют на адекватное выполнение НГ эффекторных функций. Выявлены дефекты функционирования системы НГ в виде отсутствия количественного прироста НГ в ответ на обострение хронического воспалительного процесса и снижения их эффекторных функций. Так, показано

снижение %ФАН 54,0 (47,5; 56,5)% против 61,0 (60,0; 63,0)% в группе сравнения ($p<0,05$), снижение переваривающей активности НГ – %П 40,6 (39,8;45,0)% против 56,0 (51,0; 58,0)% в группе сравнения ($p<0,05$), и ИП 0,8 (0,6; 1,0) против 1,6 (1,4; 2,4) в группе сравнения ($p<0,05$). Отсутствие ответа NADPH-оксидазной в спонтанном NBT-тесте и стимулированном NBT-тесте. Дефекты эффекторных функций НГ иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ могут быть причиной поддержания хронического воспалительного процесса и отсутствия стойкого позитивного эффекта от проводимой этиопатогенетической терапии (Таблица 4.4.1).

Таблица 4.4.1 – Количественные и фенотипические изменения субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов $CD11b^+CD64^-CD32^+CD16^+$, $CD11b^+CD64^+CD32^+CD16^+$ у иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ на фоне комплексного лечения с включением гексапептида (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группа сравнения (n=20)	Группа исследования ГИ (n=112)	Группа исследования ГИ ТТб (n=22)	Группа исследования ГИ ТТ+ИТб(n=90)
$CD11b^+CD64^-CD32^+CD16^+$				
%НГ(%NG)	94,9(93,9;97,4)	87,6(85,6;90,6)*	90,0(80,8;95,2)	92,7(91,9;96,9)^
MFI CD16	118,0(108,0;146,2)	86,0(64,9;92,5)*	92,0(83,4;94,4)	100,0(96,4;126)^
MFI CD32	3,8(3,5;4,7)	3,6(2,9;4,8)	3,4(2,7;5,1)	3,2(2,9;3,7)
MFI CD11b	25,1(21,6;27,1)	12,2(9,6;17,0)*	14,3(11,0;9,5)	21,1(18,7;25,6)^
$CD11b^+CD64^+CD32^+CD16^+$				
%НГ(%NG)	1,2(0,3;5,4)	5,4(4,6;7,5)	4,9(3,5;7,8)	3,3(2,8;4,2)
MFI CD64	2,4(2,0;5,0)	2,8(1,7;7,6)	2,5(2,1;5,6)	2,1(1,7;2,7)
MFI CD16	149,0(128,0;157,0)	89,9(55,4;108,0)*	91(67,4;111,1)	100,6(75,8;129,7)
MFI CD32	5,8(4,2;9,3)	5,7(4,4;9,1)	5,3(3,9;7,8)	4,24(3,5;5,1)
MFI CD11b	33,7(24,1;37,0)	15,8(12,6;20,0)*	16,4(13,8;21,1)	19,7(17,7;23,0)*

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p<0,05$; ^ – статистически значимые различия показателей по отношению к группе исследования, $p<0,05$

На фоне проводимой иммуномодулирующей терапии выявлены позитивные изменения иммунологических показателей. Так, в ГИ ТТ+ИТб выявлено увеличение количества мажорной субпопуляции НГ до 92,7 (91,9; 96,9)% относительно ГИ – 87,6 (85,6; 90,6)% ($p < 0,05$), которое достигло уровня условно-здоровых женщин ($p > 0,05$). Также отмечалось увеличение плотности экспрессии CD16 в 1,2 раза и CD11b в 1,7 раз относительно ГИ ($p < 0,05$). Количество минорной субпопуляции НГ имело тенденцию к снижению до 3,3 (2,8; 4,2) относительно ГИ – 5,4 (4,6; 7,5)% ($p > 0,05$). При этом наблюдалось увеличение уровня экспрессии CD11b в 1,3 раза относительно ГИ ($p > 0,05$). Плотность экспрессии CD16 увеличилась до 100,6 (75,8; 129,7) против 89,9 (55,4; 108,0) в ГИ, достигнув показателей группы сравнения 149,0 (128,0; 157,0) ($p_{1,2} > 0,05$). Плотность экспрессии молекулы CD32 в 2-х субпопуляциях НГ значимо не менялся (Таблица 4.4.1).

Включение препарата на основе ГП в лечение иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ имело положительные иммунологические эффекты. Так, в ГИ ТТ+ИТб наблюдалось увеличение количества мажорной субпопуляции CD11b⁺CD64⁻CD32⁺CD16⁺НГ и уменьшение субпопуляции CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ. Кроме того, произошли значительные изменения плотности экспрессии рецепторов, ответственных за эффекторные функции НГ – увеличение уровня экспрессии CD16 и CD11b в 2-х субпопуляциях. Перепрограммирование негативно изменённого фенотипа субпопуляций НГ в ТТ+ИТб связано с восстановлением фагоцитарной и микробицидной активности НГ.

4.5 Эффект влияния комплексного лечения иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта на субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^-$, $CD16^+CD62L^+CD63^+$ нейтрофильных гранулоцитов

Использование стандартной этиотропной терапии у иммунокомпрометированных женщин исследуемой группы (ГИ ТТ) не приводило к коррекции выявленных дисфункций НГ исследованных субпопуляций. В ГИ ТТ сохранялся сниженный уровень $CD16^+CD62L^+CD63^-$ НГ субпопуляции - 95,8 (93,4; 97,2)% относительно ГС ($p < 0,05$), уровень экспрессии CD16 по MFI имел тенденцию к повышению - 140,0 (126,0; 175,0) ($p > 0,05$) относительно ГИ, а уровень экспрессии CD62L по MFI оставался сниженным и составил 12,3 (11,5; 14,4) относительно ГС ($p < 0,05$). Содержание субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ сохранялось на уровне показателей ГИ до лечения и было повышено относительно ГС (5,2 (4,7; 11,9) % против 2,7 (1,5; 5,6) %, $p > 0,05$). Также уровни плотности экспрессии исследованных рецепторов в обеих субпопуляциях статистически значимо не изменялись и не отличались от показателей женщин с нпрХИВЗГТ до лечения. Эти данные свидетельствуют о неполноценном восстановлении функции НГ и, как следствие, сохранении признаков иммунокомпрометированности на фоне позитивных клинических эффектов, связанных с купированием основных симптомов обострения нпрХИВЗГТ (Таблица 4.5.1).

Применение иммуномодулирующей терапии показало позитивные изменения иммунологических показателей. Так, в ГИ ТТ+ИТ выявлено увеличение количества субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^-$ НГ до 97,2 (95,5; 97,9) % относительно ГИ до лечения и ГИ ТТ ($p_{1-2} > 0,05$), которое достигло уровня условно-здоровых женщин ($p > 0,05$). Также отмечалось статистически значимое увеличение плотности экспрессии CD16 - 142,0 (135,1; 173,0) и CD62L - 14,2 (12,4; 16,2) относительно ГИ до лечения ($p_{1-2} < 0,05$) (Таблица 4.5.1).

Таблица 4.5.1 – Количественная и фенотипическая характеристика субпопуляций $CD16^+CD62L^+CD63^-$, $CD16^+CD62L^+CD63^+$ нейтрофильных гранулоцитов у иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями на фоне применения традиционной терапии и комплексного лечения, включающего традиционную терапию и иммунотерапию (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группа сравнения (n=20)	Группа исследования ГИ до лечения(n=112)	Группа исследования ГИ ТТ(n=22)	Группа исследования ГИ ТТ+ИТ(n=90)
$CD16^+CD62L^+CD63^-$				
%НГ	97,8 (97,5; 98,5)	96,6(93,8; 97,1) *	95,8(93,4; 97,2) *	97,2(95,5; 97,9)
MFI CD16	154,5(143,7; 155,7)	118,0(96,2; 138) *	140,0(126,0; 175,0)	142,0(135,0; 173,0)^
MFI CD62L	15,1(14,7; 17,4)	11,8(8,29; 11,4) *	12,3(11,5;14,4) *	14,2(12,4; 16,2) ^
$CD16^+CD62L^+CD63^+$				
%НГ	2,7(1,5; 5,6)	4,4(2,4; 11,2)	5,2(1,7; 11,9)	1,0(0,4; 2,6)
MFI CD16	146,5(137,0; 153,7)	111,5(62,2; 136,5) *	121,0(82,7; 182,8)	85,5(74,7; 150,0)
MFI CD62L	13,6(11,1; 16,7)	8,0(6,3; 11,8)	11,9(8,8; 15,1)	10,4(6,2;14,2)
MFI CD63	3,1(2,6; 4,9)	11,6(5,8; 16,1)*	4,4(2,7; 8,7)	4,0(2,6; 5,6) ^
<i>Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p<0,05$; ^- статистически значимые различия показателей по отношению к ГИ $p<0,05$.</i>				

Количество субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^+НГ$ имело тенденцию к снижению до 1,0 (0,4; 2,6) относительно ГИ до лечения и ГИ ТТ+ИТ ($p_{1-2}>0,05$). При этом, уровень экспрессии CD16 составил в 85,5 (74,7; 150,0) ($p>0,05$). Плотность экспрессии CD62L имела тенденцию к повышению относительно ГИ до лечения и составила 10,4 (6,2; 14,8) ($p>0,05$), а уровень экспрессии CD63 статистически значимо снижался в 2,9 раз относительно ГИ до лечения ($p<0,05$) (Таблица 4.5.1).

Таким образом на фоне комплексного лечения иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ с включением ГП продемонстрированы положительные иммунологические эффекты, заключающиеся в перепрограммировании негативно изменённого фенотипа исследованных субпопуляций НГ, а также перераспределении функционально-значимых субпопуляций – увеличением количества основной субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^-$ НГ и уменьшением субпопуляции с высокой цитотоксической активностью и способностью к дегрануляции и образованию NETs - $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ.

4.5 Цитокиновый профиль иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта на фоне комплексной терапии с включением синтетического тимического гексапептида

При оценке системы сывороточных интерферонов после проведения стандартного лечения не отмечалось значимых изменений уровней IFN- α и IFN- γ . Так, уровень IFN- α составил 1,7 (1,6; 4,0) пг/мл в ГИ ТТб по сравнению с 1,2 (0,95; 2,2) пг/мл в ГИ ТТа ($p>0,05$), оставаясь ниже значений ГС – 11,4(8,3; 11,4) пг/мл в ГС ($p<0,05$). Уровень IFN- γ составил 11,4 (11,4; 13,5) пг/мл в ГИ ТТб против 11,6 (11,2; 12,2) пг/мл в ТТа и был в пределах ГС – 12,8 (12,3; 13,0) пг/мл ($p>0,05$).

На фоне комплексного лечения с включением фГП в ТТ+ИТа было выявлено восстановление уровня IFN α . В 50% случаев ($n=35$) отмечалось повышение концентрации IFN α не только по отношению к показателям до начала лечения – 15,8 (13,6; 20,5) пг/мл против 0,3(0,3;1,3) в ТТ+ИТ ($p<0,05$), но и по отношению к показателям ГС – 11,4(8,3; 11,4) ($p<0,05$). Также в 50% случаев ($n=35$) отмечалось увеличение IFN α в 2,7 раз в сравнении с показателями до лечения - 0,8 (0,6; 10,9) пг/мл ($p<0,05$), однако относительно ГС уровень IFN α оставался низким. При этом

уровень IFN γ в ГИ ТТ+ИТб составил 12,7 (12,1; 14,5) пг/мл и не отличался от показателей до лечения и ГС ($p_{1-2}>0,05$).

Таблица 4.6.1 – Уровни системы интерферонов IFN- α и IFN- γ иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ (Me (Q1; Q3))

	Группа сравнения (n=20)	ГИ ТТа(n=22)	ГИ ТТ+ИТа(n=22)	ГИ ТТб (n=90)	ГИ2 ТТ+ИТб (n=90)
IFN- α , пг/мл	11,4 (8,3; 11,4)	1,2 (0,95; 2,2)*	0,3 (0,3;1,3)*	1,6 (1,6; 4,0)*	0,8 (0,6; 15,9) 50% 15,8 (13,6; 20,5) *50%
IFN- γ , пг/мл	12,8 (12,3; 3,0)	11,6 (11,2; 2,2)*	14,4 (11,9;15,6)	11,4 (11,4; 13,5)	12,7 (12,1; 14,5)
<i>Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p<0,05$</i>					

При оценке провоспалительных цитокинов иммунокомпрометированных женщин с обострением нпрХИВЗГТ после проведения стандартной терапии TNF- α –11,4 (8,0;12,9) пг/мл в ГИ ТТа снижался после лечения до 5,7 (5,7;9,8), достигая значений уровня ГС –6,9 (6,0;7,6) пг/мл ($p>0,05$). Уровень IL-8 не менялся в сравнении со значениями до лечения 6,8 (5,5; 7,8) пг/мл и был снижен в 2,3 раза по отношению к ГС – 5,2 (5,1; 9,6) пг/мл против 12,0 (9,7; 20,7) условно-здоровых женщин ($p<0,05$). IL-18 имел тенденцию к повышению 188,2 (188,1; 243,8) пг/мл относительно ГИ ТТа 175,7 (163,4; 180,8) пг/мл и ГС 166,4 (128,0; 197,9) пг/мл. Другие провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6 после проведения стандартной терапии были повышены и при этом уровень IL-6 оставался в пределах значений до лечения ($p_{1>0,05}$), а уровень IL-1 β увеличивался в 1,6 раза по отношению к показателям до лечения ($p<0,05$) (Таблица 4.6.2).

Таблица 4.6.2 – Уровни цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18, IL-4, IL-10 иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ (Ме (Q1; Q3))

	Группа сравнения (n=20)	ГИ ТТа(n=22)	ГИ ТТ+ИТа(n=22)	ГИ ТТб (n=90)	ГИ2 ТТ+ИТб (n=90)
IL-1 β , пг/мл	4,3 (2,2;5,5)	5,5 (4,2;7,8)	10,7 (1,9;12,0)	6,7 (6,6;12,7)*	4,1 (2,4;7,45)
TNF- α , пг/мл	6,9 (6,0;7,6)	11,4 (8,0;12,9)*	10,0 (6,3;10,1)	5,8 (5,7; 9,8)	5,7 (5,5; 6,5)
IL-6, пг/мл	5,2 (3,3; 11,1)	11,6 (11,4; 11,9)*	12,3 (11,8;12,7)*	11,3 (11,2;12,5)*	10,4 (1,8; 11,0) #
IL-8, пг/мл	12,0 (9,7; 20,7)	6,8 (5,5;7,8)*	6,5 (4,5;9,8)	5,2 (5,1;9,6)*	9,5 (5,8; 17,5)
IL-18, пг/мл	166,4 (128,0;197,9)	175,7 (163,4;180,8)	176,8 (167,8;212,8)	188,2 (188,1; 243,8) \$	234,6 (193,8; 238,1)
IL-4, пг/мл	4,9 (4,5; 20,1)	18,4 (10,8; 35,7)	17,4 (14,3; 32,0)	7,7 (7,5; 24,4)	5,4 (4,3; 20,3)
IL-10, пг/мл	6,9 (5,7; 8,7)	8,1 (6,4; 8,7)	10,6 (9,5;16,1)*^	7,7 (7,6; 12,8)	18,5 (18,0; 21,5)*#
Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p<0,05$; ^- статистически значимые различия показателей ГИ ТТ+ИТа от показателей ГИ ТТа ($p<0,05$); \$- статистически значимые различия показателей ГИ ТТб от показателей ГИ ТТа($p<0,05$); #- статистически значимые различия показателей ГИ ТТ+ИТб от показателей ГИ ТТ+ИТа($p<0,05$)					

Уровни противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 не менялись, сохраняясь на значениях до лечения ($p_{1-2}>0,05$) (Таблица 4.6.2). Также не было выявлено восстановления показателей, характеризующих гуморальный иммунный ответ (В-лимфоцитов CD3⁺CD19⁺, IgA, IgM, IgG).

На фоне комплексной терапии с использованием фГП в группе женщин с обострением нпрХИВЗГТ (ГИ ТТ+ИТа) показано снижение уровня IL-1 β в 2,6 раз с 10,7 (1,9; 12,0) пг/мл до лечения до 4,1 (2,4;7,45) пг/мл по окончании лечения

($p>0,05$), что соответствует уровню условно-здоровых женщин ($p>0,05$), а также снижение уровня TNF- α в 1,8 раз с 10,0 (6,3; 10,1) пг/мл в ГИ ТТ+ИТа до 5,7 (5,5; 6,5) пг/мл в ГИ ТТ+ИТа, достигнув показателей ГС ($p>0,05$). Уровень IL-6 после лечения не менялся относительно ТТ+ИТа- 10,4 (1,8; 11,0) пг/мл против 11,6 (11,4; 11,9) пг/мл ($p<0,05$) и оставался повышенным в 2 раза по отношению к ГС – 5,2 (3,3; 11,1) пг/мл ($p>0,05$). Изменения уровней IL-8 и IL-18 после проведения иммуномодулирующей терапии фГП были незначительные ($p_{1-2}>0,05$) и оставались в пределах показателей условно-здоровых женщин ($p_{1-2}>0,05$) (Таблица 4.6.2).

Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в ГИ ТТ+ИТб увеличивался до 18,5 (18,0; 21,5) пг/мл относительно ГИ ТТ+ИТа – 10,6 (9,5; 16,1) пг/мл и ГС – 6,9 (5,7; 8,7) ($p_{1-2}<0,05$). Содержание IL4 снижалось в 3 раза в ГИ ТТ+ИТб до 5,4 (4,3; 20,3) пг/мл с 17,4 (14,3; 32,0) пг/мл относительно его уровня до лечения и не отличалось от показателей условно-здоровых женщин – 4,9 (4,5; 20,1) пг/мл ($p>0,05$). При этом отмечалось повышение содержания В-лимфоцитов CD3⁺CD19⁺ и IgG до показателей ГС ($p_1<0,05$; $p_2>0,05$) (Таблица 4.6.2).

Таким образом, стандартная терапия при обострении нпрХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин не привела к восстановлению уровня IFN α и дисбаланс цитокинов сохранился за счет преобладания провоспалительных цитокинов и отсутствия в ответ на воспаление компенсаторного роста противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), что также не сопровождалось восстановлением клеточного и гуморального звеньев ИС. Полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе исхода обострения нпрХИВЗГТ с высоким риском поддержания воспалительного процесса и уменьшения длительности ремиссии.

Тогда как у иммунокомпрометированных женщин, при обострении нпрХИВЗГТ на фоне комплексной терапии с использованием фГП, отмечалась позитивная динамика в системе цитокинов и интерферонов. Так восстановился уровень IFN- α у 50% иммунокомпрометированных женщин с обострением нпрХИВЗГТ, а повышенные до лечения уровни провоспалительных цитокинов

IL-1 β , TNF- α к окончанию лечения нормализовались. Несмотря на отсутствие существенных изменений содержания нейтрофил-ассоциированных провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-18, нами ранее было показано восстановление фагоцитарной и микробицидной функций НГ, что можно объяснить таргетным воздействием фГП на НГ. Среди противовоспалительных цитокинов наиболее значимые изменения отмечались в отношении IL-10, уровень которого повышался к окончанию комплексного лечения с включением фГП, что согласуется с известными данными о росте уровня противовоспалительных цитокинов при разрешении воспалительного процесса. Тогда как, концентрация IL-4 снижалась до значений условно-здоровых женщин после лечения, что сопровождалось восстановлением количества В-лимфоцитов CD3⁺CD19⁺, уровня IgG, участвующих в реализации Th2-типа иммунного ответа, регулируемых IL-4 [20].

Устранение дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и дефицита при использовании фГП у иммунокомпрометированных женщин с обострением нпрХИВЗГТ тесно взаимосвязано с наступлением клинической ремиссии заболеваний в более ранние сроки и пролонгирует длительность межрецидивного периода.

4.6 Клиническая эффективность таргетной иммуномодулирующей терапии синтетическим тимическим гексапептидом при нетипично протекающих хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин

Выявленные эффекты коррекции дефектного функционирования ИС сопровождались положительной клинической динамикой. В частности, отмечалась регрессия воспалительного процесса при обострении нпрХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин в виде уменьшения интенсивности и

продолжительности болевого синдрома (боли внизу живота), выраженности дискомфорта в области наружных половых органов и их длительности.

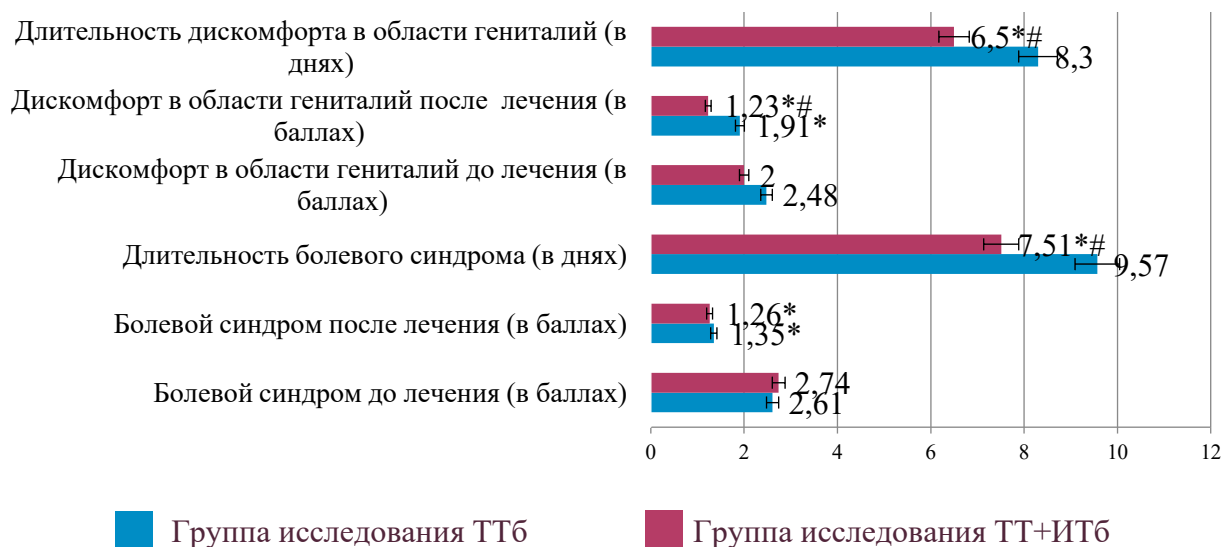


Рисунок 4.7.1 – Клиническая эффективность программы комплексного лечения с включением таргетной иммуномодулирующей терапии иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

Оценка выраженности клинического признака в баллах: 0 баллов - отсутствие признака, 1 балл – минимальная выраженность, 2 балла – умеренная выраженность, 3 балла – значительная выраженность, 4 балла – максимальная выраженность.

В катамнезе через 1 год наблюдений у 92,5% пациенток обострений нпрХИВЗГТ не было, а у остальных 7,5% женщин имели место единичные рецидивы нпрХИВЗГТ через 3 месяца в 1,0% случаев, через 6 месяцев в 3,5% случаев, через 1 год – в 3,0 % случаев, что свидетельствует о значительном увеличении межрецидивного периода нпрХИВЗГТ у преимущественного большинства иммунокомпрометированных женщин, получивших таргетную иммуномодулирующую терапию ГП (Таблица 4.7.1).

Таблица 4.7.1 – Клиническая эффективность программы комплексного лечения с включением таргетной иммуномодулирующей терапии иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

Клинический признак	ГИ ТТб	ГИ ТТ+ИТб
Болевой синдром до лечения (в баллах)	2,61±0,16	2,74±0,13
Болевой синдром после лечения (в баллах)	1,35±0,1*	1,26±0,07*
Длительность болевого синдрома (в днях)	9,57±0,27	7,51±0,17*#
Дискомфорт в области гениталий до лечения (в баллах)	2,48±0,18	2,0±0,16
Дискомфорт в области гениталий после лечения (в баллах)	1,91±0,14*	1,23±0,07*#
Длительность дискомфорта в области гениталий (в днях)	8,3±0,24	6,5±0,17*#
<i>Примечание: * - достоверность показателей в группе исследования ТТ и в группе исследования ТТ+ИТ до и после лечения, $p<0,05$; # - достоверность показателей группы исследования ТТ от группы исследования ТТ+ИТ, $p<0,05$.</i>		

У иммунокомпрометированных женщин после проведения традиционного лечения количество эпизодов ОРВИ и обострений ГВИ не менялось.

Тогда как у иммунокомпрометированных женщин после проведения программы лечения с включением ГП (ГИ ТТ+ИТ), сократились в 2,5-3 раза частота рекуррентных ОРВИ (с 7-8 эпизодов ОРВИ до 2-3 эпизодов ОРВИ в год), частота обострений ВПГ 1/2 типа инфекции различной локализации (с 5-6 эпизодов обострений до 2-3 эпизодов обострений ВПГ 1/2 типа инфекции в год). Немаловажно и то, что в 100% случаев как во время лечения ГП, так и в более

поздние сроки после лечения побочных эффектов иммунотерапии не зарегистрировано.

ГЛАВА 5 ТАРГЕТНАЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ИММУНОФЕНОТИПОВ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У ЖЕНЩИН С НЕТИПИЧНО ПРОТЕКАЮЩИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

Группу исследования составили 200 женщин с нпрХИВЗГТ в период обострения, имеющие клинические критерии иммунокомпрометированности до лечения – ГИ до лечения.

Группа исследования (ГИ ТТ) – 22 иммунокомпрометированные женщины с нпрХИВЗГТ в период обострения после лечения с использованием только традиционной терапии.

Группа исследования (ГИ ТТ+ИТ) – 200 иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ в период обострения комплексной терапии, включавшей традиционную терапию и иммунотерапию фармпрепаратом, основной действующей субстанцией которого является гексапептид

5.1 Патологические лабораторные иммунофенотипы вторичных иммунодефицитов у женщин в период обострения нетипично протекающих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта

При сборе жалоб и объективном осмотре у женщин в период обострения нпрХИВЗГТ (ГИ до лечения) наблюдалось наличие чаще умеренных - 63,0 % и реже обильных - 20,3% выделений, болезненность внизу живота и диспареуния - 45,0%, нерегулярный менструальный цикл 18,0%, отсутствие повышения температуры у 100,0% пациенток. Следует отметить, что в 16,6 % случаев обострение нпрХИВЗГТ было выявлено при проведении профилактического

смотра, что свидетельствует о вялотекущем, малосимптомном течении заболевания.

Полученные результаты исследований позволили выделить следующие патологические лабораторные иммунофенотипы ВИД, присутствующие у женщин в период обострения нетипично-протекающих нпрХИВЗГТ (ГИ).

1.Иммунофенотип ВИД 1. Изолированный дефект Т-клеточного звена ИС в виде снижения количества Т-лимфоцитов CD3+CD19-, за счет Т-хелперов CD3⁺CD4⁺ встречался в 9,9% случаев.

2.Иммунофенотип ВИД 2. Дефекты функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в виде отсутствия адекватного количественного ответа – прироста количества НГ в ответ на обострение хронического воспалительного процесса и снижение эффекторных функций НГ наблюдались у 12,1% женщин.

3.Иммунофенотип ВИД 3. Комбинированный дефект Т-клеточного звена ИС в сочетании с дефектом функционирования системы НГ встречались в 13,0% случаев.

4.Иммунофенотип ВИД 4. Комбинированный дефект Т-клеточного звена ИС в сочетании с дефектом функционирования НГ и дефектом гуморального звена в виде дефицита сывороточных IgG и IgA в ответ на обострение хронического воспалительного процесса были выявлены в 25,2% случаев.

5.Иммунофенотип ВИД 5. Комбинированный дефект Т-клеточного и гуморального звеньев в сочетании с дефектом функционирования НГ и дефицитом сывороточных интерферонов (IFN-α и IFN-α/IFN-γ) встречался в 39,6% случаев.

Сопоставительный анализ показал, что комбинированные дефекты ИС 3-4-х компонентные (иммунофенотипы ВИД 3-5) присутствуют у женщин с более длительным анамнезом заболевания (более 8 лет). У 35,0% женщин с обострением нпрХИВЗГТ, имеющих дополнительные критерии иммунокомпрометированности, в частности наличие вирусных инфекционных проявлений (ГВИ, рекуррентные

ОРВИ, ВПЧ-инфекция), лабораторно определяется иммунофенотип ВИД 5, с комбинированным ВИД и дефектами в 4 звеньях ИС.

В результате комплексного исследования ИС женщин ГИ до лечения выявлен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 ИЛ-4, ИЛ-10. Однако, сопряженности изменений в системе цитокинов с различными иммунофенотипами ВИД у женщин в период обострения нпрХИВЗГТ не выявлено.

Особенно важно отметить, что преобладающими нарушениями ИС были дефекты функционирования НГ, выявленные у 90,1% пациенток.



Примечание: ТИ - дефект Т-клеточного звена иммунной системы, ГИ-дефект в гуморальном звене иммунной системы, НГ- дефект в системе нейтрофильных гранулоцитов, IFN-дефект в системе интерферонов.

Иммунофенотип ВИД 1 - ТИ; Иммунофенотип ВИД 2 - НГ; Иммунофенотип ВИД 3 - ТИ+НГ; Иммунофенотип ВИД 4 - ТИ+НГ+ГИ; Иммунофенотип ВИД 5 - ТИ+НГ+ГИ+IFN

Рисунок 5.1.1 – Варианты лабораторных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита у женщин с нпрХИВЗГТ в период обострения

5.2 Оценка клинико-иммунологической эффективности таргетной иммуномодулирующей терапии, включенной в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с хроническими нетипично протекающими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

Учитывая установленный нами изолированный и комбинированный ВИД, клинически проявляющийся вялотекущим, малосимптомным и затяжным течением обострений нпрХИВЗГТ у женщин, и уточненные лабораторные иммунофенотипы ВИД, была разработана программа иммуномодулирующей терапии фармпрепаратом, основной действующей субстанцией которого является ГП.

В настоящем исследовании в зависимости от выявленных лабораторных иммунофенотипов нарушений функционирования ИС у женщин с нпрХИВЗГТ были оценены клинический и иммунологический эффекты влияния традиционной терапии в сравнении с комплексной терапией, включавшей таргетную иммуномодулирующую терапию ГП.

После проведения традиционной терапии у иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ (ГИ ТТб) с иммунофенотипом ВИД 1 дефект Т-клеточного иммунитета восстановился до уровня условно-здоровых женщин в 13,6% случаев.

У иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ, имеющих лабораторный иммунофенотип ВИД 2, восстановление после лечения эффекторных функций НГ наблюдалось в 11,1% случаев.

У пациенток с нпрХИВЗГТ с лабораторным иммунофенотипом ВИД 3 было показано восстановление дефекта Т-клеточного звена ИС в 13,7% случаев, функционирования системы НГ – в 10,3 % случаев.

У иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ с лабораторным иммунофенотипом ВИД 4 восстановление Т-клеточного звена ИС имело место в 8,9%, функционирования НГ – в 5,3 % случаев, уровня IgG – в 28,5% случаев.

У иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ с лабораторным иммунофенотипом ВИД 5 восстановление дефектного Т-клеточного звена наблюдалось в 5,6% случаев, а изменений со стороны гуморального звена и функционирования НГ не было. Также установлено восстановление уровня интерферонов IFN- α /IFN- γ в 28,0% случаев, IFN- γ в 14,0% случаев.

В ГИ ТТб элиминация патогенов при с нпрХИВЗГТ в результате использования системной и локальной антибактериальной терапии привела к улучшению иммунологических показателей в небольшом проценте случаев, что не способствовало достижению «истинной клинико-иммунологической ремиссии заболевания» и не предотвращало возникновение рецидивов нпрХИВЗГТ при наблюдении в течение 1 года.

В отличие от ГИ ТТб у женщин с нпрХИВЗГТ, получавших комплексное лечение с включением иммунотерапии ГП позитивные клинические эффекты как при обострении нпрХИВЗГТ, так и в катамнезе 1 год были тесно ассоциированы с полным восстановлением или значительным улучшением работы врожденных и адаптивных механизмов противомикробного иммунитета.

Так, в ГИ ТТ+ИТб после лечения установлено восстановление различных звеньев ИС:

- с лабораторным иммунофенотипом 1 ВИД – регрессия дефектов Т-клеточного звена – в 88,0% случаев.

- с лабораторным иммунофенотипом 2 ВИД – восстановление эффекторных функций НГ - у 62,0% женщин.

- с лабораторным иммунофенотипом 3 ВИД – восстановление Т-клеточного звена – в 72,0% случаев, функционирования НГ - в 68,0% случаев.

- с лабораторным иммунофенотипом 4 ВИД – восстановление Т-клеточного звена — в 40,0% случаев, функционирования НГ – в 32,0% случаев, восстановление уровня сывороточного IgG - в 42,8% случаев.

- с лабораторным иммунофенотипом 5 ВИД – восстановление Т-клеточного звена и функционирования НГ – в 48,0% случаев, гуморального звена, в частности,

уровня IgA – в 28,5% случаев, а уровня IgG – в 42,8%, уровней сывороточных интерферонов IFN- α /IFN- γ – в 42,8% случаев, IFN- γ – в 57,0% случаев.

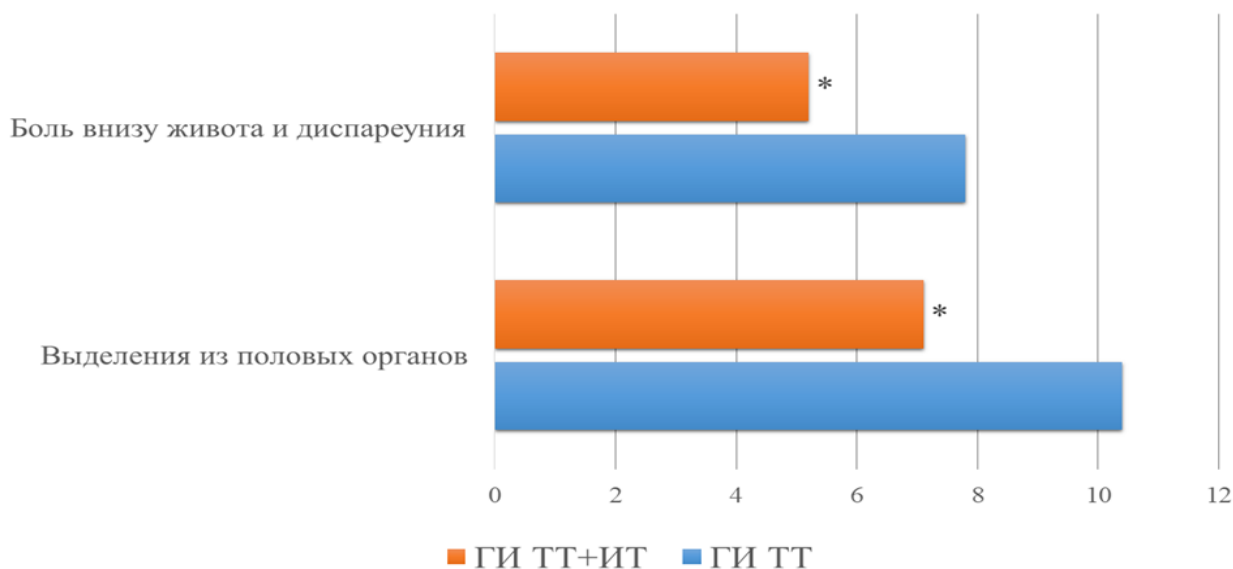
Использование таргетной иммуномодулирующей терапии ГП способствовало улучшению или восстановлению отдельных нарушенных звеньев ИС у иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ с иммунофенотипами ВИД 1-3. Тогда как у женщин с нпрХИВЗГТ с иммунофенотипами ВИД 4-5, в структуре которых были 3-4 компонентные нарушения функционирования ИС, отмечалось улучшение прежде всего Т-клеточного звена ИС и функционирования НГ (иммунофенотипы ВИД 4, 5), а также системы IFN (иммунофенотип ВИД 5).

Комплексный подход к оценке функционирования ИС иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ позволил выявить 5 лабораторных иммунофенотипов ВИД. Важно отметить, что среди всех выявленных лабораторных иммунофенотипов ВИД в период обострения нпрХИВЗГТ доминирующими нарушениями были дефекты функционирования НГ.

Использование разработанной таргетной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ имеет весомые преимущества по сравнению с использованием только традиционной терапии, не способствующей устранению дисфункции ИС, вследствие чего наблюдается более медленный регресс воспалительного процесса в генитальном тракте и обострение нпрХИВЗГТ в более короткие сроки у 59,0% иммунокомпрометированных женщин.

Позитивная клиническая эффективность таргетной иммуномодулирующей терапии ГП в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ подтверждается уменьшением на 2-3 дня продолжительности всего клинического симптомокомплекса в период обострения заболевания, а также отсутствием рецидивов нпрХИВЗГТ у 92,5% женщин в течение 1 года наблюдения. Эффективность применения ГП в комплексном лечении

иммунокомпрометированных пациенток с нпрнпХИВЗГТ напрямую зависело от выявленных лабораторных иммунофенотипов ВИД (Рисунок 5.2.1).



*Примечание: *- различия показателей ГИ ТТ от показателей ГИ ТТ+ИТ ($p < 0,05$)*

Рисунок 5.2.1 – Клиническая эффективность таргетной иммуномодулирующей терапии иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ в период обострения

При этом наиболее выраженный позитивный иммунологический эффект отмечен при ВИД с иммунофенотипами с повреждением одного или двух звеньев ИС, чаще с дефектами Т-клеточного звена и дефицитом эффекторных функций НГ. При выявлении у иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими нпрХИВЗГТ более глубоких повреждений ИС с вовлечением трех или четырех звеньев ИС на фоне проведения таргетной иммуномодулирующей терапии не произошло полноценного восстановления всех выявленных дефектов функционирования ИС, но при этом отмечалось достижение хорошей клинической эффективности в 100,0% случаев. Эти клинико-иммунологические особенности эффективности традиционной терапии с включением иммуномодулирующей терапии обосновывают необходимость в дальнейшем проведения повторных

курсов таргетной иммунотерапии ГП, а, возможно, и комбинированной иммунотерапии для достижения «истинной клинико-иммунологической ремиссии».

Установленные нами в настоящем исследовании выраженные в той или иной степени позитивные иммунологические эффекты препарата ГП в отношении всех 5 лабораторных иммунофенотипов ВИД подчеркивают мультивариантность влияний этого синтетического тимического ГП, являющегося аналогом активного центра гормона тимуса тимопоэтина. В первую очередь, обращает на себя внимание выявленная нами ярко выраженная эффективность его в отношении дефектов Т клеточного звена ИС и системы НГ. Мы полагаем, что для поддержания нормального функционирования ИС женщинам с нпрХИВЗГТ, у которых была достигнута хорошая клиническая эффективность, но не произошло полноценного восстановления лабораторных иммунофенотипов ВИД (3-4-5), необходимо проведение в дальнейшем (через 3-6 месяцев) повторного курса таргетной моно- или комбинированной иммуномодулирующей терапии.

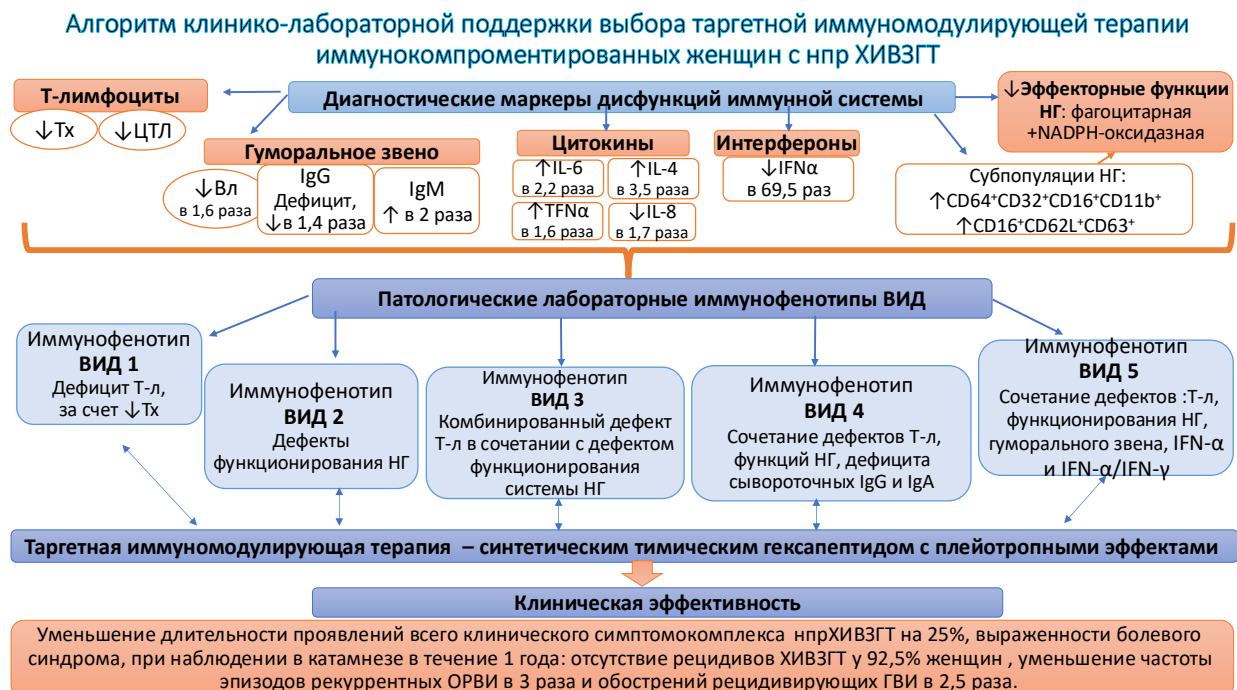


Рисунок 5.2.2 – Алгоритм клинико-лабораторной поддержки выбора таргетной иммуномодулирующей терапии иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

1.Пациентка С., 1988 г.р. направлена гинекологом консультативно-диагностического отделения с жалобами на частые обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, боль внизу живота, увеличение количества выделений; отсутствие беременности в браке в течение 3-х лет

Из анамнеза: Считает себя больной с 2021 года, когда обострения хронического метрита стали беспокоить до 4- раз в год. В лечении: неоднократные курсы противовоспалительной терапии в условиях дневного стационара. Наблюдается с бесплодием в течение 5 лет. Ранее проведено ЭКО в 01.22г , 03.23г и криоперенос в 04.23г - беременность не наступила. Анамнез жизни : из перенесенных заболеваний: ОРВИ до 7-10 раз в год, ветряная оспа в 7 лет и в 10 лет; стрептодермия в детстве.

Основной диагноз: Вторичная иммунная недостаточность. Хронический метрит. Бесплодие.

В отделении дневного стационара Клиники проведена комплексная противовоспалительная терапия с включением таргетной иммуномодулирующей терапии с включением синтетического тимического гексапептида в дозе 45 мкг/мл внутримышечно 1раз в сутки в течение 10 дней.

Проведено иммунологическое обследование.

Иммунограмма до лечения соответствует лабораторному иммунофенотипу 5 ВИД: снижение Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$ (50%, $1,37 \times 10^9/\text{л}$). Наблюдается дефицит активно-фагоцитирующих клеток, дефекты захвата (снижен фагоцитарный индекс) и переваривания бактериального антигена (снижены фагоцитарная активность, индекс и % бактерицидности), ассоциированные с неадекватной продукцией кислородных радикалов. Показатели гуморального звена иммунной системы: Ig G – 0,2 г/л, Ig M – 6,8 г/л, Ig A – 1,77 г/л. Показатели интерферонового статуса: снижение IFN- α – 0,6 пг/мл, снижение IFN- γ –12,3 пг/мл.

Иммунограмма после лечения: восстановление уровня Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$ (65%, $3,97 \times 10^9/\text{л}$). Увеличение активно-фагоцитирующих клеток и переваривания бактериального антигена. Показатели гуморального звена иммунной системы: Ig G – 0,4 г/л, Ig M – 7,1 г/л, Ig A – 1,75 г/л. Показатели интерферонового статуса: увеличение $IFN-\alpha$ – 13,7 пг/мл, увеличение $IFN-\gamma$ –13 пг/мл. На фоне комплексного лечения достигнут положительный клинико-иммунологический эффект –отсутствие обострения хронического метрита в течение 2-х лет. Наступление беременности через 8 месяцев после в протоколе ЭКО.

2.Пациентка К., 1989 г.р. направлена гинекологом консультативно-диагностического отделения с жалобами на частые обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, боль внизу живота, увеличение количества выделений; частые обострения генитального герпеса. Из анамнеза: Считает себя больной с 2019 года, когда обострения генитального герпеса стали беспокоить до 1 раза в месяц (связывает с перенесенной COVID-19 инфекцией), системная и местная противовирусная терапия с неполным положительным клиническим эффектом. Обострения хронического метрита стали беспокоить до 3-х раз в год. В лечении: неоднократные курсы противовоспалительной терапии в отделении дневного стационара. Анамнез жизни: из перенесенных заболеваний: ОРВИ до 5-7 раз в год.

Основной диагноз: Вторичная иммунная недостаточность. Хроническая рецидивирующая герпес-вирусная инфекция, генитальная форма. Хронический метрит.

В отделении дневного стационара проведена традиционная противовоспалительная терапия.

Иммунограмма до лечения соответствует лабораторному иммунофенотипу 3 ВИД. Снижение Т-хелперов $CD3^+CD4^+$ (32%, $0,78 \times 10^9/\text{л}$). Наблюдается дефицит активно-фагоцитирующих клеток, дефекты захвата (снижен фагоцитарный индекс) и переваривания бактериального антигена (снижены фагоцитарная активность,

индекс и % бактерицидности), ассоциированные с неадекватной продукцией кислородных радикалов. Показатели гуморального звена иммунной системы: Ig G – 1,6 г/л, Ig M – 11,1 г/л, Ig A – 1,9 г/л.

Иммунограмма после лечения: восстановление уровня Т-хелперов CD3⁺CD4⁺ (65%, $0,9 \times 10^9$ /л). Незначительное увеличение активно-фагоцитирующих клеток и переваривания бактериального антигена. Показатели гуморального звена иммунной системы: Ig G – 1,8 г/л, Ig M – 12 г/л, Ig A – 1,9 г/л. На фоне традиционной терапии достигнут положительный иммунологический эффект, однако обострение хронического метрита возникло через 3 месяца, а рецидив генитального герпеса через 1 месяц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические нетипично протекающие инфекционно-воспалительные заболевания генитального тракта (нпрХИВЗГТ) не имеют тенденцию к снижению. Согласно данным анкет пациенток, включенных в исследование женщины с нпрХИВЗГТ характеризовались значительной длительностью анамнеза, высокой частоту обострений нпрХИВЗГТ (3 и более раз в году), вялотекущем и затяжным характером течения обострений нпрХИВЗГТ, отсутствием или недостаточным клиническим эффектом от проведения традиционного лечения нпрХИВЗГТ (системной и местной антибактериальной и противовоспалительной терапии).

Исследование клеточного и гуморального звена иммунитета, интерферонового статуса, системы цитокинов и системы НГ позволило выявить дефекты функционирования ИС.

У женщин в период обострения нпрХИВЗГТ со стороны клеточного иммунного ответа отмечалось значимым снижением Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19$) относительно группы сравнения, на фоне не меняющихся значений общего количества лейкоцитов и лимфоцитов. Выявлено параллельное снижение содержания Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) и ЦТЛ $CD3^+CD8^+$ ($p_{1,2} > 0,05$).

Также особенностью является снижение в 1,6 раз содержания В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$) до 9,1 ($p < 0,05$), что предполагает функциональную несостоятельность гуморального иммунитета.

Отмечены изменения и в гуморальном звене иммунного ответа. Исследование концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG у женщин в период обострения нпрХИВЗГТ показало следующее. Уровень IgA статистически значимо не отличался от ГС ($p > 0,05$). Уровень IgM был в 2 раза выше уровня у условно-здоровых женщин ($p < 0,05$), что расценено нами, как адекватный ответ гуморального иммунитета на воспалительный процесс вследствие повышения иммуноглобулина первичного ответа. Однако, уровень IgG был снижен в 1,4 раза относительно ГС ($p < 0,05$).

При исследовании системы НГ иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ были выявлены дефекты функционирования данных клеток в виде отсутствия количественного прироста НГ и снижения их эффекторных функций. Так показано снижение %ФАН, переваривающей активности НГ и ИП относительно группы сравнения ($p<0,05$). Отмечалось отсутствие ответа NADPH-оксидаз в спонтанном и стимулированном NBT - тесте.

Выявленные дефекты эффекторных функций НГ иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ могут быть причиной поддержания хронического воспалительного процесса и отсутствия стойкого позитивного эффекта от проводимой этиопатогенетической терапии.

Выявлено снижение количественного состава мажорной субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ, которая составила 87,6 % ($p<0,05$), а количество минорной субпопуляций $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ имело тенденцию к увеличению и составило 5,4 % относительно показателей группы сравнения ($p>0,05$). Выявлена негативная трансформация фенотипа обеих субпопуляций. Так, в мажорной субпопуляции выявлено снижение уровня экспрессии CD16 в 1,4 раза, CD11b в 2 раза ($p<0,05$), а уровень CD32 не менялся относительно группы сравнения ($p>0,05$). В минорной субпопуляции отмечалось статистически значимое уменьшение плотности экспрессии CD16 по MFI – в 1,7 раз, CD11b в 2,1 раза ($p<0,05$). Плотность экспрессии CD 32 также не менялась относительно группы сравнения.

У иммунокомпрометированных женщин до лечения в период обострения нпрХИВЗГТ отмечалось снижение количества НГ субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^-$ до 96,6% ($p<0,05$), на фоне увеличения количества НГ субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^+$ до 4,4 % относительно показателей ГС ($p>0,05$). Кроме того, выявлена негативная трансформация фенотипа обеих субпопуляций. Так, обращает на себя внимание снижение уровня экспрессии CD16 в 1,3 раза, CD62L в 1,3 раза в субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^-$ НГ относительно ГС ($p_{1,2}<0,05$). При этом в субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ отмечалось

статистически значимое уменьшение плотности экспрессии CD16 по MFI – в 1,3 раза ($p < 0,05$), плотность экспрессии CD62L по MFI имела тенденцию к снижению – 8,0 (6,3; 11,8) ($p > 0,05$), а плотность экспрессии CD63 была, напротив, повышена в 3,7 раза относительно ГС ($p < 0,05$). Выявленные нарушения рецепторных функций НГ у иммунокомпрометированных женщин в период обострения ХИВЗГТ, регистрируемое снижение количества НГ субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^-$, соответствующей зрелым функционально-активным клеткам и увеличение НГ субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^+$, которая характеризуется высокой цитотоксической активностью и повышенной способностью к образованию NETs, что вероятно приводит к повреждению ткани, усугублению течения воспалительного процесса. Трансформация фенотипа исследованных субпопуляций свидетельствуют о нарушении процессов хемотаксиса в очаг воспаления и адгезии НГ (снижение уровня экспрессии рецепторов CD16 и CD62L в обеих субпопуляциях) и усилением процессов дегрануляции, о чем свидетельствует увеличение плотности экспрессии CD63, и повышение количества субпопуляции НГ $CD16^+CD62L^+CD63^+$, обладающей повышенной цитотоксической активностью.

Для уточнения особенностей интерферонового статуса (IFN- α , IFN- γ) и системы цитокинов в сыворотке иммунокомпрометированных женщин в период обострения ХИВЗГТ были исследованы уровни IFN- α , IFN- γ и цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18, IL-4, IL-10.

В ГИ ТТа было показано снижение уровня IFN- α в 9,5 раз, а снижение уровня IFN- γ в 1,1 раза относительно ГС ($p < 0,05$). В ГИ ТТ+ИТа также выявлено снижение уровня IFN- α в 38 раз относительно ГС ($p < 0,05$), тогда как уровень IFN- γ составил 14,35 и статистически значимо не отличался от уровня IFN- γ в ГС ($p > 0,05$).

При оценке уровня провоспалительных цитокинов на фоне дефектов системы интерферонов отмечался дисбаланс в системе цитокинов.

В ГИ ТТа было выявлено увеличение уровней 2 системных цитокинов: IL-6 в 2,2 раза и TNF- α в 1,6 раз ($p_{1-2} < 0,05$). Уровень IL-1 β составил 5,5 пг/мл и

статистически значимо не отличался от показателей ГС ($p > 0,05$). При этом было показано снижение уровня нейтрофил-ассоциированного цитокина IL-8 в 1,7 раз относительно ГС ($p < 0,05$), а уровень IL-18 – 175,7 не отличался от ГС ($p > 0,05$).

В ГИ ТТ+ИТа был повышен 2,4 раза уровень IL-6 относительно ГС ($p < 0,05$), тогда как концентрации других исследованных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-18) статистически значимо не отличались от ГС ($p > 0,05$).

Отмечено повышение противовоспалительных цитокинов: IL-4 в ГИ ТТа в 3,7 раза ($p > 0,05$), в ГИ ТТ+ИТа в 3,5 раз ($p > 0,05$) и IL-10 в ГИ ТТа в 1,3 раза ($p > 0,05$), в ГИ ТТ+ИТа в 1,5 раз ($p < 0,05$) относительно значений в ГС.

Полученные результаты исследований позволили выделить следующие патологические лабораторные иммунофенотипы ВИД, присутствующие у женщин в период обострения нпрХИВЗГТ.

Иммунофенотип ВИД 1. Изолированный дефект Т-клеточного звена ИС в виде снижения количества Т-лимфоцитов CD3+CD19-, за счет Т-хелперов CD3+CD4+ встречался в 9,9% случаев. Иммунофенотип ВИД 2. Дефекты функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в виде отсутствия адекватного количественного ответа – прироста количества НГ в ответ на обострение хронического воспалительного процесса и снижение эффекторных функций НГ наблюдались у 12,1% женщин. Иммунофенотип ВИД 3. Комбинированный дефект Т-клеточного звена ИС в сочетании с дефектом функционирования системы НГ встречались в 13,0% случаев. Иммунофенотип ВИД 4. Комбинированный дефект Т-клеточного звена ИС в сочетании с дефектом функционирования НГ и дефектом гуморального звена в виде дефицита сывороточных IgG и IgA в ответ на обострение хронического воспалительного процесса были выявлены в 25,2% случаев. Иммунофенотип ВИД 5. Комбинированный дефект Т-клеточного и гуморального звеньев в сочетании с дефектом функционирования НГ и дефицитом сывороточных интерферонов (IFN- α и IFN- α /IFN- γ) встречался в 39,6% случаев.

Полученные результаты исследований позволили выделить следующие патологические лабораторные иммунофенотипы ВИД, присутствующие у женщин в период обострения нетипично-протекающих ХИВЗГТ в период обострения.

Иммунофенотип ВИД 1. Изолированный дефект Т-клеточного звена ИС в виде снижения количества Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$ за счет Т-хелперов $CD3^+CD4^+$ встречался в 9,9% случаев. Иммунофенотип ВИД 2. Дефекты функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в виде отсутствия адекватного количественного ответа – прироста количества НГ в ответ на обострение хронического воспалительного процесса и снижение эффекторных функций НГ наблюдались у 12,1% женщин. Иммунофенотип ВИД 3. Комбинированный дефект Т-клеточного звена ИС в сочетании с дефектом функционирования системы НГ встречались в 13,0% случаев. Иммунофенотип ВИД 4. Комбинированный дефект Т-клеточного звена ИС в сочетании с дефектом функционирования НГ и дефектом гуморального звена в виде дефицита сывороточных IgG и IgA в ответ на обострение хронического воспалительного процесса были выявлены в 25,2% случаев. Иммунофенотип ВИД 5. Комбинированный дефект Т-клеточного и гуморального звеньев в сочетании с дефектом функционирования НГ и дефицитом сывороточных интерферонов (ИФН α и ИФН α /ИФН γ) встречался в 39,6% случаев.

Проведение стандартной этиопатогенетической терапии (антибактериальная терапия, противовоспалительная терапия, противогрибковая терапия, витаминотерапия, местная терапия антисептическими препаратами) привело к достижению мнимой клинической ремиссии. Так, оценка клеточного иммунитета ГИ ТТб выявила отсутствие позитивного влияния проводимого лечения на восстановление показателей иммунной системы. Уровни Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов не отличались от значений ГИ до лечения ($p_{1-3}>0,05$) и были ниже, чем в ГС ($p_{1-3}<0,05$). Отмечалось снижение количества ЕКК $CD3^+CD16^+CD56^+$ с 19,4% в ГИ до лечения до 13,6 % в ГИ ТТб и до показателей в ГС – 10,7% ($p>0,05$). Одновременно с этим не наблюдалось восстановление процессов

как захвата (%ФАН), так и переваривания (%П, ИП) бактериального антигена НГ. Недостаточная эффективность стандартной этиопатогенетической терапии свидетельствует о сохранении признаков иммунокомпрометированности на фоне позитивных клинических эффектов, связанных с купированием основных симптомов обострения ХВЗГТ и не учитывает особенностей иммунопатогенеза данного заболевания и возможности коррекции дисфункции иммунной системы. К тому же, имеется риск сохранения воспалительного процесса и высокая вероятность возникновения рецидивов ХИВЗГТ в краткосрочном периоде после окончания терапии. Применение традиционной терапии у иммунокомпрометированных женщин исследуемой группы (ГИ ТТб) не способствовало коррекции выявленных дисфункций исследованных субпопуляций. В ГИ ТТб сохранялся сниженный уровень $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ субпопуляции-90,0(80,8;95,2) % относительно ГС ($p>0,05$), уровень экспрессии CD16 по MFI имел тенденцию к повышению-92,0 ($p>0,05$) относительно ГИ, а уровень экспрессии CD32 по MFI оставался сниженным и составил 3,4(2,7;4,5) относительно ГС и ГИ ($p>0,05$). Уровень экспрессии CD11b оставался сниженным -14,3 относительно ГС ($p>0,05$).

Количество субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ сохранялось на уровне показателей ГИ до лечения и было повышено относительно ГС 4,9(3,5;6,8) против 1,2(0,3;5,4)%, ($p>0,05$). Также уровни плотности экспрессии исследованных рецепторов в обеих субпопуляциях статистически значимо не изменялись и не отличались от показателей женщин с нпрХИВЗГТ до лечения.

Использование стандартной этиотропной терапии у иммунокомпрометированных женщин исследуемой группы (ГИ ТТа) не приводило к коррекции выявленных дисфункций субпопуляций $CD16^+CD62L^+CD63^+НГ$ $CD16^+CD62L^+CD63^-НГ$. В ГИ ТТб сохранялся сниженный уровень $CD16^+CD62L^+CD63^+НГ$ субпопуляции-95,8% относительно ГС ($p<0,05$), уровень экспрессии CD16 по MFI имел тенденцию к повышению-140,0 ($p>0,05$) относительно ГС, а уровень экспрессии CD62L по MFI оставался сниженным и

составил 12,3 относительно ГС ($p < 0,05$). Содержание субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^+НГ$ сохранялось на уровне показателей ГИ до лечения и было повышено относительно ГС 5,2 % ($p > 0,05$). Также уровни плотности экспрессии исследованных рецепторов в обеих субпопуляциях статистически значимо не изменялись и не отличались от показателей женщин с нпрХИВЗГТ до лечения. Полученные данные свидетельствуют о неполноценном восстановлении функции НГ и, как следствие, сохранении признаков иммунокомпрометированности на фоне позитивных клинических эффектов, связанных с купированием основных симптомов обострения нпрХИВЗГТ.

После проведения традиционной терапии у иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ с иммунофенотипом ВИД 1 дефект Т-клеточного иммунитета восстановился до уровня условно-здоровых женщин в 13,6% случаев. У иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ, имеющих лабораторный иммунофенотип ВИД 2, восстановление после лечения эффекторных функций НГ наблюдалось в 11,1% случаев. У пациенток с нпрХИВЗГТ с лабораторным иммунофенотипом ВИД 3 было показано восстановление дефекта Т-клеточного звена ИС в 13,7% случаев, функционирования системы НГ – в 10,3 % случаев. У иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ с лабораторным иммунофенотипом ВИД 4 восстановление Т-клеточного звена иммунной системы имело место в 8,9%, функционирования НГ – в 5,3 % случаев, уровня IgG – в 28,5% случаев. У иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ с лабораторным иммунофенотипом ВИД 5 восстановление дефектного Т-клеточного звена наблюдалось в 5,6% случаев, а изменений со стороны гуморального звена и функционирования НГ не было. Также установлено восстановление уровня интерферонов ИФН α /ИФН γ в 28,0% случаев, ИФН γ в 14,0% случаев.

Полученные дефекты функционирования ИС показали необходимость применения таргетной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин в период обострения ХИВЗГТ.

Нами была предложена программа лечения иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ, которая включала комплексное лечение с включением фармпрепарата, основной действующей субстанцией которого является ГП.

Так, на фоне комплексного лечения наблюдалось восстановление количества Т- лимфоцитов, Т-хелперов до показателей ГС ($p_{1-2}>0,05$), повышение уровня В-лимфоцитов до ГС ($p>0,05$). Отмечалось снижение количества ЕКК $CD3^+CD16^+CD56^+$, достигающее показателей в ГС ($p>0,05$). Оценка гуморального звена иммунитета на фоне комплексного лечения показала, что уровень IgM оставался повышенным относительно ГС ($p<0,05$). Уровень IgG имел тенденцию к повышению и, относительно ГС. Уровень IgA не отличался от уровня ГС и женщин, получающих стандартную терапию.

Оценка фагоцитарной функции НГ после проведенной комплексной терапии продемонстрировала полное восстановление процессов захвата бактериального антигена НГ (%ФАН) до показателей ГС и, что особенно важно, процессов киллинговой активности (%П, ИП) ($p_{1-3}>0,05$).

На фоне проводимой таргетной иммуномодулирующей терапии выявлены позитивные изменения в субпопуляционном составе НГ. Так, выявлено увеличение доли мажорной субпопуляции НГ до уровня условно-здоровых женщин ($p>0,05$) и увеличение плотности экспрессии CD16 в 1,2 раза и CD11b в 1,7 раз относительно показателей в период обострения нпрХИВЗГТ ($p<0,05$). Количество минорной субпопуляции НГ имело тенденцию к снижению до 3,3 ($p>0,05$), при этом наблюдалось увеличение уровня экспрессии CD11b в 1,3 раза относительно женщин в период обострения ($p>0,05$). Плотность экспрессии CD16 увеличилась до 100,6, достигнув показателей группы сравнения ($p_{1,2}>0,05$).

Также на фоне комплексного лечения выявлено увеличение количества субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^-$ НГ до 97,2 % относительно ГИ до лечения и ГИ ТТб ($p_{1-2}>0,05$), которое достигло уровня условно-здоровых женщин ($p>0,05$). Также отмечалось статистически значимое увеличение плотности экспрессии

CD16 -142,0 и CD62L -14,2 относительно ГИ до лечения ($p_{1-2}<0,05$). Количество субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD63⁺НГ имело тенденцию к снижению до 1,0 относительно ГИ до лечения и ГИ ТТ+ИТб ($p_{1-2}>0,05$). При этом, уровень экспрессии CD16 составил в 85,5 ($p>0,05$). Плотность экспрессии CD62L имела тенденцию к повышению относительно ГИ до лечения и составила 10,4 ($p>0,05$), а уровень экспрессии CD63 снижался в 2,9 раз относительно ГИ до лечения ($p<0,05$).

При оценке системы сывороточных интерферонов после проведения стандартного лечения не отмечалось значимых изменений уровней IFN- α и IFN- γ . Так, уровень IFN- α составил 1,7 в ГИ ТТб по сравнению ГИ ТТа ($p>0,05$), оставаясь ниже значений ГС ($p<0,05$). Уровень IFN- γ составил 11,4 и был в пределах ГС ($p>0,05$).

На фоне комплексного лечения с включением фГП в ТТ+ИТб было выявлено восстановление уровня IFN α . В 50% случаев ($n=35$) отмечалось повышение концентрации IFN α не только по отношению к показателям до начала лечения, но и по отношению к показателям ГС ($p<0,05$). Также в 50% случаев ($n=35$) отмечалось увеличение IFN α в 2,7 раз в сравнении с показателями до лечения ($p<0,05$), однако относительно ГС уровень IFN α оставался низким. При этом уровень IFN γ в ГИ ТТ+ИТб составил 12,7 пг/мл и не отличался от показателей до лечения и ГС ($p_{1-2}>0,05$).

При оценке провоспалительных цитокинов иммунокомпрометированных женщин с обострением ХИВЗГТ после проведения стандартной терапии TNF- α –в ГИ ТТа снижался после лечения до 5,7 пг/мл, достигая значений уровня ГС ($p>0,05$). Уровень IL-8 не менялся в сравнении со значениями до лечения и был снижен в 2,3 раза по отношению к ГС ($p<0,05$). IL-18 имел тенденцию к повышению относительно ГИ ТТа и ГС. Другие провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6 после проведения стандартной терапии были повышены и при этом уровень IL-6 оставался в пределах значений до лечения ($p_1>0,05$), а уровень IL-1 β увеличивался в 1,6 раза по отношению к показателям до лечения ($p<0,05$).

Уровни противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 не менялись, сохраняясь на значениях до лечения ($p_{1-2} > 0,05$). Также не было выявлено восстановления показателей, характеризующих гуморальный иммунный ответ (В-лимфоцитов CD3⁺CD19⁺, IgA, IgM, IgG).

На фоне комплексной терапии с использованием фГП в группе женщин с обострением нпрХИВЗГТ (ГИ ТТ+ИТа) показано снижение уровня IL-1 β в 2,6 раз, что соответствует уровню условно-здоровых женщин ($p > 0,05$), а также снижение уровня TNF- α в 1,8 раз в ГИ ТТ+ИТа, достигнув показателей ГС ($p > 0,05$). Уровень IL-6 после лечения не менялся относительно ТТ+ИТа и оставался повышенным в 2 раза по отношению к ГС ($p > 0,05$). Изменения уровней IL-8 и IL-18 после проведения иммуномодулирующей терапии фГП были незначительные ($p_{1-2} > 0,05$) и оставались в пределах показателей условно-здоровых женщин ($p_{1-2} > 0,05$).

Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в ГИ ТТ+ИТб увеличивался до 18,5 относительно ГИ ТТ+ИТа и ГС – 6,9 (5,7; 8,7) ($p_{1-2} < 0,05$). Содержание IL4 снижалось в 3 раза в ГИ ТТ+ИТб относительно его уровня до лечения и не отличалось от показателей условно-здоровых женщин ($p > 0,05$).

Также в ГИ ТТ+ИТ после лечения установлено восстановление различных звеньев ИС. С лабораторным иммунофенотипом 1 ВИД – регрессия дефектов Т-клеточного звена – в 88,0% случаев. С лабораторным иммунофенотипом 2 ВИД – восстановление эффекторных функций НГ - у 62,0% женщин. С лабораторным иммунофенотипом 3 ВИД – восстановление Т-клеточного звена – в 72,0% случаев, функционирования НГ - в 68,0% случаев.

С лабораторным иммунофенотипом 4 ВИД – восстановление Т-клеточного звена – в 40,0% случаев, функционирования НГ – в 32,0% случаев, восстановление уровня сывороточного IgG - в 42,8% случаев. С лабораторным иммунофенотипом 5 ВИД – восстановление Т-клеточного звена и функционирования НГ – в 48,0% случаев, гуморального звена, в частности, уровня IgA – в 28,5% случаев, а уровня

IgG – в 42,8%, уровней сывороточных интерферонов ИФН α /ИФН γ – в 42,8% случаев, ИФН γ – в 57,0% случаев.

Таким образом, при использовании разработанной таргетной иммуномодулирующей терапии, включенной в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ показана положительная клиническая эффективность по сравнению с использованием только традиционной терапии : более быстрый регресс симптомокомплекса нпрХИВЗГТ, в т.ч. интенсивности болевого синдрома длительность которого уменьшилась на 25% на фоне восстановления нормального функционирования ИС у лиц с патологическим лабораторными иммунофенотипами ВИД1-ВИД2-ВИД3 в 88-62-72% случаев, соответственно, при этом клиническая эффективность была достигнута в 100% случаев при всех патологических лабораторных иммунофенотипах ВИД1-ВИД5 . При наблюдении в катамнезе в течение 1 года у иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ показано: отсутствие обострений нпрХИВЗГТ в 92,5% случаев, уменьшение частоты эпизодов рекуррентных ОРВИ в 3 раза и обострений рецидивирующих ГВИ в 2,5 раза. В тоже время на фоне традиционной терапии не произошло восстановление нарушенного функционирования ИС, вследствие чего наблюдался более медленный регресс воспалительного процесса в генитальном тракте и менее выраженная клиническая эффективность по сравнению с группой, получавшей комплексное лечение с включением таргетной иммуномодулирующей терапии. Полученные в настоящем исследовании данные продемонстрировали, что использование разработанной таргетной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ имеет весомые преимущества по сравнению с применением только традиционной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Модифицированная программа клинико-анамнестического тестирования позволила выявить у женщин с нпрХИВЗГТ наличие генитальных (1) и экстрагенитальных (2) критериев иммунокомпрометированной: (1) длительность заболевания более 5 лет, частые и длительные обострения более 3 раз в год, «стертость клинической картины», отсутствие изменений в общем анализе крови и повышения маркеров воспаления в периоде обострения, отсутствие адекватного ответа на проводимую этиотропную и противовоспалительную терапию в рамках Клинических рекомендаций, короткие периоды ремиссии; (2) рекуррентные ОРВИ с частотой эпизодов до 7-8 раз год, рецидивирующие моно- или микст- герпесвирусные инфекции с частотой обострений до 7-8 раз в год, персистирующая папилломавирусная инфекция- ВПЧ высокого онкогенного риска.
2. Выявлены особенности нарушений функционирования иммунной системы в периоде обострения нпрХИВЗГТ у женщин, свидетельствующие о наличии моно- в 22,0% случаев и комбинированного иммунодефицита в 78% случаев, которые подразделяются на 5 различных вариантов лабораторных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита – иммунофенотипы ВИД 1-5.
3. При нпрХИВЗГТ у женщин с различными лабораторными иммунофенотипами ВИД 1-5 негативно трансформированы количество и фенотип субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов $CD64^-CD32^+CD16^+CD11b^+$ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$, $CD16^+CD62L^+CD63^-$ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$, что сопряжено с нарушением экспрессии функционально значимых рецепторов и сопровождается нарушением эффекторных фагоцитарной и микробицидной оксидазной функций.
4. Разработанный метод таргетной иммуномодулирующей терапии с применением фГП, включенный в программу комплексного лечения

иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ, продемонстрировал позитивную иммунологическую эффективность: статистически значимо восстановлены уровень Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$) в лабораторном иммунофенотипе ВИД 1 и полноценное функционирование нейтрофильных гранулоцитов в лабораторном иммунофенотипе ВИД 2, в иммунофенотипе ВИД 3 восстановлены уровни Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$) и функционирование нейтрофильных гранулоцитов.

5. Проведение таргетной иммуномодулирующей терапии у пациенток с нпрХИВЗГТ, имеющих 3-х и 4-х компонентные нарушения функционирования ИС, представленные лабораторными иммунофенотипами ВИД 4 и ВИД 5, привело к статистически достоверному улучшению состояния Т-клеточного звена и функционирования нейтрофильных гранулоцитов (иммунофенотипы ВИД 4 и ВИД 5), и системы интерферонов в лабораторном иммунофенотипе ВИД.
6. Применение таргетной иммуномодулирующей терапии, включенной в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ, продемонстрировало выраженную позитивную клиническую эффективность: уменьшение длительности проявлений всего клинического симптомокомплекса, в т.ч. интенсивности болевого синдрома на 25%; при наблюдении в катамнезе в течение 1 года у иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ показано: отсутствие рецидивов нпрХИВЗГТ в 92,5% случаев, уменьшение в 3 раза частоты эпизодов рекуррентных ОРВИ и в 2,5 раза обострений рецидивирующих ГВИ, тогда как в группе, получавшей традиционную терапию в рамках клинических рекомендаций, подобной клинической эффективности не наблюдалось – более медленный регресс воспалительного процесса в генитальном тракте и обострение нпрХИВЗГТ в более короткие сроки в 59,0% случаев, а частота эпизодов ОРВИ и ГВИ оставалась на том же уровне.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано внедрить созданный алгоритм клинико-лабораторной диагностики в клиническую практику для использования у иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта.
2. Рекомендовано включать таргетную иммуномодулирующую терапию фГП в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

%П – процент переваривания

%ФАН – процент активно фагоцитирующих нейтрофилов

CD – кластер дифференцировки (cluster of differentiation)

IFN – интерфероны(interferons)

NACHR – никотиновые ацетилхолиновые рецепторы нейронального типа

NET – нейтрофильные экстрацеллюлярные сети (neutrophil extracellular traps)

TP5 – тимопентин

АПК – антигенпрезентирующие клетки

АФК – активные формы кислорода

ВИД – вторичный иммунодефицит

ВМС – внутриматочная спираль

ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания

ГВИ – герпесвирусные инфекции

ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид

ГП –гексапептид

ЕКК – естественные киллерные клетки

ИВЗ – инфекционно-воспалительные заболевания

ИО – иммунный ответ

ИП – индекс переваривания

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИС – иммунная система

КИФ-клинический иммунофенотип

КМ – коэффициент мобилизации

НГ – нейтрофильные гранулоциты

нпрХИВЗГТ – нетипично протекающие хронические инфекционно-воспалительные заболевания генитального тракта

ПК – периферическая кровь

УПМ – условно-патогенные микроорганизмы

фГП – фармпрепарат, основной действующей субстанцией которого является гексапептид

ФИ – фагоцитарный индекс

ФПК – формазан позитивная клетка

ФЧ – фагоцитарное число

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Т. Н. Хронический эндометрит как звено репродуктивных потерь: новые аспекты патогенеза (обзор литературы) / Т. Н. Александрова, С. Ю. Юрьев // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2020. – №. 4 (83). – С. 70-74.
2. Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания / Д. И. Трухан, Н. В. Багишева, А. В. Мордык, Е. Ю. Небесная // *Consilium Medicum*. – 2021. – Т. 23 (3). – С. 296–303. – DOI 10.26442/20751753.2021.3.200839.
3. Аполихина И. А. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: курс на рациональную противомикробную и противопротозойную терапию / И. А. Аполихина, Д. С. Маковская // *Доктор.Ру*. – 2023. – Т. 22 (5). – С. 101–104. – DOI 10.31550/1727-2378-2023-22-5-101-104.
4. Арион В. Я. Иммунобиологические свойства и клиническое применение тимозинов и других препаратов тимуса / В. Я. Арион, И. В. Зими́на, С. Н. Москвина / В. Я. Арион // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2008. – №. 1. – С. 26-40.
5. Арион В. Я. Тактивин (Т-активин) и его иммунобиологическая активность / В. Я. Арион // *Иммунобиология гормонов тимуса: Под ред. Ю.А. Гриневича и В.Ф. Чеботарева*. Киев: Здоровья, 1989. С. 103-125
6. Балмасова И. П. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины / И.П. Балмасова, Е.С. Малова, Р.И. Сепиашвили // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 29-42.
7. Батурин В. А. Изучение иммунного статуса женщин репродуктивного возраста при воспалительных заболеваниях органов малого таза в поликлинических условиях / В. А. Батурин, Р. О. Бошян // *Медицинский*

- вестник Северного Кавказа. – 2018. – Vol. 13 (3). – P. 493-496. – DOI <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13087>.
8. Брагина Т. В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии / Т. В. Брагина, Ю. А. Петров // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2021. – С. 14-31.
 9. Бурова Н.А. Динамика иммунологического профиля у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза при различных вариантах лечения / Н.А. Бурова, Н.А. Жаркин // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28112> (дата обращения: 05.07.2023).
 10. Вариативность изменений про- и противовоспалительных цитокинов на фоне дефицита IFN α и IFN γ у пациентов с постковидным синдромом, ассоциированным с активацией хронических герпесвирусных инфекций / М. Г. Атажахова, Г. А. Чудилова, Л. В. Ломтатидзе, Е. А. Поезжаев // Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 488-494. – DOI 10.15789/2220-7619-VOC-16749.
 11. Взаимодействие синтетического иммуномодулирующего дипептида бестима с макрофагами и тимоцитами мыши / А. А. Колобов, Н. И. Колодкин, Ю. А. Золотарев [и др.] // Биоорг. Хим. – 2008. – Т. 34, №1. – С.43-49.
 12. Взаимосвязь тимуса и тимических пептидов с нервной и эндокринной системами / И.В. Зимина, О.В. Белова, Т.И. Торховская [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 1. – Р. 18-29.
 13. Взаимосвязь функционального статуса нейтрофилов цервикального секрета у беременных женщин с видовым составом лактофлоры / Ю. С. Шишкова, В. Ф. Долгушина, Е. Д. Графова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – № 4. – С. 51-56.
 14. Влияние бестима на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Л.В.

- Ломтатидзе, А.С. Симбирцев // Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т. 42, №1. – С. 23-27.
15. Влияние гексапептида Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine на экспериментально трансформированный в системе *in vitro* фенотип нейтрофильных гранулоцитов здоровых лиц / И. В. Нестерова, С. В. Хайдуков, Т. З. Л. Нгуен, А. Н. Ронжина // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11 (20), № 2. – С. 176-179.
 16. Влияние интраназального применения Имунофана на активность фагоцитов при комплексной терапии экссудативного среднего отита у детей / Е.Н. Кологривова, Р.И. Плешко, Н.В. Щербик [и др.] // Медицинская иммунология. - 2020. - Т. 22, № 4. - С. 741-750
 17. Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости / С. В. Гурьянова, О. Ю. Борисова, Н. В. Колесникова [и др.] // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 6. – С. 34-40. – DOI 10.24411/0206-4952-2019-16005.
 18. Влияние нового синтетического дипептида бестим на рецепторный аппарат интактных нейтрофильных гранулоцитов в условиях *in vitro* / И.В. Нестерова, Л.В. Ломтатидзе, Н.В. Колесникова, А.С. Симбирцев // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 9. – С. 8.
 19. Воспалительные заболевания органов малого таза и их терапия в амбулаторных условиях / В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, И.Ю. Стаценко [и др.] // Врач. – 2022. – Т. 33 (8). – С. 19–22.
 20. Воспалительные заболевания органов малого таза: патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы) / Н. А. Буралкина, А. С. Каткова, Е. Э. Арутюнова [и др.] // Гинекология. – 2018. – Т. 20 (3). – С. 12–15. – DOI 10.26442/2079-5696_2018.3.12-15.
 21. Гизингер О. Клинико-иммунологическое обоснование применения иммуномодулятора Галавит® в терапии микс-инфекций генитального тракта / О. Гизингер, Ю. Нефедьева // Врач. – 2015. – №1. – Р. 40-43.

22. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта / А. В. Буркин, В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, А. С. Духанин // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84 (6). – С. 118-131.
23. Гомберг М. А. Современные представления о лабораторной диагностике и лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / М. А. Гомберг // Акушерство и гинекология. – 2014. – Т. 10. – С. 52-56.
24. Гречканев Г. О. Опыт применения полиоксидония в гинекологической практике / Гречканев Г. О., Никишов Н. Н., Коротков А. С. // Медицинский альманах. – 2022. – №. 2 (71). – С. 21-33.
25. Гурина О. П. Интерлейкин-10. Биологическая роль и клиническое значение / О. П. Гурина, О. Н. Варламова, Л. Ф. Мухитова // Университетский терапевтический вестник. – 2021. – Т. 2 (4). – С. 66-74.
26. Гурьянова С. В. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии и профилактике инфекционных заболеваний / С. В. Гурьянова, Р. М. Хаитов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 79-86. – DOI <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-79-86>.
27. Гурьянова С.В. Глюкозаминилмурамилдипептид - ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики) / С. В. Гурьянова, Р. М. Хаитов // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. – С. 174-183.
28. Дементьева Е. А. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса / Е. А. Дементьева, О. П. Гурина // Педиатр. – 2015. – Т. 6 (2). – Р. 96–108. – DOI 10.17816/PED6296-108.
29. Демиденко В. А. Иммунореабилитация больных с осложненными формами хронического сальпингоофорита в послеоперационном периоде / В. А. Демиденко, А. И. Лазарев, А. И. Конопля // Человек и его здоровье. – 2007. – № 2. – С. 52-58.

30. Дефекты в системе интерферонов, ассоциированные с дефицитом естественных киллерных клеток и Т-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 / И. В. Нестерова, В. Н. Городин, Г. А. Чудилова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 23-32. – DOI 10.20953/1729-9225-2022-2-23-32.
31. Дикке Г. Б. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии / Г. Б. Дикке, В. В. Остроменский // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 139-146. – URL: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.139-146> (дата обращения: 10.11.2023).
32. Дикке Г. Б. Современные методы профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин и их осложнений. Протективный потенциал пролонгированного режима комбинированной оральной контрацепции / Г. Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2017. – Т. 5. – С. 44-49.
33. Динамика сывороточного уровня провоспалительных цитокинов у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на ранних сроках консервативного лечения / Н. А. Бурова, П. А. Солтыс, Н.А. Жаркин [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, №3-4. – С. 612–616.
34. Дисфункции иммунной системы при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области у детей / М. Н. Митропанова, Т. А. Пономаренко, Г. А. Чудилова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 579-586. – DOI 10.46235/1028-7221-13992-ISD.
35. Доброхотова Ю. Э. Новые возможности в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза с помощью иммуномодулирующей терапии / Ю. Э. Доброхотова, П. А. Шадрова // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 2. – С. 149-154. – DOI 10.32364/2618-8430-2021-4-2-149-154.
36. Доброхотова Ю. Э. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / Ю.

- Э. Доброхотова, Л. А. Филатова, И. И. Гришин // РМЖ. – 2018. – Т. 2-1 (26). – С. 19-22.
37. Довлетханова Э. Р. Дисбиоз влагалища как кофактор развития воспалительных заболеваний гениталий / Э. Р. Довлетханова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 20–24.
 38. Довлетханова Э. Р. Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза / Э. Р. Довлетханова, П. Р. Абакарова, А. Н. Мгерян // Медицинский совет. – 2018. – Т. 7. – С. 40–44.
 39. Доказательная база применения препаратов альфа интерферонов при вирусных инфекциях женских половых органов / И.В. Жильцов, Ю.В. Занько, С.А. Голубев [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 337-347.
 40. Дробязко П.А. Этиологические комбинации и клинико-лабораторные особенности хронической микст-инфекции нижних половых путей у женщин / П. А. Дробязко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. – №7 (85). – С. 67-71.
 41. Дубровина С. О. Роль хламидий в этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза / С. О. Дубровина // Акушерство и гинекология. – 2017. – Т. 2. – С. 119-124.
 42. Ершов Ф.И. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов / Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский // Вопросы вирусологии. – 2018. – Т. 63 (1). – С. 10-18. – DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0507-408>
 43. Зиядуллаев У. Х. Применение полиоксидония при рецидивирующем кандидозном вульвовагините у девочек подростков / У. Х. Зиядуллаев // Уральский медицинский журнал. – 2013. – Т. 4. – С. 57–59.
 44. Иммуногенетические аспекты проблемы невынашивания беременности / Л. В. Ганковская, И. В. Бахарева, О. А. Свитич, С. В. Малушенко // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (8). – С. 194-200.

45. Использование Тималина для коррекции отклонений иммунного статуса при COVID-19 (обоснование применения препарата и описание клинического случая) / С. А. Лукьянов, Б. И. Кузник, В. Х. Хавинсон [и др.] // Врач. – 2020. – Т. 31, № 8. – С. 74-82. – DOI 10.29296/25877305-2020-08-12.
46. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
47. Классификация врожденных ошибок иммунитета человека, обновленная экспертами комитета Международного союза иммунологических обществ в 2019 году / М. А. Болков, И. А. Тузанкина, Х. Шинвари, Д. А. Чермохин // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 7-68. – DOI 10.46235/1028-7221-975-TIR.
48. Клинико-термографическая оценка эффективности периоперационной терапии раневого процесса у хирургических стоматологических больных с использованием препаратов Вобензим и Имунофан / С. Г. Безруков, А. Н. Балабанцева, Т. С. Григорьева, В. В. Яковенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 10-15.
49. Клиническая фармакология тимогена / Ред. В.С. Смирнов. – СПб: 2003.106 с.
50. Кобаидзе Е. Г. Хроническое воспаление матки: некоторые патогенетические аспекты / Е. Г. Кобаидзе // Пермский медицинский журнал. – 2017. – №6. – С. 92-100.
51. Ковалева С. В. Стратегия и тактика иммунотерапии у детей с нетипично протекающими инфекционно-воспалительными заболеваниями: специальность 3.2.7 - Аллергология и иммунология: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ковалева Светлана Валентиновна; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2022. – 493 с.
52. Колесникова Н. В. Глава 11. Клинико-иммунологическая эффективность производных мурамилдипептидов в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР органов / Н. В. Колесникова //

- Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта / под редакцией А. С. Симбирцева, Г. В. Лавреновой. – Санкт-Петербург: Диалог, 2022. – С. 345–368.
53. Комплексный подход к лечению гнойных воспалительных заболеваний органов малого таза с применением иммуномодулирующей терапии / И. А. Лапина, Ю. Э. Доброхотова, К. Р. Бондаренко [и др.] // Гинекология. – 2016. – Т. 18 (6). – С.14–19.
 54. Коробова Ю. К. Этиологическая картина хронического эндометрита / Ю. К. Коробова, Т. Е. Азарова // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сборник материалов внутривузовской научно-практической конференции, Ростов-на-Дону, 09 декабря 2023 года. – Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет, 2023. – С. 69-77.
 55. Коррекция нарушений рецепторной функции нейтрофильных гранулоцитов на этапе прегравидарной подготовки / Колесникова Н.В., Ковалева С.В., Нестерова И.В. [и др.]. // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 3. – С. 697-699.
 56. Кузнецова И. В. Применение иммуномодуляторов в терапии цервицита / И. В. Кузнецова, Н. С. Сулейманова // Акушерство и гинекология. – 2014. – Т. 2. – С. 80-85.
 57. Кузнецова И. В. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / И. В. Кузнецова, Т. Н. Рашидов // Гинекология. – 2016. – Т. 18(5). – С. 26–31.
 58. Лисицына О. И. Антибиотикорезистентность – проблема современности поиск возможных решений в терапии ВЗОМТ / О. И. Лисицына, Е. Г. Хилькевич // Медицинский Совет. – 2018. – № 13. – С. 136–140.
 59. Лусс Л. В. Вторичная иммунная недостаточность. Всегда ли нужны иммуномодуляторы? / Л. В. Лусс, А. А. Мартынов-Радущинский // Медицинский совет. – 2014. – № 2. – С. 40-45.

60. Маркова Т. П. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией / Т. П. Маркова, Д. Г. Чувиров // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18 (12). – С. 12–18.
61. Матушкина В. А. Вариативность патогенетически обусловленных иммунодисрегуляторных нарушений при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и их влияние на выраженность клинических проявлений: специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.2.7. Иммунология: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Матушкина Валерия Александровна; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2024. – 202 с.
62. Местная противовирусная активность препарата "Тимоген®", спрей назальный дозированный, в отношении коронавируса SARS-CoV-2 in vitro / И. А. Ленева, В. С. Смирнов, Т. А. Кудрявцева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 5-6. – С. 11-16. – DOI 10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-11-16.
63. Мета-анализ иммуномодулирующей активности лекарственного пептидного препарата тималина / В. Х. Хавинсон, А. А. Корнеенков, И. Г. Попович [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – №. 4. – С. 108-124.
64. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии [методические рекомендации] / Нестерова И. В., Чудилова Г. А., Ковалева С. В. [и др.]. – Краснодар, 2017. – 52 с.
65. Механизмы биорегуляции / Г. М. Яковлев, В. С. Новиков, В. С. Смирнов и др.; Рос. акад. наук, Отд-ние физиологии. - СПб. : Наука : С.-Петербург. отделение, 1992. – 39 с.;
66. Митропанова М.Н. Иммунопатогенетическое обоснование локальной и системной иммунотерапии в комплексной реабилитации детей с врожденной расщелиной губы и нёба: специальность 14.03.09 - Клиническая

- иммунология, аллергология: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Митропанова Марина Николаевна; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2021. – 295 с.
67. Михайлова В.А. Лимфоциты врожденного иммунитета эндометрия и децидуальной оболочки / В.А. Михайлова // Иммунология. – 2019. – Т. 40 (3). – С. 83-92. – DOI 10.24411/0206-4952-2019-13009.
 68. Мукимз-Ода Т. М. Воспалительные заболевания органов малого таза и длительное использование внутриматочной контрацепции (клинический случай) / Т. М. Мукимз-Ода, Д. А. Ходжамуродова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 14 (389). – С. 47-51. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-47-5.
 69. Насонов Е. Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е. Л. Насонов, М. С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №1. – С. 60-78.
 70. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах / М.А. Самотруева, А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова [и др.] // Иммунология. – 2017. – Т. 38(1). – С. 49-59. – DOI 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.
 71. Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений / И. В. Нестерова, Г. А. Чудилова, С. В. Ковалева [и др.] // под редакцией Нестерова И.В., Чудилова Г.А. – Москва: Capricorn Publishing, UK, USA, 2018. – 338 с.
 72. Нестерова И. В Глава 4. Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции / И. В. Нестерова // Иммуноterapia в практике ЛОР-врача и терапевта / под редакцией А. С. Симбирцева, Г. В. Лавреновой. – Санкт-Петербург: Диалог, 2022. – С. 116–177.
 73. Нестерова И.В. Эффективность дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, ориентированной на патологические иммунофенотипы, у пациентов с атипичными хроническими

- активными герпесвирусными инфекциями / И.В. Нестерова, Е.О. Халтурина // Медицинский вестник Юга России. – 2024. – Т. 15 (1). – С. 165-175. – DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-165-175.
74. Новикова И.А. Вторичные иммунодефициты: клинико-лабораторная диагностика (лекция) / И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 1. – С. 29-34.
 75. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм (Часть 2) / И. В. Нестерова, Н. В. Колесникова, Г. А. Чудилова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 7-18.
 76. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. (Часть 1) / И. В. Нестерова, Н. В. Колесникова, Г. А. Чудилова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 219-230.
 77. Нуралиев Н. Оценка иммунного статуса и эффективности иммуннокоррекции воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Н. Нуралиев, Ф. Мустафаева // Журнал вестник врача. – 2022. – Vol. 1 (3). – Р. 141–148.
 78. Обухова О. О. Цитокины и местное хроническое воспаление в формировании бесплодия у женщин фертильного возраста / О. О. Обухова, А. Н. Трунов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – № 6. – С. 83.
 79. Оздоева И. М-Б. Хронический эндометрит: изменения основных звеньев иммунитета / И.М-Б. Оздоева, Ю. А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 4. – С. 26-30. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13050> (дата обращения: 17.03.2024).
 80. Озолия Л. А. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Л. А. Озолия, Н. Н. Праведников, Н. Р. Овсепян // Вестник РГМУ. – 2013. – № 2. – С. 47–52.

81. Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями / И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, Е.И. Клещенко [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93 (3). – С. 62-68.
82. Особенности иммунного статуса женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекционно-воспалительными процессами / Н. В. Колесникова, Г. А. Чудилова, Ломтатидзе Л. В. [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24 (6). – С. 65-70. – DOI 10.25207/1608-6228-2017-24-6-65-70.
83. Особенности коррекции иммунного статуса в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы / А. З. Хашукоева, И. Ю. Ильина, З. А. Агаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 10. – С. 188-193. – DOI 10.18565/aig.2019.10.188-193.
84. Особенности экспрессии провоспалительных цитокинов в ткани тазовых спаек у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / А. Н. Рыбалка, А. Н. Сулима, А. А. Давыдова [и др.] // Juvenis Scientia. – 2016. – № 3. – С. 29-31. – DOI 10.15643/jscientia.2016.3.101.
85. Парахонский А.П. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в регуляции гомеостаза / А.П. Парахонский // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 8. – С. 55-57. – URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=25231> (дата обращения: 16.01.2024)
86. Пестрикова Т. Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы) / Т. Ю. Пестрикова, И. В. Юрасов, Е. А. Юрасова // Гинекология. – 2018. – Т. 20(6). – С. 35–41. – DOI 10.26442/20795696.2018.6.180072.
87. Пестрикова Т. Ю. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Т. Ю. Пестрикова, И. В. Юрасов, Е.А. Юрасова // Российский вестник акушера-

- гинеколога. – 2015. – Т. 15 (4). – С. 23-28. – DOI 10.17116/rosakush201515423-28.
88. Петров Ю. А. Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объема реабилитационной терапии / Ю. А. Петров // Валеология. – 2016. – № 2. – С. 35–39.
 89. Прегравидарная подготовка пациенток с хроническим эндометритом и ее эффективность / Н. И. Фадеева, О. А. Скоропадская, И. М. Левченко [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – № 1 (68). – С. 24–27.
 90. Предгравидарная иммунокоррекция дисфункций в системе врожденного иммунитета / Н.В. Колесникова, И.В. Нестерова, И. И. Павлюченко [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т.9 (18), №1 (1). – С. 106-108
 91. Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных / В. Н. Прилепская, С. В. Сехин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15 (4). – С. 101 106.
 92. Применение интерферона-альфа 2b в лечении вирусных и сочетанных инфекций в гинекологии, профилактике осложнений, рецидивов и реабилитации. литературный обзор / Е.Н. Кравченко, Т.Н. Кудымова, Е.В. Лисица, И.О. Ульянова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2024. – №1 (96). – С. 73-81.
 93. Прокопец В. И. Женское бесплодие воспалительного генеза / В. И. Прокопец, Д. А. Стрижак // Молодой ученый. – 2016. – № 22.1. – С. 31–34.
 94. Рахматуллина М.Р. Терапия ассоциированных урогенитальных инфекций с учетом современных показателей антибиотико-резистентности инфекционных агентов / М.Р. Рахматуллина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С. 96-100.
 95. Рекомбинантный интерлейкин-2: клиническая эффективность и патогенетическое обоснование применения при наружном генитальном

- эндометриозе / М.И. Ярмолинская, Е.И. Дурнева, С.В. Чепанов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27 (2). – С. 41-50.
96. Роль условно-патогенных микроорганизмов в этиологии хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста / В.В. Муравьева, Т.В. Припутневич, О.В. Якушевская [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 318-327.
 97. Ронколейкин в иммунотерапии сепсиса (круглый стол) / Б.С. Брискин, Н.А. Бубнова, М.И. Громов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 447-457.
 98. Савельева И. С. Этиопатогенез, диагностика и лечение хронических воспалительных процессов внутренних половых органов. Антимикробная терапия в практике акушера-гинеколога / И. С. Савельева // РМЖ. – 1999. – Т. 3. – С. 3.
 99. Серов В. Н. Роль иммунокорригирующего влияния Галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза / В. Н. Серов, М.В. Царегородцева, А. В. Королева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11(3). – С. 17-20.
 100. Синтетический пептид VKGFY и его циклический аналог стимулируют бактерицидную активность макрофагов через неопиоидные рецепторы β -эндорфина / Е. В. Наволоцкая, А.А. Колобов, Е.А. Кампе-Немм [и др.] // Биохимия. – 2003. – Т. 68, № 1. – С. 42-45.
 101. Сирин Д.О. Некоторые особенности нейроэндокринной регуляции деятельности иммунной системы / Д.О. Сирин // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 5. – URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=17504> (дата обращения: 04.12.2023).
 102. Смирнов В.С. Состояние иммунной системы у людей через два года после воздействия факторов радиационной аварии / В.С. Смирнов, В.И. Ващенко, В.Г. Морозов // Иммунология. – 1990. – № 6. – С. 63-65.

103. Смирнова И. В. Профилактика гнойных воспалительных заболеваний придатков матки с помощью иммуномодулятора «Ликопид» / И. В. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 2. – С. 25-28.
104. Сндоян А. В. Иммунологическая перестройка при хроническом воспалении слизистой оболочки матки / Сндоян А. В., Ермаков А. Н. // Молодой ученый. – 2016. – № 22.1 (126.1). – С. 39-43.
105. Совершенствование экстренной профилактики и лечения опасных инфекций с помощью иммуномодуляторов / С. И. Жукова, И. А. Хабарова, А. В. Топорков [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 20-36. – DOI 10.17021/2019.14.3.20.36.
106. Современные представления о диагностике и лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / В. В. Скворцов, Е. М. Скворцова, Р. Ю. Бангаров, Н. Д. Матвеев // Лечащий Врач. – 2022. – Т. 5-6 (25). – С. 9-13. – DOI 10.51793/OS.2022.25.6.001
107. Соловьев А.М. Иммунотерапия в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта / А. М. Соловьев // Consilium Medicum. – 2017. – № 19 (6). – С.43-52.
108. Сравнительное влияние тималина и тимогена на иммунитет, гемостаз и течение послеоперационного эндометрита / Л.И. Анохова, Э.Д. Загородняя, А.В. Патеюк, Б.И. Кузник // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13 (2-3). – С. 279-284.
109. Сравнительное изучение эффективности препаратов имунофан и тубосан у больных впервые выявленным туберкулезом легких / Б. М. Малиев, О. З. Басиева, С. Б. Хетагурова, Э. Т.Туаллагова // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, №. 6. – С. 63-64
110. Сравнительное клинико-иммунологическое исследование эффективности комплексного послеоперационного лечения, включающего программы иммуномодулирующей терапии имунофаном, с традиционными методами послеоперационного ведения детей с различными формами нетипично

- протекающих острых перитонитов / И. В. Нестерова, Г. А. Чудилова, В. Н. Чапурина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 37. – С. 8-19. – DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-37-8-18.
111. Тапильская Н. И. Вирус-ассоциированный хронический эндометрит: возможности терапии / Н. И. Тапильская // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 348-354.
 112. Тетелютина Ф.К. Возможности иммунной коррекции при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза / Ф. К. Тетелютина, О. В. Копьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=18247> (дата обращения: 16.01.2024).
 113. Тийс Р. П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор) / Р. П. Тийс, Л. П. Осипова // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21(1). – С. 14-27. – URL <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27> (дата обращения: 10.11.2023).
 114. Тималин и гепатил – регуляторы иммунного гомеостаза при остром и хроническом вирусном гепатите В (ВГВ) / Х. М. Векслер, Н. А. Осна, М. К. Бачинская [и др.] // Роль пептидных биорегуляторов (цитомединов) в регуляции гомеостаза. – Ленинград, 1987. – 20 с.
 115. Тополянская С. В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология / С. В. Тополянская // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10(6). – С. 414-421. – DOI 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
 116. Тутельян А.В. Антибиотики как модуляторы провоспалительных свойств бактериальных патогенов / А.В. Тутельян // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20 (38). – С. 62–71. – DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-38-62-71.
 117. Фенотип циркулирующих нейтрофилов на разных стадиях неоплазии шейки матки / Т. В. Абакумова, Т. П. Генинг, Д. Р. Долгова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 1127-1138.

118. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность / Р. М. Хаитов // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. – С. 101-106. – DOI 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106.
119. Хаитов Р. М. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, М. В. Пащенко // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. – С. 107-113. – DOI 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113.
120. Халтурина Е. О. Интеграционная программа коррекции иммунной системы в лечении иммунокомпрометированных пациентов с атипичными хроническими герпес-вирусными инфекциями: специальность 3.2.7 - Иммунология: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Халтурина Евгения Олеговна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). – Москва, 2023. – 431 с.
121. Хламидийная инфекция: клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. – Москва, 2021. – 34 с
122. Хрянин А. А. Рациональная терапия сочетанных урогенитальных инфекций: анализ существующих тенденций / А. А. Хрянин, О. В. Решетников // Фарматека. – 2016. – Т. 12 (325). – С. 29-36.
123. Цитокиноterapia в клинической практике / А. В. Леднева, С. Н. Стяжкина, М. Л. Черненко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – С. 68
124. Цитокины и местное хроническое воспаление в формировании бесплодия у женщин фертильного возраста / О. О. Обухова, А. Н. Трунов, О. М. Горбенко, А. П. Шваюк // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39 (6). – С. 77–83. – DOI 10.15372/SSMJ20190610.

125. Чапурина В. Н. Иммуноterapia в коррекции дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов при нетипично протекающих гнойно-воспалительных заболеваниях у детей: специальность 3.2.7. Аллергология и иммунология: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Чапурина Валерия Николаевна; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2022. – 158 с.
126. Чудилова Г. А. Мультивариантность фенотипической трансформации субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при различных иммунозависимых заболеваниях: специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология»: диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук / Чудилова Галина Анатольевна; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2020. – 375 с.
127. Шабашова Н. В. Вторичный иммунодефицит: (причины, иммунопатогенез, клинические признаки, профилактика и лечение) / Н. В. Шабашова. – Санкт-Петербург: Политех-Пресс, 2023. – 117 с.
128. Шабашова Н.В. Вторичные иммунодефициты: причины, клинические варианты, патогенез / Н. В. Шабашова // Пятиминутка. – 2023. – № 2 (68). – С. 7-12.
129. Шуршалина А.В. Вирусные поражения эндометрия / А.В. Шуршалина // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 253-255.
130. Экстракорпоральная цитокиноterapia в хирургии / С. Н. Стяжкина, М. К. Иванова, В. В. Тихонова [и др.] // Modern Science. – 2020. – № 12-2. – С. 261-264.
131. A synthetic pentapeptide with biological activity characteristic of the thymic hormone thymopoietin / G. Goldstein, P. Schied, E.A. Boyse [et al.] // Science. – 1979. – Vol. 204, № 4399. – P. 1309-1310.
132. Akira S. Pathogen Recognition and Innate Immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // Cell. – 2006. – Vol. 124 (4). – P. 783–801. – DOI 10.1016/j.cell.2006.02.015.

133. An immune clock of human pregnancy / N. Aghaeepour, E. A. Ganio, D. Mcilwain [et al.] // *Science immunology*. – 2017. – Vol. 2 (15). – P. ean2946.
134. Analysis of Factors Driving Incident and Ascending Infection and the Role of Serum Antibody in Chlamydia trachomatis Genital Tract Infection / A. N. Russell, X. Zheng, C.M. O'Connell [et al.] // *The Journal of infectious diseases*. – 2016. – Vol. 213 (4). – P. 523–531.
135. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease / R. F. Savaris, D. G. Fuhrich, R.V. Duarte [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2020. – Vol. 8 (8). – P. CD010285. – DOI 10.1002/14651858.CD010285.pub3.
136. Baggiolini M. Neutrophil-Activating Peptide-1/Interleukin 8, a Novel Cytokine That Activates Neutrophils / M. Baggiolini, A. Walz, S. L. Kunkel // *Journal of Clinical Investigation*. – 1989. – Vol. 84 (4). – P. 1045–1049. – DOI 10.1172/JCI114265.
137. Bobrysheva I. V. Immunomodulator Imunofan affects cell profile of morphofunctional zones of rat thymus and delays its age-related involution / I. V. Bobrysheva // *Bulletin of Russian State Medical University*. – 2016. – Vol. 3. – P. 34-38.
138. Brzezinska-Blaszczyk E. Receptory Toll-podobne (TLR) komórek tucznych [Mast cell Toll-like receptors (TLRs)] / E. Brzezinska-Blaszczyk, M. Wierzbicki // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2010. – Vol. 64. – P. 11–21.
139. Calcium activity in response to nAChR ligands in murine bone marrow granulocytes with different Gr-1 expression / D. Serov, I. Tikhonova, V. Safronova, M. Astashev // *Cell biology international*. – 2021. – Vol. 45 (7). – P. 1533-1545.
140. Capture of flowing human neutrophils by immobilised immunoglobulin: Roles of Fc-receptors CD16 and CD32 / C. A. Skilbeck, X. Lu, S. Sheikh [et al.] // *Cellular Immunology*. – 2006. – Vol. 241, № 1. – P. 26–31.
141. Christoffersson G. The neutrophil: one cell on many missions or many cells with different agendas? / G. Christoffersson, M. Phillipson // *Cell and Tissue Research*. – 2018. – Vol. 371. – P. 415–423. – DOI 10.1007/s00441-017-2780-z.

142. Chronic Endometritis and Antimicrobial Resistance: Towards a Multidrug-Resistant Endometritis? An Expert Opinion. / F. Di Gennaro, G. Guido, L. Frallonardo [et al.] // *Microorganisms*. – 2025. – Vol. 13 (1). – P. 197. – DOI 10.3390/microorganisms13010197.
143. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis / C. Ticconi, A. Inversetti, S. Marraffa [et al.] // *Front. Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1427454. – DOI 10.3389/fimmu.2024.1427454.
144. Chronic endometritis: Old problem, novel insights and future challenges / E. Puente, L. Alonso, A.S. Lagana [et al.] // *International Journal of Fertility and Sterility*. – 2020. – Vol. 13 (4). – P. 250-256.
145. Chronic Inflammatory Diseases at Secondary Sites Ensuing Urogenital or Pulmonary Chlamydia Infections / Y. Y. Cheok, C. Y. Q. Lee, H.C. Cheong [et al.] // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8 (1). – P. 127. – URL: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8010127>.
146. Clinical characteristics of genital chlamydia infection in pelvic inflammatory disease / S. Park, S. Lee, M. Kim [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 5. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12905-016-0356-9>.
147. Critical role of mac-1 sialyl lewis x moieties in regulating neutrophil degranulation and transmigration / K. Zen, L. B. Cui, C. Y. Zhang, Y. Liu // *Journal of Molecular Biology*. – 2007. – Vol. 374. – P. 54–63. – DOI 10.1016/j.jmb.2007.09.014.
148. Cua D. J. Innate Il-17-Producing Cells: The Sentinels of the Immune System / D. J. Cua, C. M. Tato // *Nature Reviews Immunology*. – 2010. – Vol. 10 (7). – P. 479–489. – DOI 10.1038/nri2800
149. Curry A. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention / A. Curry, T. Williams, M. L. Penny // *American family physician*. – 2019. – Vol. 100 (6). – P. 357-364.
150. Darville T. Pelvic Inflammatory Disease Due to *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*: Immune Evasion Mechanisms and Pathogenic Disease

- Pathways / T. Darville // *The Journal of infectious diseases*. – 2021. – Vol. 224 (12). – P. S39-S46. – DOI 10.1093/infdis/jiab031.
151. Delarosa O. Toll-Like Receptors as Modulators of Mesenchymal Stem Cells / O. Delarosa, W. Dalemans, E. Lombardo // *Front Immunol*. – 2012. – Vol. 3. – P. 182. – DOI 10.3389/fimmu.2012.00182.
 152. Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department / W. P. Yin, J. B. Li, X. F. Zheng [et al.] // *World journal of emergency medicine*. – 2020. – Vol. 11, No.2. – P. 79-86.
 153. Effect of thymopentin on the production of cytokines, heat shock proteins, and NF- κ B signaling proteins / E.G. Novoselova, S.M. Lunin, M.O. Khrenov [et al.] // *Biology Bulletin*. – 2008. – Vol. 35 (4). – P. 362-367. – DOI 10.1134/S1062359008040055.
 154. Effects of thymic polypeptides on the thymopoiesis of mouse embryonic stem cells / Y. Peng, Z. Chen, W. Yu [et al.] // *Cell Biology International*. – 2008. – Vol. 32 (10). – P. 1265-1271. – DOI 10.1016/j.cellbi.2008.07.011.
 155. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminy N-acetylmuramyl peptides / E. Meshcheryakova, E. Makarov, D. Philpott [et al.] // *Vaccine*. – 2007. – Vol. 25. – P. 4515-4520.
 156. Frobenius W. Diagnostic value of vaginal discharge, wet mount and vaginal pH – an update on the basics of gynecologic infectiology / W. Frobenius, C. Bogdan // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. – 2015. – Vol. 75 (4). – P. 355-366. – DOI 10.1055/c-0035-1545909.
 157. Gabay G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases / G. Gabay, C. Lamacchia, G. Palme // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2014. – Vol. 6. – P. 232-41. – DOI 10.1038/nrrheum.2010.4.
 158. Geenen V. Presentation of neuroendocrine self in the thymus: a necessity for integrated evolution of the immune and euroendocrine systems / V. Geenen // *Ann N Y Acad Sci*. – 2012. – Vol. 1261. – P. 42-48.

159. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates / World Health Organization. – Geneva, 2010.
160. Goldstein G. The Isolation of Thymopoietin (Thymin) / G. Goldstein // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1975. – Vol. 249 (1). – P. 177-185. – DOI 10.1111/j.1749-6632.1975.tb29067.x.
161. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016 / C. James, M. Harfouche, N. J. Welton [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2020. – Vol. 98 (5). – P. 315-329. – DOI 10.2471/BLT.19.237149.
162. Hong C.W. Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity / C.W. Hong // *Immune Netw*. – 2017. – Vol. 17, № 5. – P. 298– 306.
163. HPV infection and bacterial microbiota in the placenta, uterine cervix and oral mucosa / H. Tuominen, S. Rautava, S.S.X. Nen [et al.] // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8. – P. 9787. – DOI 10.1038/s41598-018-27980-3.
164. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts / R. Koedooder, S. Mackens, A. Budding [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2019. – Vol. 25. – P. 298–325. – DOI 10.1093/humupd/dmy048.
165. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility / Haggerty C. L., Totten P. A., Tang G. [et al.] // – 2016. – Vol. 92 (6). – P. 441-446. – DOI 10.1136/sextrans-2015- 052285.
166. Immune aspects of female infertility / A. Brazdova, H. Senechal, G. Peltre, P. Poncet // *International journal of fertility & sterility*. – 2016. – Vol.10. – P. 1-10. – DOI 10.22074/ijfs.2016.4762.
167. Impact of Immune System Activation and Vascular Impairment on Male and Female Sexual Dysfunction / F. B. Calmasini, N. Klee, R. C. Webb, F. Priviero // *Sexual Medicine Reviews*. – 2019. – Vol. 7 (4). – P. 604–613. – <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.05.005>.
168. In vivo immunopotentiating activity of thymopentin in aging humans: Increase of Il-2 production / P.L. Meroni, W. Barcellini, D. Frasca [et al.] // *Clinical*

- Immunology and Immunopathology. – 1987. – Vol. 42 (2). – P. 151-159. – DOI 10.1016/0090-1229(87)90002-X.
169. Infezioni ricorrenti a carico dell'apparato uro-genitale: risultati preliminari di uno studio clinico ed immunologico sugli effetti del trattamento con timopentina [Recurrent infections of the urogenital tract: preliminary results of a study on the clinical and immunological effects of thymopentin treatment] / A. Amoroso, R. Di Rosa, G.M. Ferri [et al.] // Boll Ist Sieroter Milan. – 1989. – Vol. 68 (3). – P. 249-254.
 170. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines / Netea M.G., van de Veerdonk F.L., van der Meer J.W. // Annual review of immunology. – 2015. – Vol. 33. – P. 49-77. – DOI 10.1146/annurevimmunol-032414-112306.
 171. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure / P. Chen, P. Chen, Y. Guo [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 748447. – DOI 10.3389/fimmu.2021.748447.
 172. Kany S. Cytokines in inflammatory disease / S. Kany, J. T. Vollrath, B. Relja // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20 (23). – P. 6008. – DOI 10.3390/ijms20236008.
 173. Kolaczowska E. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation / E. Kolaczowska, P. Kubes // Nature Reviews Immunology. – 2013. – Vol. 13. – P. 159–175. – URL: <https://doi.org/10.1038/nri3399> (accepted: February 25, 2013).
 174. Kroon S.J. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes / S.J. Kroon, J. Ravel, W.M. Huston // Fertil Steril. – 2018. – Vol. 110. – P. 327–36. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
 175. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to Chlamydia trachomatis infection in dutch women: a case control study / R. van Houdt, B. Ma, S. M. Bruisten [et al.] // Sex Transm Infect. – 2018. – Vol. 94. – P. 117–123. – DOI 10.1136/sextrans.2017-053133.

176. Lebedev V. V. Hydrophilic hexapeptide imunofan as a hyperactive regulator of transport proteins for multiple drug resistance / V. V. Lebedev, S. A. Novikov // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2006. – Vol. 142, №. 6. – P. 693-695.
177. Liew P. X. The neutrophil's role during health and disease / P. X. Liew, P. Kubes // *Physiological reviews*. – 2019. – Vol. 99, №. 2. – P. 1223-1248. – URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2018> (accepted: December 12, 2019).
178. Mastej K. Neutrophil surface expression of CD11b and CD62L in diabetic microangiopathy / K. Mastej, R. Adamiec // *Acta Diabetol.* – 2008. – Vol. 45, № 3. – P. 183-190.
179. Mendling W. Investigations by cell-mediated immunologic tests and therapeutic trials with thymopentin in vaginal mycoses / W. Mendling, U. Koldovsky // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. – 1996. – Vol. 4 (4). – P. 225-231.
180. Mitchell C. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment / C. Mitchell, M. Prabhu // *Infectious disease clinics of North America*. – 2013. – Vol. 27 (4). – P. 793-809. – DOI 10.1016/j.idc.2013.08.004.
181. Modern concepts of inflammatory diseases of the pelvic organs / V. V. Skvortsov, E. M. Skvortsova, R. Yu. Bangarov, N. D. Matveev // *Lechaschi Vrach.* – 2022. – Vol. 5-6 (25). – P. 9-13. – DOI 10.51793/OS.2022.25.6.001.
182. Molecular analysis of thymopentin binding to HLA-DR molecules / Z. Liu, X. Zheng, J. Wang, E. Wang // *PLoS One*. – 2007. – Vol. 2 (12). – P. e1348. – DOI 10.1371/journal.pone.0001348.
183. MRI in pelvic inflammatory disease: a pictorial review / F. Czeyda-Pommersheim, B. Kalb, J. Costello [et al.] // *Abdom Radiol.* – 2017. – Vol. 42. – P. 935–950. – DOI <https://doi.org/10.1007/s00261-016-1004-4>.

184. Mulcahy M. J. Granulocytes as models for human protein marker identification following nicotine exposure / M. J. Mulcahy, H. A. Lester // *Journal of Neurochemistry*. – 2017. – Vol. 142 (2). – P. 151–161.
185. Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke / R. L. Jayaraj, S. Azimullah, R. Beiram [et al.] // *Journal of neuroinflammation*. – 2019. – Vol. 16(1). – P. 142. – DOI 10.1186/s12974-019-1516-2.
186. Neutrophil CD64 expression as a longitudinal biomarker for severe disease and acute infection in critically ill patients / E. de Jong, D.W. de Lange, A. Beishuizen, P. M. van de Ven [et al.] // *International journal of laboratory hematology*. – 2016. – Vol. 38. – P. 576– 584.
187. Nicotinic acetylcholine receptors alpha4beta2 and alpha7 regulate myelo-and erythropoiesis within the bone marrow / L. M. Koval, A. S. Zverkova, R. Grailhe [et. al.] // *The international journal of biochemistry & cell biology*. – 2008. – Vol. 40, №. 5. – P. 980-990.
188. Nicotinic receptor involvement in regulation of functions of mouse neutrophils from inflammatory site / V. G. Safronova, C. A. Vulfius, I. V. Shelukhina [et. al.] // *Immunobiology*. – 2016. – Vol. 221, №. 7. – P. 761-772.
189. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection / S. E. Girardin, I. G. Boneca, J. Viala. // *The Journal of biological chemistry*. – 2003. – Vol. 278, No 11. – P. 8869-8872. – DOI 10.1074/jbc.C200651200
190. Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy: an overview / M.J. Redelinguys, M.M. Ehlers, A.W. Dreyer, M.M. Kock // *Critic Rev Microbiol*. – 2016. – Vol. 1. – P. 1–12. – DOI 10.3109/1040841X.2014.954522.
191. Ochoa E. L. Direct effects of thymopentin (Arg-Lys-Asp-Val-Tyr) on cholinergic agonist-induced slow inactivation of nicotinic acetylcholine receptor function / E. L. Ochoa, L. A. Li, A. Plummer, M. G. McNamee // *Mol Pharmacol* . – 1990. – Vol. 38 (6). – P. 863-871.

192. Oliveira-Nascimento L. The Role of TLR2 in Infection and Immunity / L. Oliveira-Nascimento, P. Massari, L.M. Wetzler // *Front Immunol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 79. – DOI 10.3389/fimmu.2012.00079.
193. Parnell L.A. Maternal microbiomes in preterm birth: recent progress and analytical pipelines / L.A. Parnell, C.M. Briggs, I.U. Mysorekar // *Semin Perinatol.* – 2017. – Vol. 41. – P. 392–400. – DOI 10.1053/j.semperi.2017.07.010.
194. Pattern of local immune alterations in the patients with chronic adenoiditis, and an opportunity of their correction with imunofan / R. N. Kuznetsova, K. A. Syssoev, V. V. Lebedev [et al.] // *Medical Immunology.* – 2014. – Vol. 10, №. 6. – P. 551-562.
195. Power M. L. Reproductive microbiomes: a new thread in the microbial network / M. L. Power, C. Quaglieri, J. Schulkin // *Reproduct Sci.* – 2017. – Vol. 24. – P. 1482–1492. – DOI 10.1177/ 1933719117698577.
196. Ravel J. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease / J. Ravel, I. Moreno, C. Simón // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2021. – Vol. 224 (3). – P. 251-257. – DOI 10.1016/j.ajog.2020.10.019.
197. Risser W. L. Current perspectives in the USA on the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease in adolescents / W. L. Risser, J.M. Risser, A. L. Risser // *Adolescent health, medicine and therapeutics.* – 2017. – Vol. 8. – P. 87-94. – DOI 10.2147/AHMT.S115535.
198. Ross J. D.C. Pelvic inflammatory disease / J. D.C. Ross // *BMJ clinical evidence.* – 2013. – P. 1606.
199. Saraiva M. The Regulation of IL-10 Pro-duction by Immune Cells / M. Saraiva, A. O'Garra // *Nature Reviews Immunology.* – 2010. – Vol. 10. – P. 170–181. – DOI 10.1038/nri2711.
200. Scheller J. Interleukin-6 and Its Receptor: From Bench to Bedside / J. Scheller, S. Rose-John // *Medical Microbiology and Immunology.* – 2006. – Vol. 195 (4). – P. 173–183. – DOI 10.1007/s00430-006-0019-9.

201. Schett G. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease / G. Schett, J-M. Dayer, B. Manger // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 14-24. – DOI 10.1038/nrrheum.2016.166.
202. Schumacher S. M. Tumor Necrosis Factor- α in Heart Failure: An updated review / S. M. Schumacher, S. V. Naga Prasad // *Current cardiology reports*. – 2018. – Vol. 20 (11). – P. 117. – DOI 10.1007/s11886-018-1067-7.
203. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines / K. A. Workowski, L. H. Bachmann, P. A. Chan [et al.] // *MMWR Recommendations and Reports*. – 2021. – Vol. 70. – No. 4. – P. 1-187. – DOI 10.15585/mmwr.rr7004a1.
204. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 / K. A. Workowski, L. H. Bachmann, P. A. Chan [et al.] // *MMWR. Recommendations and reports*. – 2021. – T. 70 (4). – C. 1–187. – DOI 10.15585/mmwr.rr7004a1.
205. Simmons S. Understanding pelvic inflammatory disease / S. Simmons // *Nursing*. – 2015. – Vol. 45 (2). – P 65-66. – DOI 10.1097/01.NURSE.0000458943.04114.6e.
206. Stimulation of Cellular Function by Thymopentin (TP-5) in Three AIDS Patients / F. Mascart-Lemone, K. Huygen, N. Clumeck [et al.] // *Lancet*. – 1983. – Vol. 2 8352. – P. 735–736. – DOI 10.1016/s0140-6736(83)92271-7.
207. Sundal E. Thymopentin Treatment of Rheumatoid Arthritis / E. Sundal, D. Bertelletti // *Arzneimittelforschung*. – 1994. – Vol. 44 (10). – P. 1145–1149.
208. Synthetic Pentapeptide With Biological-Activity Characteristic of the Thymic Hormone Thymopoietin / G. Goldstein, M.P. Scheid, E.A. Boyse [et al.] // *Science*. – 1979. – Vol. 204 (4399). – P. 1309–1310. – DOI 10.1126/science.451537.
209. Targeting of Neutrophil Lewis X Blocks Transepithelial Migration and Increases Phagocytosis and Degranulation / C. Brazil, R. Sumagin, R. D. Cummings [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 2016. – Vol. 186. – P. 297–311. – DOI 10.1016/j.ajpath.2015.10.015.
210. Targeting the TLR2 Receptor With a Novel Thymopentin-Derived Peptide Modulates Immune Responses / X. Wei, L. Zhang, R. Zhang [et al.] // *Front Immunol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 620494. – DOI 10.3389/fimmu.2021.620494.

211. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (6). – P. 602.e1-602.e16. – DOI 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
212. The in Vivo Immunomodulatory and Synergistic Anti-Tumor Activity of Thymosin Alpha1-Thymopentin Fusion Peptide and Its Binding to TLR2 / J. Li, Y. Cheng, X. Zhang [et al.] // *Cancer Lett.* – 2013. – Vol. 337 (2). – P. 237–247. – DOI 10.1016/j.canlet.2013.05.006.
213. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction / S. Al-Nasiry, E. Ambrosino, M. Schlaepfer [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 378. – DOI 10.3389/fimmu.2020.00378.
214. Thymopentin (TP5), an immunomodulatory peptide, suppresses proliferation and induces differentiation in HL-60 cells / Y.-Z. Fan, H. Chang, Y. Yu [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* – 2006. – Vol. 1763 (10). – P. 1059-1066. – DOI 10.1016/j.bbamcr.2006.07.004.
215. Thymopentin and Splenopentin as Immunomodulators - Current Status / V.K. Singh, S. Biswas, K.B. Mathur [et al.] // *Immunol Res.* – 1998. – Vol. 17 (3). – P. 345–68. – DOI 10.1007/Bf02786456.
216. Thymopentin enhances the generation of T-cell lineage derived from human embryonic stem cells in vitro / M.-X. Zhu, W.-L. Wan, H.-S. Li [et al.] // *Experimental Cell Research.* – 2015. – Vol. 331 (2). – P. 387-398. – DOI 10.1016/j.yexcr.2014.12.012.
217. TP5 triggers signal transduction involving mitogen activated protein kinases in monocytes / S. Gonser, N. E. Crompton, P. J. Weber [et al.] // *J Recept Signal Transduct Res.* – 1999. – Vol. 19 (1-4). – P. 155-66. – DOI 10.3109/10799899909036642.
218. Vallvé-Juanico J. The endometrial immune environment of women with endometriosis / J. Vallvé-Juanico, S. Houshdaran, L. C. Giudice // *Human*

- Reproduction Update. – 2019. – Vol. 25 (5). – P. 565–592. – DOI <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz018>.
219. Van de Wijgert J.H.H.M. The global health impact of vaginal dysbiosis / J.H.H.M. van de Wijgert, V. Jespers // *Res Microbiol.* – 2017. – Vol. 168. – P. 859–864. – DOI 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
 220. Venkatasubramanian K. Binding of thymopoietin to the acetylcholine receptor / K. Venkatasubramanian, T. Audhya, G. Goldstein // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 1986. – Vol. 83 (10). – P. 3171-3174.
 221. Wallach D. The cybernetics of TNF: Old views and newer ones / D. Wallach // *Seminars in Cell and Developmental Biology.* – 2016– Vol. 50. – P. 105–14. – DOI 10.1016/j.semcd.2015.10.014.
 222. WHO global antimicrobial resistance surveillance (GASP/GLASS) for *Neisseria gonorrhoeae* 2017-2018: a retrospective observational study / M. Unemo, M. M. Lahra, M. Escher [et al.] // *Lancet Microbe.* – 2021. – Vol. 2 (11). – P. e627– e636. – DOI 10.1016/S2666-5247(21)00171-3.
 223. Women and their microbes: the unexpected friendship / J.A. Younes, E. Lievens, R. Hummelen [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2018. – Vol. 26. – P. 16–32. – DOI 10.1016/j.tim.2017.07.008.
 224. 2017 European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease / J. Ross, S. Guaschino, M. Cusini, J. Jensen // *International journal of STD & AIDS.* – 2018. – Vol. 29. – No. 2. – P. 108-114. – DOI 10.1177/0956462417744099.