

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

Работа выполнена на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Нестерова Ирина Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Летяева Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, доцент; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры дерматовенерологии

Сизякина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 19 ноября 2025 г. в 14:00 на заседании постоянно действующего диссертационного совета ПДС 0300.029 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300029>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

ПДС 0300.029

кандидат медицинских наук, доцент

Чернолев Анна Ильинична

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

В последние годы специалисты отмечают рост заболеваний инфекционно-воспалительной природы, которых отличает не только нетипичность течения и неответаемость на лечение в рамках клинических рекомендаций, но и быстрое прогрессирование, несмотря на проводимую терапию, а также хроническое рецидивирующее или упорно-рецидивирующее течение (Нестерова И.В., 2022, Шабашова Н.В., 2023). В этой связи особое значение придается роли приобретенных иммунных нарушений – вторичных иммунодефицитов (ВИД) системного и локального характера, которые часто становятся причиной хронизации инфекционных процессов и развития резистентности к общепринятой терапии. При различных вариантах ВИД иммуномодулирующая терапия должна быть направлена на коррекцию выявляемых нарушений функционирования иммунной системы (ИС) и системы интерферонов, и учитывать характер клинических проявлений, необычность течения и этиологию инфекционно-воспалительных заболеваний (Нестерова И.В., 2022).

Актуальной проблемой в современной клинической практике остается лечение нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта (нпрХИВЗГТ). Несмотря на 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 (Лусс Л.В., 2014, Шабашова Н.В., 2023). В развитии ХИВЗГТ играют инфекции, передаваемые половым путем, вызванные *N.gonorrhoeae* (25,0–50,0%) и *C.trachomatis* (25,0–30,0%), *M.genitalium* (7,0-20,0%) (Darville T., 2021). В то же время, при нарушении иммунокомпетентности стали чаще встречаться ХИВЗГТ (метроэндометриты, сальпингоофориты, вульвовагиниты, цервициты), нарушения микробиоты влагалища (бактериальный вагиноз), обусловленные условно-патогенными (оппортунистическими) микроорганизмами, нежели ХИВЗГТ, вызванные абсолютными патогенами. Полимикробная этиология ХИВЗГТ представлена облигатно-анаэробными и факультативно-анаэробными патогенами и их ассоциацией, присутствующей в низких титрах в составе нормальной микрофлоры влагалища (*Bacteroides spp.*, *G. vaginalis*, *Peptostreptococcus spp.*, *E. coli*, *Clostridium spp.*, *Prevotella spp.*, *Streptococcus spp.* и т.д.) (Дробязко П.А., 2019, Curry A., 2019).

Несмотря на повышенный интерес к исследованию этиопатогенеза различных инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных бактериальными, вирусными или грибковыми патогенами и их ассоциациями, современными реалиями являются увеличение

встречаемости тяжелых форм заболеваний или торпидного течения воспалительного процесса и при этом отмечается недостаточная эффективность проводимой этиотропной и патогенетической терапии (Нестерова И.В., 2020). Среди женщин, страдающих нпрХИВЗГТ, часто наблюдаются лица, имеющие признаки ВИД. 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. До настоящего времени остается до конца не решенным вопрос тактики ведения пациентов с нпрХИВЗГТ. Разработка новых подходов к лечению нпрХИВЗГТ с применением оптимизированных методов иммунодиагностики и, на этой основе, создание иммунопатогенетически обоснованного подхода таргетной иммуномодулирующей терапии ВИД, включаемого в комплексные программы лечения в рамках современных клинических рекомендаций, является актуальной проблемой.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени, не существует единой концепции патогенеза ХИВЗГТ, которая детально описывала уже известные механизмы возникновения и взаимосвязи различных патологических процессов, их роль в поддержании воспаления (Скворцов В. В., и др., 2022). Показано, что у женщин с ХИВЗГТ возникает ВИД с неэффективностью гуморального и клеточного звеньев иммунитета, снижением активности клеток фагоцитарной системы, цитокиновым дисбалансом (Ганковская Л.В. и др., 2015, Соловьев А.М., 2017, Brazdova A. et al., 2016). У женщин в период обострения ХИВЗГТ выявлено: снижение уровня $CD3^+$ и $CD3^+CD19^+$ лимфоцитов, ЕКК (Батурин В.А., Бошян Р.О., 2018), снижение уровня сывороточного IgG, повышение IgA и IgM, а также нарушения фагоцитарной функции НГ и моноцитов (Шишкова Ю. С. и др., 2016, Тапильская Н. И., 2022). Кроме того, зарегистрированы высокие уровни IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α у женщин в период обострения ХИВЗГТ (Рыбалка А.Н. и др., 2016, Обухова О.О. и др., 2019). Продемонстрированы позитивные эффекты влияния Полиоксидония в комплексной терапии ХИВЗГТ на клинический и иммунологический статусы (Гречканев Г.О., и др., 2022).

Особую актуальность приобретает поиск новых научно-обоснованных подходов по оптимизации комплексной терапии нпрХИВЗГТ, направленных на восстановление механизмов противоинфекционной иммунной защиты и, посредством этого, на достижение стойкой клинико-иммунологической ремиссии, 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 (нпрХИВЗГТ) 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 нпрХИВЗГТ 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 нпрХИВЗГТ.

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 нпрХИВЗГТ.

5. Провести сравнительную оценку клинико-иммунологической эффективности традиционного 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 нпрХИВЗГТ с учетом клинических и лабораторных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита.

Научная новизна

1) Впервые уточнены критериальные клинические и лабораторные, в т.ч. иммунологические маркеры нпрХИВЗГТ. Получены новые данные об особенностях нарушений клеточного и гуморального звеньев ИС и системы интерферонов в периоде обострения нпрХИВЗГТ у женщин: дефицит Т-л $CD3^+CD19^-$, Т-х $CD3^+CD4^+$ и В-л $CD3^+CD19^+$, дефицит сывороточных IgG и IFN α на фоне повышенного количества ЕКК $CD3^+CD16^+CD56^+$.

2) Разработан новый подход клинико-иммунологической оценки вторичного иммунодефицита с определением клинических и лабораторных иммунофенотипов у женщин с нпрХИВЗГТ. Имеет место 1 клинический иммунофенотип ВИД, протекающий на фоне 5 лабораторных иммунофенотипов ВИД (от 1-5) вторичного иммунодефицита.

3) 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.

4) 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.

5) Продemonстрировано снижение уровня экспрессии рецепторов CD16, CD62L и повышение уровня экспрессии CD63 в субпопуляциях CD16⁺CD62L⁺CD63⁺НГ и CD16⁺CD62L⁺CD63⁺НГ в периоде обострения нпрХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в следующем:

- уточнены особенности иммунопатогенеза нпрХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин: наличие острого инфекционно-воспалительного процесса не сопровождается формированием адекватного иммунного ответа вследствие дефицита Т-л CD3⁺CD19⁻, Т-х CD3⁺CD4⁺, В-л CD3⁻CD19⁺, дефицита сывороточных IgG и IFN- α , дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, дефектной экспрессии мембранных активационных молекул CD11b и CD16 субпопуляций НГ CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺;

- показана вариабельность фенотипических характеристик субпопуляций НГ CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺, CD16⁺CD62L⁺CD63⁻ и CD16⁺CD62L⁺CD63⁺, ассоциированная с нарушением их эффекторных функций у иммунокомпрометированных женщин в остром периоде нпрХИВЗГТ, что вносит новый вклад в понимание механизмов иммунопатогенеза болезни;

- полученные данные о комбинированных количественных и функциональных нарушениях ИС, дефектах системы IFN на фоне дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов свидетельствуют о наличии комбинированного ВИД 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 установлены вариабельные лабораторные иммунофенотипы вторичного иммунодефицита (ВИД 1-5), характеризующие различные варианты повреждений ИС, 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-anamnestический и иммунодиагностический алгоритм для выявления критериальных признаков иммунокомпрометированности у женщин с нпрХИВЗГТ.

2) Разработанная программа комплексной иммунодиагностики для женщин с нпрХИВЗГТ позволяет оценить состояние Т-клеточного и гуморального звеньев ИС, ЕКК, 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, $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ, $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ.

3) Метод таргетной иммуномодулирующей терапии с использованием официального препарата, действующей субстанцией которого является фГП, обладающего плеiotропными таргетными иммуномодулирующими эффектами, при включении в комплексную программу лечения иммунокомпрометированных женщин в периоде обострения нпрХИВЗГТ, продемонстрировал более высокую, статистически значимую, позитивную клинико-иммунологическую эффективность по сравнению с традиционным комплексным лечением в соответствии с клиническими рекомендациями.

Методология и методы исследования

Работа отвечает требованиям биомедицинской этики, принципам методов последовательного использования научного познания, одобрена локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России протокол № 101 от 24.09.2021. Методология исследования построена на базе анализа отечественной и зарубежной литературы, что позволило определить степень актуальности и разработанности темы, а также сформулировать цель и задачи. Для решения поставленных задач проведено проспективное когортное исследование, в котором использовался сравнительный анализ собственных результатов клинического и иммунологического исследований в оценке клинико-иммунологической эффективности лечения женщин с нпрХИВЗГТ.

Основные 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 $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+H\Gamma$ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+H\Gamma$, $CD16^+CD62L^+CD63^+H\Gamma$ и $CD16^+CD62L^+CD63^+H\Gamma$, 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 клинко-иммунологическую эффективность.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативным объемом выборки исследуемых пациентов и проанализированных клинко-лабораторных и иммунологических данных, их статистическим анализом, применением современных методов исследования, соответствующих поставленной цели и задачам.

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.).

Апробация проведена на совместном заседании кафедр клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, акушерства, гинекологии и перинатологии №1, инфекционных болезней и эпидемиологии, фундаментальной и клинической биохимии, биологии с курсом медицинской генетики, ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ протокол № 14 от 01.07.2025.

Личный вклад автора

Диссертант принимал личное участие на всех этапах исследования. Самостоятельно осуществлял подбор групп и клиническое обследование пациенток, тестирование иммунологических параметров пациенток, вошедших в исследование, анализ и статистическую обработку данных. Под руководством научного руководителя разработана методология и дизайн исследования, программа таргетной иммуномодулирующей терапии с использованием

фармпрепарата, основной действующей субстанцией которого является синтетический тимический гексапептид. Написание текста и оформление диссертационной работы проведены лично автором под контролем научного руководителя.

Внедрение результатов исследования в практику

Новые данные, полученные автором внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ на кафедрах: клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, акушерства, гинекологии и перинатологии 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 иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ внедрена в лечебно-диагностическую работу врачей акушер-гинекологов на амбулаторном уровне оказания лечебно-профилактической помощи в учреждениях: Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, ГБУЗ Республики Адыгея «ЦРБ Майкопского района» (г. Майкоп).

Результаты работы расширяют представления о методах лечения женщин с нпрХИВЗГТ, возможности восстановления дефектов ИС, эффекторных функций НГ путем реконструирования негативно трансформированного фенотипа 4 функционально-значимых субпопуляций. Разработанная программа таргетной иммуномодулирующей терапии иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ позволит восстановить дефектное функционирование ИС, уменьшить продолжительность лечения и частоту обострений хронических ИВЗ генитального тракта, снизить количество осложнений (внематочная беременность, бесплодие, хроническая тазовая боль, дисфункция яичников).

Объём и структура диссертации

Диссертация имеет стандартную структуру, включает: введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и литературных источников. Список литературы содержит 230 источников, в том числе 135 отечественных и 95 зарубежных работ. Текст изложен на 154 страницах, иллюстрирован 10 рисунками, 18 таблицами.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 7 научных статей, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК по специальности 3.2.7. Иммунология, 4 статьи в научных изданиях входящих в базу данных Scopus. Количество печатных страниц –57.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование проведено 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; ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Исследование одобрено независимым этическим

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

Был разработан дизайн исследования (Рисунок 1).



Рисунок – 1 Дизайн исследования

Для проведения исследования у женщин было получено письменное информированное согласие на осмотр, лабораторные исследования, сбор и обработку полученных данных, проведение лечения (стандартной терапии и комплексного лечения с включением иммунотерапии), публикацию результатов исследования.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Женщины репродуктивного возраста от 18 до 40 лет;
- Иммунокомпрометированные женщины (со вторичным иммунодефицитом) с хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта (вирусной, бактериальной, грибковой этиологии);

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Возраст женщин младше 18 и старше 40 лет;
- Пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии суб- 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;
- Отказ пациента от проведения исследования.

Таблица 1 – Характеристика групп исследования

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

Статистическая обработка данных

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 квартильным интервалом (Q1; Q3) между первым (25 процентиль) и третьим (75 процентиль) квартилями. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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). При анализе данных анамнеза у женщин ГИ по основным критериям иммунокомпрометированности различий не выявлено, однако были различия относительно дополнительных критерием иммунокомпрометированности (Таблица 2). У женщин ГИ ТТа дополнительные критериальные признаки иммунокомпрометированности были выявлены в 31,8% случаев, а женщин ГИ ТТ+ИТа в 35,7% случаев (Таблица 2).

Таблица -2. Критериальные клинические признаки иммунокомпрометированности у женщин с нпрХИВЗГТ

Клинические критериальные признаки иммунокомпрометированности при 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.

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

Методом ПЦР, отделяемого из влагалища, были выявлены 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.

Исследование клеточного и гуморального звеньев иммунитета, интерферонового статуса, системы цитокинов и системы НГ позволило у женщин с нпрХИВЗГТ с клиническими критериями иммунокомпрометированности в период обострения выявить дефекты функционирования ИС. Между группами ГИ ТТа и ГИ ТТ+ИТа статистически значимых различий в показателях не выявлено. Отмечалось значимое снижение Т-л($CD3^+CD19^-$), Т-х($CD3^+CD4^+$) и ЦТЛ($CD3^+CD8^+$) ($p_{1-3} < 0,05$) относительно ГС, на фоне не меняющихся значений общего количества лейкоцитов и лимфоцитов. Показано уменьшение количества В-л($CD3^+CD19^+$) в 1,6 раз ($p < 0,05$) (Рисунок 2). Исследование концентрации сывороточных иммуноглобулинов у женщин

в период обострения нпрХИВЗГТ показало, что уровень IgM был в 2 раза выше ($p<0,05$), уровень IgG - в 1,4 раза ниже, чем в ГС ($p<0,05$), а IgA не отличался от ГС ($p>0,05$).

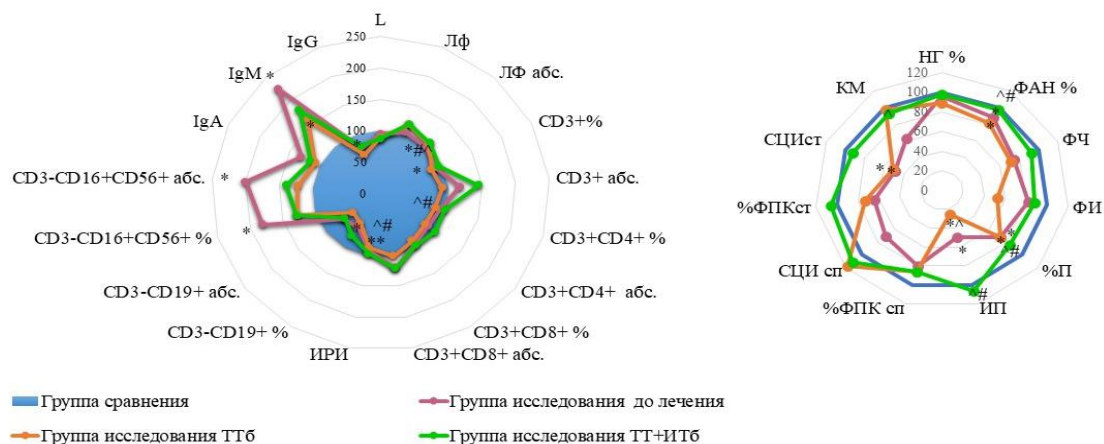


Рисунок 2 – Характеристика состояния иммунной системы у иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ в период обострения: до лечения, на фоне применения традиционной терапии (ТТб), комплексного лечения, включающего традиционную терапию и таргетную иммуномодулирующую терапию (ТТ+ИТб), по сравнению с ГС

*Примечание: * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p<0,05$; ^- статистически значимые различия показателей ГИ ТТ+ИТб от показателей ГИ ТТб ($p<0,05$); \$- статистически значимые различия показателей ГИ ТТб от показателей ГИ ТТб ($p<0,05$); #- статистически значимые различия показателей ГИ ТТ+ИТб от показателей ГИ ТТ+ИТб ($p<0,05$)*

Установлены дефекты функционирования НГ: отсутствие количественного прироста НГ и дефект их эффекторных функций: снижение %ФАН, киллинговой и переваривающей активности ($p<0,05$), отсутствие ответа NADPH-оксидаз в спонтанном и стимулированном NBT-тесте (Рисунок 2).

Зарегистрировано снижение количества мажорной субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ ($p<0,05$), и увеличение минорной субпопуляций $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ ($p>0,05$) с негативной трансформацией фенотипа обеих субпопуляций по сравнению с ГС. Так, в мажорной субпопуляции выявлено снижение уровня экспрессии молекул CD16 в 1,4 раза и CD11b - в 2 раза ($p<0,05$), а в минорной субпопуляции - молекул CD16 – в 1,7 раз, CD11b в 2,1 раза ($p<0,05$) (Таблица 3). У иммунокомпрометированных женщин до лечения в период обострения нпрХИВЗГТ отмечалось снижение количества НГ субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^-$ ($p<0,05$), на фоне увеличения количества НГ субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^+$ относительно ГС ($p>0,05$) (Таблица 4). Выявлена негативная трансформация фенотипа обеих субпопуляций: снижение уровня экспрессии в 1,3 раза молекул CD16, CD62L ($p<0,05$) в субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^-НГ$ относительно ГС. В субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD63^+НГ$ отмечалось уменьшение экспрессии по MFI молекулы CD16 – в 1,3 раза ($p<0,05$), MFI CD62L ($p>0,05$), а плотность экспрессии CD63 была, напротив, повышена в 3,7 раза ($p<0,05$) относительно ГС.

Таблица 3 – Количественные и фенотипические изменения субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺, CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ в ГС, у иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ на фоне традиционной терапии и комплексного лечения с включением гексапептида (Me(Q1; Q3))

Показатель	ГС, n=20	ГИ, n=112	ГИ ТТ6, n=22	ГИ ТТ+ИТ6, 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 ГС и ГИ, p<0,05; ^- статистически значимые различия по отношению к ГИ ТТ6, p<0,05				

Снижение количества НГ субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD63⁻, соответствующей зрелым функционально-активным клеткам и увеличение НГ субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD63⁺, обладающей высокой цитотоксической активностью и повышенной способностью к образованию NETs, вероятно, приводит к повреждению тканей и возникновению нетипично протекающего инфекционно- воспалительного процесса у иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ.

Таблица 4 – Количественные и фенотипические изменения субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD16⁺CD62L⁺CD63⁻, CD16⁺CD62L⁺CD63⁺ у иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ на фоне традиционной терапии, комплексного лечения с включением гексапептида (Me(Q1; Q3))

Показатель	ГС, n=20	ГИ, n=112	ГИ ТТ6, n=22	ГИ ТТ+ИТ6, 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) ^
Примечание: * – статистически значимые различия между показателями ГС и ГИ, p<0,05; ^- статистически значимые различия по отношению к ГИ ТТ6, p<0,05				

Трансформация фенотипа исследуемых субпопуляций свидетельствуют о нарушении процессов адгезии, хемотаксиса НГ в очаг воспаления за счет снижения экспрессии рецепторов CD16 и CD62L в обеих субпопуляциях. Кроме того, усилен процесс дегрануляции на фоне

увеличения экспрессии молекулы CD63 по MFI, что способствует еще большему проявлению цитотоксических свойств НГ субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD63⁺ (Таблица 4).

У иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ были определены уровни сывороточных 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 установлено снижение уровня IFN- α в 9,5 раза, IFN- γ в 1,1 раза относительно ГС ($p<0,05$). В ГИ ТТ+ИТа также выявлено снижение уровня IFN- α в 38 раз ($p<0,05$), тогда как уровень IFN- γ не отличался от уровня в ГС ($p>0,05$). На фоне дефектов системы IFN отмечался дисбаланс в системе цитокинов. В ГИ ТТа было выявлено увеличение концентраций IL-6 в 2,2 раза и TNF- α в 1,6 раз ($p_{1-2}<0,05$), снижение IL-8 в 1,7 раза ($p<0,05$). В ГИ ТТ+ИТа был повышен 2,4 раза уровень IL-6 ($p<0,05$), тогда как концентрации IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-18 не отличались от ГС ($p_{1-4}>0,05$). Отмечено повышение 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 раза ($p<0,05$) относительно ГС.

На основе полученных результатов исследований выделены патологические лабораторные иммунофенотипы ВИД у женщин нпрХИВЗГТ в периоде обострения.

Иммунофенотип ВИД 1. Изолированный дефект Т-клеточного звена ИС в виде снижения количества Т-л CD3⁺CD19⁻, за счет Т-х CD3⁺CD4⁺ определяемый в 9,9% случаев.

Иммунофенотип ВИД 2. Дефекты функционирования системы НГ в виде отсутствия адекватного 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 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 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) в 39,6% случаев (Рисунок 3).

При проведении стандартной этиопатогенетической терапии (антибактериальная терапия, противовоспалительная терапия, противогрибковая терапия, витаминотерапия, местная терапия антисептическими препаратами) в ГИ ТТб выявлено отсутствие позитивного влияния проводимого лечения на восстановление показателей ИС. Уровни Т-л, Т-х, В-л не отличались от значений ГИ до лечения ($p_{1-3}>0,05$) и были ниже, чем в ГС ($p_{1-3}<0,05$). Также не было выявлено восстановления уровней сывороточных IgG, IgM, IgA (Рисунок 2).

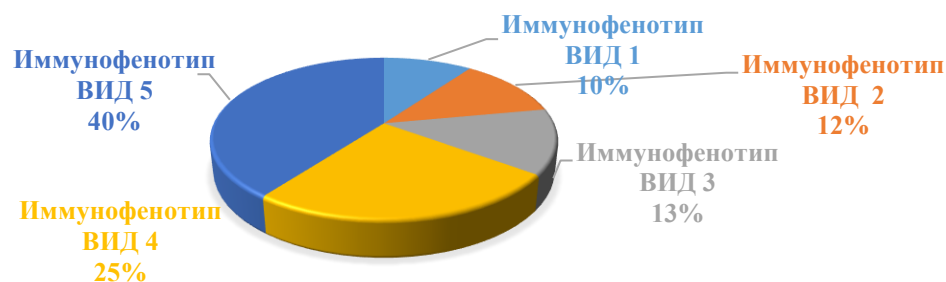


Рисунок 3—Частота встречаемости патологических лабораторных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита у женщин с нпрХИВЗГТ

Применение традиционной терапии не способствовало коррекции выявленных дисфункций эффекторных функций НГ (Рисунок 2) и субпопуляций $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+H\Gamma$, $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+H\Gamma$ и $CD16^+CD62L^+CD63^+H\Gamma$, $CD16^+CD62L^+CD63^+H\Gamma$ показатели которых не отличались от значений ГИ до лечения ($p>0,05$). Плотность экспрессии рецепторов в исследуемых субпопуляциях значимо не отличались от показателей до лечения (Таблица 3,4).

После проведения стандартного лечения концентрация $TNF-\alpha$ –в ГИ ТТа снижалась, достигая значений уровня ГС ($p>0,05$). Уровень IL-8 был снижен в 2,3 раза относительно ГС ($p<0,05$). Отмечалась тенденция повышения IL-18 относительно ГИ ТТа и ГС. IL-6 оставался в пределах значений до лечения ($p>0,05$), а уровень IL-1 β увеличивался в 1,6 раза по отношению к ГИ до лечения ($p<0,05$) (Таблица 5).

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 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 ИФН α /ИФН γ в 28,0% случаев, ИФН γ в 14,0% случаев. Полученные данные свидетельствуют о неполноценном восстановлении функции ИС и, как следствие, сохранении признаков иммунокомпрометированности на фоне позитивных клинических эффектов, связанных с купированием основных симптомов обострения нпрХИВЗГТ.

Таблица 5. – Уровни цитокинов и интерферонов у иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ на фоне традиционной терапии и комплексного лечения с включением гексапептида (Ме (Q1; Q3))

	ГС, n=20	ГИ ТТа,n=22	ГИ ТТ+ИТа,n=90	ГИ ТТб,n=22	ГИ 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)
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($p < 0,05$)

Нами была предложена программа лечения иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпрХИВЗГТ, которая включала комплексное лечение с включением фармпрепарата, основной действующей субстанцией которого является ГП (Рисунок 4).

- А/б терапия группы цефалоспоринов 3-го поколения (Цефтриаксон) 250 мг внутримышечно 1 раз в сутки 14 дней;
- А/б терапия макролидов (Кларитромицин) 500 мг 2 раза в сутки 14 дней;
- Метронидазол 500 мг 1 раз в сутки 5 дней;
- Противогрибковая терапия - Флуконазол 150 мг на 1-6-9-й день лечения;
- Витамины группы В (Тиамин 50 мг, Пиридоксин 10 мг) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 14 дней;
- Местная противовоспалительная терапия включала применение суппозиторий (Хлоргексидин) в течение 14 дней;



Гексапептид
45 мкг/мл 1 мл
внутримышечно
1 раз в сутки
10 дней
(курсовая доза
450 мкг)

Рисунок 4 – Таргетная иммуномодулирующая терапия в программе комплексного лечения иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ

На фоне комплексного лечения наблюдалось восстановление количества Т- л, Т-х, В-л, снижение ЕКК до показателей ГС ($p_{1-4} > 0,05$). При этом уровни IgM и IgG оставались повышенными относительно ГС ($p < 0,05$), а IgA не отличался от уровня ГС и женщин,

получающих стандартную терапию (Рисунок.2). Показано восстановление процессов фагоцитоза и, что особенно важно, процессов киллинговой активности (%П, ИП) до показателей ГС ($p > 0,05$). Выявлены позитивные изменения в субпопуляционном составе НГ: увеличение доли мажорной и снижении минорной субпопуляции НГ и до уровня ГС ($p > 0,05$).

Увеличение плотности экспрессии CD16 в 1,2 раза и CD11b в 1,7 раз относительно показателей в период обострения нпрХИВЗГТ ($p < 0,05$). до показателей ГС ($p_{1,2} > 0,05$) (Таблица 3). Положительные количественные и фенотипические изменения отмечены для субпопуляций НГ $CD16^+CD62L^+CD63^-$ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$ (Таблица 4). На фоне комплексного лечения с включением фГП в ТТ+ИТб в 50% случаев ($n=35$) отмечалось повышение концентрации $IFN\alpha$ относительно ГИ до лечения и ГС ($p < 0,05$). Также в 50% случаев ($n=35$) отмечалось увеличение $IFN\alpha$ в 2,7 раз в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$), однако относительно ГС уровень $IFN\alpha$ оставался низким. При этом уровень $IFN\gamma$ в ГИ ТТ+ИТб не отличался от показателей до лечения и ГС ($p_{1,2} > 0,05$). Показано в ГИ ТТ+ИТа снижение уровня $IL-1\beta$ в 2,6 раз, $TNF-\alpha$ в 1,8 раз до показателей ГС ($p_{1,2} > 0,05$). Уровень $IL-6$ оставался повышенным в 2 раза по отношению к ГС ($p > 0,05$), а показатели. $IL-8$ и $IL-18$ после проведения иммуномодулирующей терапии фГП регистрировались в пределах ГС ($p_{1,2} > 0,05$). В ГИ ТТ+ИТб отмечалось увеличение концентрации $IL-10$ ($p < 0,05$), и снижение в 3 раза $IL4$ ($p < 0,05$) относительно уровней до лечения, до показателей ГС ($p_{1,2} > 0,05$).

Таким образом, после лечения в ГИ ТТ+ИТб было установлено восстановление различных звеньев ИС: с лабораторным иммунофенотипом **ВИД 1** – регрессия дефектов Т-клеточного звена отмечалась в 88,0% случаев; с лабораторным иммунофенотипом **ВИД 2** – восстановление эффекторных функций НГ - у 62,0% женщин; с лабораторным иммунофенотипом **ВИД 3** – восстановление Т-клеточного звена – в 72,0% случаев, функционирования НГ - в 68,0% случаев; с лабораторным иммунофенотипом **ВИД 4** – 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 **ВИД 5** – 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.

Восстановление функционирования ИС сопровождалось положительной клинической динамикой. 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 5).

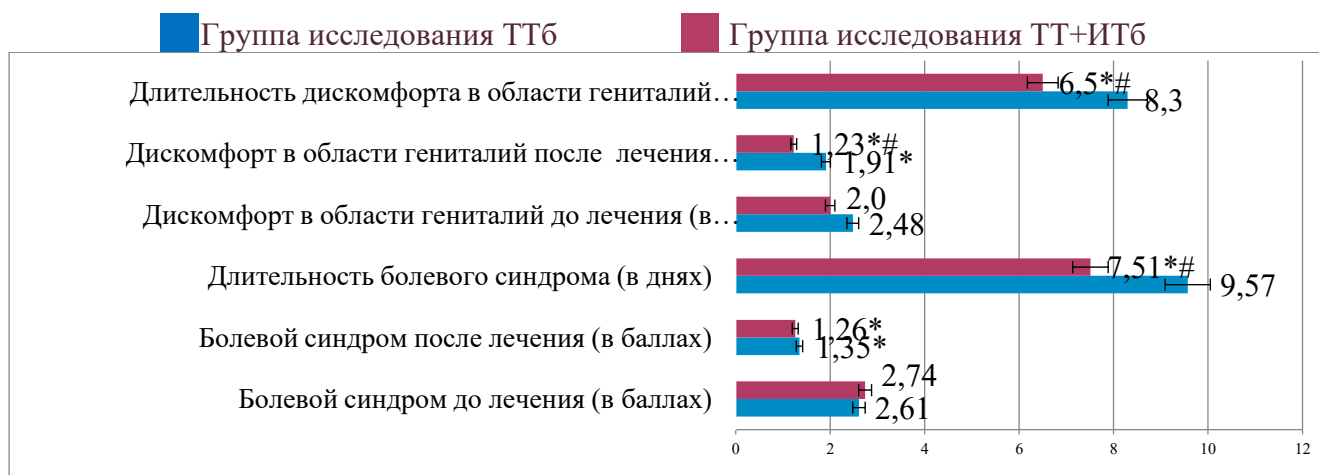


Рисунок 5 – Сравнительная оценка клинической эффективности традиционной терапии и программы комплексного лечения, включающей традиционную терапию и иммунотерапию, у иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ

Примечание: * - достоверность показателей в группе исследования ТТ и в группе исследования ТТ+ИТ до и после лечения, $p < 0,05$; # - достоверность показателей группы исследования ТТб от группы исследования ТТ+ИТб, $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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. На фоне традиционной терапии не произошло восстановления 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. Результаты исследования позволили разработать алгоритм клинико-лабораторной

поддержки выбора таргетной иммуномодулирующей терапии иммунокомпрометированных женщин с нпр ХИВЗГТ (Рисунок 6).

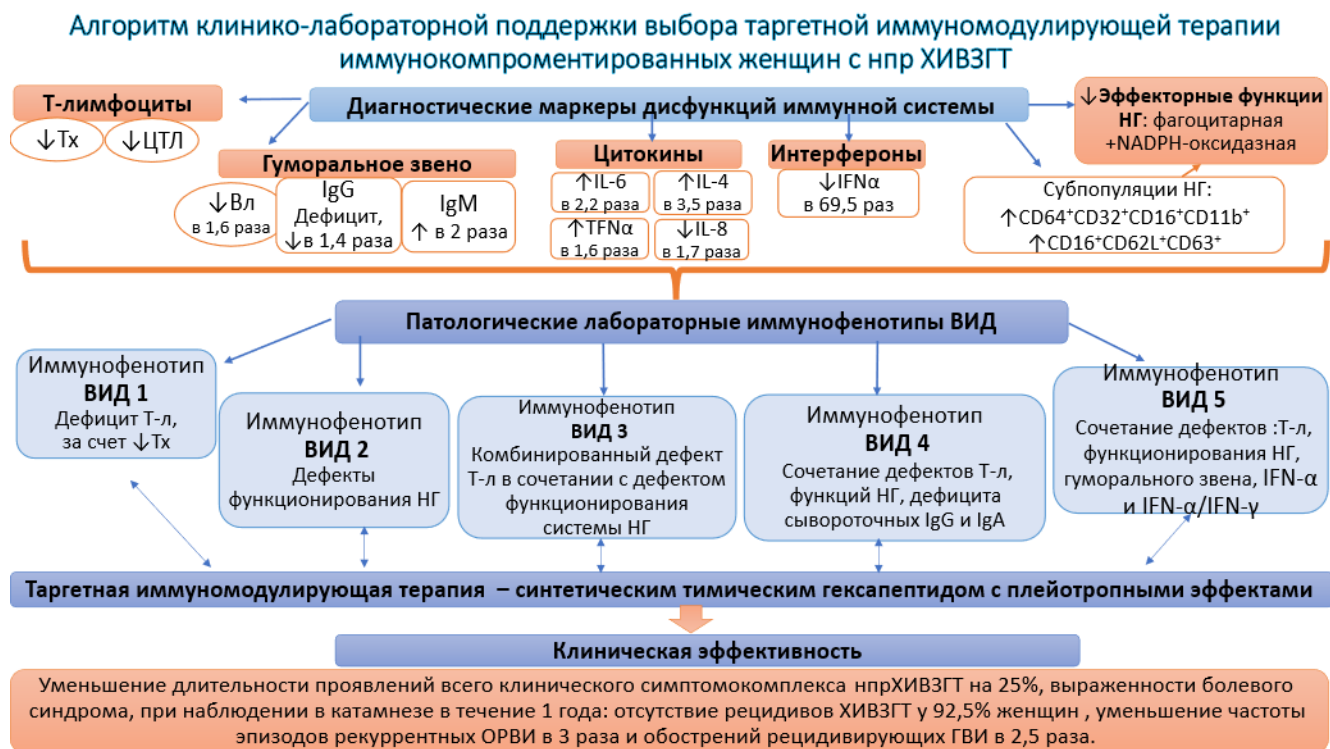


Рисунок 6 – Алгоритм клиничко-лабораторной поддержки выбора таргетной иммуномодулирующей терапии иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ

Перспективы дальнейшей разработки темы

Разработанный метод таргетной иммуномодулирующей терапии является перспективными к применению в клинической практике в качестве алгоритма комплексной клиничко-лабораторной диагностики женщин с хроническими рецидивирующими заболеваниями генитального тракта для своевременного выявления иммунокомпрометированных пациентов и, как следствие, возможность получения персонализированного лечения.

Установленные нами в настоящем исследовании позитивные иммунологические эффекты в отношении всех 5 лабораторных иммунофенотипов ВИД подчеркивают мультивариантность влияний синтетического тимического гексапептида. Несомненный интерес вызывает продолжение клиничко-иммунологических исследований у женщин, имеющих лабораторный иммунофенотип ВИД (3-4-5) для разработки программы моно- или комбинированной иммуномодулирующей терапии.

ВЫВОДЫ

1. Модифицированная программа клиничко-анамнестического тестирования позволила выявить у женщин с нпрХИВЗГТ наличие генитальных (1) и экстрагенитальных (2) критериев иммунокомпрометированности: (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 значимому 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, включенных в международные базы цитирования WoS и Scopus

1. Diagnostically significant changes in subsets CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺, CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ neutrophilic granulocytes of immunocompromised women with chronic infectious and inflammatory diseases of the genital tract of various etiologies/ Kovaleva S.V., Nesterova I.V., Pikturmo S.N. [et al.] // Medical Immunology. – 2023. – Vol. 25, № 3. – P. 855-862. – DOI: 10.15789/1563-0625DSC-2782.
2. Эффективность иммуномодулирующей терапии синтетическим аналогом активного центра гормона тимуса тимопоэтина в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза / Ковалева С.В., Нестерова И.В., Пиктурно С.Н. [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 285-292. DOI: 10.46235/1028-7221-10011-EOI.
3. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулирующего гексапептида, ассоциированная с восстановлением субпопуляций CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ и CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ нейтрофильных гранулоцитов у женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза / Ковалева С.В., Нестерова И.В., Пиктурно С.Н. [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 697-704. DOI: 10.46235/1028-7221-13931-CAI.
4. Плейотропность иммуномодулирующих влияний синтетического тимического гексапептида при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин/ Нестерова И.В., Ковалева С.В., Пиктурно С.Н. [и др.] // Российский иммунологический журнал – 2024. – Т. 27, № 2. – С. 307-316. DOI: 10.46235/1028-7221-16740-POI.

Публикации в изданиях, рекомендованных перечнями РУДН/ВАК

5. Позитивная клинико-иммунологическая эффективность (препарата Имунофан® в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта. /Нестерова И.В., Ковалева С.В., Пиктурно С.Н. [и др.] //Эффективная фармакотерапия. –2023. – Т. 19, № 26. – С.8-14. DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-26-8-14.
6. Позитивное ремоделирование под влиянием синтетического тимического гексапептида негативно трансформированных субпопуляций $CD16^+CD62L^+CD63^-$ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$ нейтрофильных гранулоцитов иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта. / Нестерова И.В., Ковалева С.В., Пиктурно С.Н. [и др.] // Эффективная фармакотерапия. –2024. – Т.20, № 38. – С. 54–60. DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-38-54-60.
7. Таргетная иммуномодулирующая терапия в коррекции различных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита у женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта. / Нестерова И.В., Ковалева С.В., Пиктурно С.Н. [и др.] //Эффективная фармакотерапия. –2025.–Т.21 №13. – С. 14–22. DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-13-14-22.

Публикации в других изданиях

8. Роль интеграционной реабилитации иммунной системы будущих матерей в профилактике рекуррентных респираторных инфекций у их детей/ Нестерова И.В., Ковалева С.В., Пиктурно С.Н. [и др.] // Эффективная фармакотерапия. –2022. –Т. 18, № 44. –С. 8-17. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-44-8-17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

%П – процент переваривания	КМ – коэффициент мобилизации
%ФАН – процент активно фагоцитирующих нейтрофилов	НГ – нейтрофильные гранулоциты
CD – кластер дифференцировки	ПК – периферическая кровь
IFN - интерфероны (interferons)	УПМ – условно-патогенные микроорганизмы
NET – нейтрофильные экстрацеллюлярные сети (neutrophil extracellular traps)	фГП – фармпрепарат, основной действующей субстанцией которого является гексапептид
ВИД – вторичный иммунодефицит	ФИ – фагоцитарный индекс
ГВИ – герпесвирусные инфекции	ФПК – формазан позитивная клетка
ГП – гексапептид	ФЧ – фагоцитарное число
ИВЗ – инфекционно-воспалительные заболевания	нпрХИВЗГТ – нетипично протекающие хронические инфекционно-воспалительные заболевания генитального тракта
ИП – индекс переваривания	
ИС – иммунная система	

Пиктурно С.Н.

«Таргетная иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта»

В исследовании продемонстрирована позитивная клинико-иммунологическая эффективность метода таргетной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ при сравнении с традиционной терапией в условиях реальной клинической практики. Полученные данные обосновывают необходимость включения гексапептида в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с нпрХИВЗГТ. На основе полученных результатов исследований выделены патологические лабораторные иммунофенотипы ВИД (1-5), что способствует персонифицированному подходу к выбору таргетной иммуномодулирующей терапии.

Pikturno S.N.

"Targeted immunomodulatory therapy in the complex treatment of immunocompromised women with chronic recurrent infectious and inflammatory diseases of the genital tract"

The study demonstrated the positive clinical and immunological efficacy of targeted immunomodulatory therapy in the complex treatment of immunocompromised women with PID compared to traditional therapy in real clinical practice. The obtained data substantiate the need to include hexapeptide in the complex treatment of immunocompromised women with PID. Based on the research results, pathological laboratory immunophenotypes of SID(1-5) have been identified, which facilitates a personalized approach to the selection of targeted immunomodulatory therapy.

Подписано в печать 14.10.2025 г. Формат 60x84/16

Усл. Печ.л.1,5. Тираж 120 экз. Заказ 1005

Российский университет дружбы народов (РУДН)

Типография РУДН

115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе д.3.

Тел.: 8 (945) 955-08-74. E-mail: publishing@rudn.ru