

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.¹, Нестерова И.В.^{1, 2}, Пиктурно С.Н.¹,
Чудилова Г.А.¹, Ломтатидзе Л.В.¹, Тетерин Ю.В.¹, Пирогова А.И.¹,
Просолупова Н.С.¹, Чулкова А.М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Краснодар, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Резюме. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ХВЗОМТ) у женщин одна из основных и недостаточно изученных проблем в гинекологии во всем мире с неблагоприятными медицинскими и социально-экономическими последствиями, что обосновывает необходимость дальнейшего изучения иммунопатогенеза и разработки новых подходов к лечению. Цель — разработать новые иммунотерапевтические подходы к коррекции комбинированных нарушений функционирования иммунной системы иммунокомпрометированных женщин с ХВЗОМТ и оценить их клинико-иммунологическую эффективность.

Проведено клинико-анамнестическое и иммунологическое обследование 55 женщин 20-40 лет: 35 женщин — в период обострения вялотекущих или рецидивирующих ХВЗОМТ, резистентных к традиционной терапии, до начала (группа исследования 1 — ГИ-1) и после (группа исследования 2 — ГИ-2) комплексного лечения; 20 здоровых женщин (группа сравнения). Оценены содержания Т- и В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК) (CYTOMICS FC500, США), фагоцитарная и микробицидная функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в ГИ-1 и ГИ-2 до и через 2-3 дня после

Адрес для переписки:

Ковалева Светлана Валентиновна
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
350912, Россия, г. Краснодар, ул. Ярославского, 99, кв. 12.
Тел.: 8 (918) 989-11-76,
E-mail: 3483335@mail.ru

Address for correspondence:

Svetlana V. Kovaleva
Kuban State Medical University
99 Yaroslavsky St, Apt 12
Krasnodar
350912 Russian Federation
Phone: +7 (918) 989-11-76,
E-mail: 3483335@mail.ru

Образец цитирования:

С.В. Ковалева, И.В. Нестерова, С.Н. Пиктурно,
Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, Ю.В. Тетерин,
А.И. Пирогова, Н.С. Просолупова, А.М. Чулкова
«Эффективность иммуномодулирующей терапии
синтетическим аналогом активного центра гормона
тимуса тимопоэтина в комплексном лечении
иммунокомпрометированных женщин с хроническими
инфекционно-воспалительными заболеваниями органов
малого таза» // Российский иммунологический журнал,
2023. Т. 26, № 3. С. 287-294.
doi: 10.46235/1028-7221-10011-EOI

© Ковалева С.В. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.V. Kovaleva, I.V. Nesterova, S.N. Pikturno,
G.A. Chudilova, L.V. Lomtadidze, Yu.V. Teterin, A.I. Pirogova,
N.S. Prosolupova, A.M. Chulkova “Effectiveness
of immunomodulatory therapy with a synthetic analogue
of the active center of thymopoietin in the complex treatment
of immunocompromised women with chronic infectious and
inflammatory diseases of the pelvic organs”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023,
Vol. 26, no. 3, pp. 287-294.
doi: 10.46235/1028-7221-10011-EOI

© Kovaleva S.V. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-10011-EOI

проведения комплексного лечения с включением иммунотерапии препаратом на основе гексапептида (ГП) в дозе 45 мкг/мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней.

В ГИ-1 до лечения выявлено снижение Т CD3⁺CD19⁻ и В CD3⁻CD19⁺ лимфоцитов на фоне не меняющихся значений общего количества лейкоцитов и лимфоцитов. При явном снижении клеточных механизмов адаптивного иммунитета отмечено увеличение в 2 раза содержания ЕКК CD3⁻CD16⁺CD56⁺. Выявлены дефекты функционирования системы НГ дефицит «активно фагоцитирующих» НГ, снижение их переваривающей функции, NADPH-оксидазной активности – отсутствие ответа как на воспаление и на дополнительную индукцию антигеном. После лечения в ГИ-2 наблюдается восстановление содержания Т CD3⁺CD19⁻ и В CD3⁻CD19⁺ лимфоцитов, ЕКК CD3⁻CD16⁺CD56⁺, усиление эффекторных функций НГ – процессов захвата и киллинговой способности за счет активации NADPH-оксидазы и нормализации микробицидных резервных возможностей НГ. Положительный клинический эффект: уменьшение клинических проявлений в острый период, отсутствие обострений ХВЗОМТ в катамнезе 6 месяцев в 85,6% случаев. Возникшие обострения ХВЗОМТ связаны медицинскими манипуляциями (5,7%) и вследствие незащищенных половых контактов (5,7%).

Разработанный иммунопатогенетически обоснованный подход к коррекции комбинированных нарушений функционирования иммунной системы иммунокомпromетированных женщин с ХВЗОМТ демонстрирует позитивный клиничко-иммунологический эффект.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания органов малого таза, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, иммунокомпromетированность, иммунотерапия, гексапептид

EFFECTIVENESS OF IMMUNOMODULATORY THERAPY WITH A SYNTHETIC ANALOGUE OF THE ACTIVE CENTER OF THYMOPOIETIN IN THE COMPLEX TREATMENT OF IMMUNOCOMPROMISED WOMEN WITH CHRONIC INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE PELVIC ORGANS

Kovaleva S.V.^a, Nesterova I.V.^{a, b}, Pikturno S.N.^a, Chudilova G.A.^a, Lomtadze L.V.^a, Teterin Yu.V.^a, Pirogova A.I.^a, Prosolupova N.S.^a, Chulkova A.M.^a

^a Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

^b P. Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (pelvic inflammatory disease, PID) in women is among the main understudied problems in gynecology worldwide with adverse medical and socio-economic consequences, thus justifying the need for further study of immunopathogenesis and development of new approaches to treatment. Our objective was to develop new immunotherapeutic approaches to correction of combined disorders of the immune system functioning in immunocompromised women with PID and to evaluate their clinical and immunological efficacy.

55 women aged 20-40 years were examined, i.e., 35 patients with exacerbation of sluggish or recurrent PID, resistant to conventional therapy. Testiung was performed before complex treatment (study group 1 – GI-1) and after the course (study group 2 – GI-2). Contents of T and B lymphocytes, natural killer cells (NK) (CYTOMICS FC500, USA), phagocytic and microbicidal functions of neutrophilic granulocytes (NG) were assessed in SG-1 and SG-2 before and 2-3 days after complex treatment with addition of an immunotherapeutic drug based on hexapeptide (HP) at a daily dose of 45 mg/ml intramuscularly for 10 days.

In patients from SG-1, a decrease in T cells (CD3⁺CD19⁻) and B cells (CD3⁻CD19⁺), a 2-fold increase in the content of NK CD3⁻CD16⁺CD56⁺ was found, along with altered functioning of NG (deficiency of actively phagocytizing NG, a decrease in their digestive function and NADPH-oxidase activity). In SG-2 patients, the treatment was followed by restoration of the T (CD3⁺CD19⁻) and B cells (CD3⁻CD19⁺), NK cells (CD3⁻CD16⁺CD56⁺), like as an increase in effector functions, i.e., microbial capture by NG and their killing ability due to activation of NADPH oxidases and normalization of microbicidal reserve capacity in the NG cell population. Positive clinical effect included reduction of clinical symptoms in acute period, absence of PID

exacerbations over follow-up for 6 months (85.6% of cases). Occasional exacerbations of PID were associated with medical manipulations (5.7%) and unprotected sexual contacts (5.7%).

The immunopathogenetically proven approach to correction of combined functional impairment of immune system in the women with PID shows a positive clinical and immunological effect.

Keywords: pelvic organs, chronic inflammatory diseases, innate immunity, adaptive immunity, immunocompromised, immunotherapy, hexapeptide

Введение

В настоящее время, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, проблема хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ) по-прежнему остается одной из ведущих в структуре гинекологических заболеваний. Количество женщин с хроническими вялотекущими формами воспалительных процессов генитального тракта в амбулаторной практике достигает до 60–65% и до 30% в стационарах, при этом отсутствует тенденция к снижению [8]. ХВЗОМТ представляют собой социальную и экономическую проблему, вследствие возникновения в молодом репродуктивном возрасте, и характеризуются высокой частотой рецидивирования, вялотекущим и затяжным течением воспалительного процесса, полимикробной этиологией, что существенно ухудшает прогноз реализации репродуктивной функции [11].

Значительную роль в формировании ВЗОМТ играют инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), вызванные *Neisseria gonorrhoeae* (25–50%) и *Chlamydia trachomatis* (25–30%), *Mycoplasma genitalium* (7–20%) [4]. В то же время при нарушении иммунокомпетентности стали чаще встречаться ХВЗОМТ (метроэндометриты, сальпингоофориты, вульвовагиниты, цервициты), нарушения микробиоты влагалища (бактериальный вагиноз (БВ)), обусловленные условно-патогенными (оппортунистическими) микроорганизмами, нежели ХВЗОМТ, вызванные абсолютными патогенами. Полимикробная этиология ХВЗОМТ представлена облигатно-анаэробными и факультативно-анаэробными патогенами и их ассоциацией, которые в низких титрах могут присутствовать в составе нормальной микрофлоры влагалища (*Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Clostridium* spp., *Prevotella* spp., *Streptococcus* spp. и т. д.) и вирусами [1, 7, 12].

Определение вида возбудителя при ХВЗОМТ не всегда представляется возможным с использованием стандартных методов диагностики и в 70% случаев этиология заболеваний остается неизвестной. Применение современных методов молекулярной биологии и культивирования позволяет выявить новые виды бактерий, ассоциированных с БВ (грамотрицательные анаэробы *Sneathia (Leptotrichia) sanguinegens*, *Sneathia (Leptotrichia) amnionii*, грамположительные анаэробы *Atopobium vaginae*), которые в 3,5 раза повышают вероятность эндометрита, длительно

сохраняются в генитальном тракте ввиду неэффективности традиционных методов лечения, что приводит к рецидивам ХВЗОМТ и бесплодию [13].

Функционирование иммунной системы (ИС) влияет на течение и исход воспалительного процесса в генитальном тракте. У женщин с ХВЗОМТ отмечается недостаточная эффективность гуморального и клеточного звена иммунитета, снижение активности клеток фагоцитарной системы, цитокиновый дисбаланс [3, 9], что свидетельствует о формировании или усугублении вторичной иммунной недостаточности и определяет характер течения заболевания, а также недостаточную эффективность стандартной терапии с развитием антибиотикорезистентности и преобладанием в качестве возбудителей условно-патогенных микроорганизмов и коинфицирования [2, 6, 14].

Исследованиями показано, что использование иммуностимулирующей терапии в острый период ХВЗОМТ позволяет уменьшить нарушения в иммунной системе и предупредить рецидивирование воспалительного процесса [5, 10]. Позитивный клинико-иммунологический эффект получен при использовании ряда иммуностимулирующих препаратов в комплексном лечении ХВЗОМТ. Так, показано, что при применении азоксимера бромида, аминодигидрофалазиндиона натрия отмечен положительный эффект влияния на клеточное и гуморальное звено иммунитета – увеличение ТСД3⁺ лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (ИРИ), увеличение синтеза IgA и нормализация уровня IgG. Среди лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующими свойствами, особый интерес представляет гексапептид – аргинил-альфа-аспартил-лизил-валлил-тирозил-аргинин (ГП), который является активным центром гормона тимуса тимопоэтина и обладает иммунорегуляторными свойствами, а также способностью вызывать инактивацию свободно-радикальных и перекисных соединений, восстанавливая баланс окислительно-антиокислительных реакций при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

В связи с изложенным уточнение иммунопатогенеза ХВЗОМТ у женщин с клиническими признаками иммунокомпрометированности представляется актуальным и перспективным для разработки персонализированной иммунотерапии, направленной на устранение дисфункций ИС.

Цель исследования – разработать новые иммунотерапевтические подходы к коррекции комбинированных нарушений функционирования им-

мунной системы иммунокомпromетированных женщин с ХВЗОМТ и оценить их клинико-иммунологическую эффективность.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 35 женщин репродуктивного возраста от 20 до 40 лет с ХВЗОМТ в период обострения, поступивших в отделение дневного стационара Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Были сформированы 2 группы исследования: группа исследования 1 (ГИ-1) – до начала комплексного лечения и группа исследования 2 (ГИ-2) – после комплексного лечения. Группу сравнения составили 20 условно здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью контрацепции (установка внутриматочной спирали).

ХВЗОМТ у женщин ГИ-1 характеризовались длительным анамнезом (более 5 лет), частыми обострениями (3 и более раз в год) или вялотекущим затяжным течением обострений, отсутствием стойкого клинического эффекта при использовании традиционной системной и местной противовоспалительной терапии. При изучении данных анамнеза выявлены дополнительные критериальные признаки иммунокомпromетированности: в 28,5% выявлялись латентные или рецидивирующие моно- или микстгерпесвирусные инфекции – ГВИ (ВПГ I и II типов инфекции, генитальной и орофациальной локализации с частотой обострений до 5-6 раз в год, папилломавирусная инфекция (кондиломы аногенитальной области), рекуррентные ОРВИ с частотой эпизодов до 7-8 раз год.

У пациенток ГИ-1 использовали традиционные терапевтические подходы (антибактериальная, противогрибковая, противовоспалительная), а также дополнительно применяли иммуномодулирующую терапию, включающую препарат на основе ГП. Схема применения препарата на основе ГП в дозе 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Методом проточной цитофлуориметрии (FC500 Beckman Coulter, США) с соответствующими MkAT Beckman Coulter International S.A. (Франция) проведено иммунофенотипирование Т- и В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁻CD19⁺), естественных киллерных клеток (ЕКК – CD3⁻CD16⁺CD56⁺) периферической крови (ПК), рассчитан иммунорегуляторный индекс (ИРИ – CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺). Тестирование фагоцитарной и микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) осуществлялось с определением количества активно фагоцитирующих *St. aureus* НГ (%ФАН), захвата (фагоцитарное число – ФЧ, фагоцитарный индекс – ФИ), оценкой переваривающей активности (процент переваривания – %П, индекс переваривания – ИП). NADPH-оксидазную ак-

тивность НГ определяли по показателям NBT-теста спонтанного (сп.) и стимулированного (ст.) (*St. aureus*); при этом учитывался % формазан-позитивных клеток (%ФПК), средний цитохимический индекс (СЦИ), по соотношению %ФПКст/%ФПКсп рассчитывался коэффициент мобилизации (КМ). Тестирование иммунной системы проводилось до и через 2-3 дня после проведения лечения с включением иммунотерапии препаратом на основе ГП. Статистическую обработку данных осуществляли в компьютерных программах Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010. Использовали непараметрические статистические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) – Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Статистически значимые различия определяли при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе показателей клеточного иммунитета показано, что у женщин с ХВЗОМТ ГИ-1 обострение воспалительного процесса сопровождается значимым снижением TCD3⁺CD19⁻ лимфоцитов до 69,8 (63,8-72,0)% против 76,1 (73,4-78,1)% в группе сравнения (p < 0,05) на фоне не меняющихся значений общего количества лейкоцитов и лимфоцитов. Выявлено параллельное снижение содержания TCD3⁺CD4⁺ хелперов и ЦТЛ CD3⁺CD8⁺ (p_{1,2} > 0,05) (табл. 1). Данные изменения свидетельствуют о дефекте Т-клеточного иммунитета и отсутствии адекватного ответа на клинически выраженный воспалительный процесс.

Также особенностью ГИ-1 является снижение в 1,6 раза содержания BCD3⁻CD19⁺ лимфоцитов 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 иммунитета (табл. 1).

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) (табл. 1). Вероятно, увеличение ЕКК связано с ответом на наличие у женщин с ХВЗОМТ других критериев иммунокомпromетированности в виде рекуррентных ОРВИ, ГВИ, ВПЧ-инфекции.

Помимо этого выявлены дефекты функционирования системы НГ 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). Нарушение NADPH-оксидазной активности связано с отсутствием ответа как на воспалительный про-

цесс в спонтанном NBT-тесте, так и на дополнительную индукцию *St. aureus* в стимулированном NBT-тесте (табл. 2).

Выявленная дисрегуляция иммунной системы, обусловленная комбинированным дефектным функционированием Т- и В-клеточного иммунитета и системы НГ, способствует поддержанию воспалительного процесса и диктует необходимость ее коррекции.

Включение в комплексное лечение препарата на основе ГП позволило добиться позитивных иммуномодулирующих эффектов. Так, после курса лечения наблюдается повышение до значений группы сравнения как содержания TCD3⁺CD19⁻ лимфоцитов, так и VCD3⁺CD19⁺ лимфоцитов ($p_{1,2} < 0,05$), снижение содержания ЕКК CD3⁺CD16⁺CD56⁺ ($p > 0,05$) (табл. 1).

Также показано усиление фагоцитарной активности НГ, которое проявлялось в повышении количества «активно фагоцитирующих» НГ и, что особенно важно, киллинговой способности НГ. Так, %П составил 47,3 (46,0-52,5)% против 40,6 (39,8-45,0)% в ГИ-1 ($p < 0,05$) и достиг показателя группы сравнения 56,0 (51,0-58,0) ($p > 0,05$). Кроме того, отмечено и увеличение

микробицидной активности каждого НГ – ИП составил 1,7 (1,5-3,0) против 0,8 (0,6-1,0) в ГИ-1 и 1,6 (1,4-2,4) ($p < 0,05$) в группе сравнения ($p > 0,05$). Улучшение переваривающей активности НГ произошло прежде всего за счет активации кислородзависимых микробицидных механизмов (NADPH-оксидаз). При оценке NBT-теста отмечалось повышение %ФПК ($p > 0,05$) СЦИ ($p < 0,05$) как в спонтанном, так и в стимулированном тесте ($p_{1,2} > 0,05$) с сохранением резервного потенциала НГ – КМ 2,0 (1,96-3,2) в ГИ-2 после лечения против 1,34 (1,26-1,56) в ГИ-1 до лечения ($p < 0,05$) (табл. 2).

Выявленные эффекты коррекции дефектного функционирования иммунной системы сопровождались положительной клинической динамикой. В частности, отмечалась регрессия воспалительного процесса при обострении ХВЗОМТ у иммунокомпрометированных женщин в виде уменьшения болевого синдрома, изменения характера и количества выделений из половых путей, субъективных ощущений. Оценка отдаленных результатов показала, что через 6 месяцев лечения в 85,7% случаев обострений ХВЗОМТ не было. Однако в 5,7% случаев возникло обострение

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ХВЗОМТ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ НА ОСНОВЕ ГЕКСАПЕПТИДА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. INDICATORS OF THE CELLULAR LINK OF THE IMMUNE SYSTEM OF IMMUNOCOMPROMISED WOMEN DURING THE EXACERBATION OF PID AGAINST THE BACKGROUND OF TREATMENT WITH A HEXAPEPTIDE-BASED DRUG, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Indicator	Группа сравнения Comparison group	Группа исследования до лечения (ГИ-1) Study group before treatment (SG-1)	Группа исследования после лечения (ГИ-2) Study group after treatment (SG-1)
Lx 10 ⁹ /л WBC, 10 ⁹ /л	6,1 (5,4-6,8)	5,8 (5,40-6,63)	5,3 (4,9-6,4)
ЛФ, % LY, %	30,1 (29,0-32,2)	31,3 (28,9-38,5)	35,7 (32,1-39,9)
ЛФх 10 ⁹ /л LY, 10 ⁹ /л	1,82 (1,56-2,14)	1,82 (1,63-2,22)	1,99 (1,66-2,26)
Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁻ , % T lymphocytes CD3 ⁺ CD19 ⁻ , %	76,1 (73,4-78,1)	69,8 (63,8-72,0)*	74,0 (72,2-76,9)^
Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , % T helpers CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	43,4 (41,4-44,8)	40,9 (35,2-43,7)	42,7 (36,6-44,3)
ЦТЛ CD3 ⁺ CD8 ⁺ , % CTL CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	31,4 (24,8-33,5)	30,1 (28,2-33,3)	30,7 (28,2-35,6)
ИРИ CD4/CD8 IRI CD4/CD8	1,4 (1,2-1,8)	1,3 (1,1-1,5)	1,4 (1,1-1,6)
В-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁺ , % B lymphocytes CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	14,4 (12,3-16,1)	9,1 (6,3-10,4)*	11,1 (10,5-12,4)^
НК CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	10,7 (9,8-12,5)	19,4 (15,6-23,0)*	13,5 (9,6-18,8)

Примечание. * – достоверность различий показателей от значений группы сравнения, $p < 0,05$; ^ – достоверность различий показателей по отношению к группе исследования 1, $p < 0,05$.

Note. *, the reliability of differences in indicators from the values of the comparison group, $p < 0.05$; ^, the reliability of differences in indicators in relation to research group 1 $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ФАГОЦИТАРНОЙ И НАДРН-ОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ХВЗОМТ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ НА ОСНОВЕ ГЕКСАПЕПТИДА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. INDICATORS OF PHAGOCYTIC AND NADPH-OXIDASE ACTIVITY OF IMMUNOCOMPROMISED WOMEN DURING THE PERIOD OF EXACERBATION OF PID AGAINST THE BACKGROUND OF TREATMENT WITH A HEXAPEPTIDE-BASED DRUG, ME (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Indicator	Группа сравнения Comparison group	Группа исследования до лечения (ГИ-1) Study group before treatment (SG-1)	Группа исследования после лечения (ГИ-2) Study group after treatment (SG-2)
НГ, % NG, %	57,0 (53,0-60,6)	54,6 (52,3-56,2)	55,7 (46,7-58,2)
ФАН, % %PhAN	61,0 (60,0-63,0)	54,0 (47,5-56,5)*	60,0 (57,0-63,8)^
ФЧ PhI	2,8 (2,8-3,0)	2,14 (1,875-2,350)	2,55 (2,22-2,71)
ФИ PhI	1,7 (1,7-1,8)	1,42 (1,22-1,65)	1,465 (1,27-1,74)
%П %D	56,0 (51,0-58,0)	40,6 (39,8-45,0)*	47,3 (46,0-52,5)^
ИП DI	1,6 (1,4-2,4)	0,8 (0,6-1,0)*	1,7 (1,5-3,0)^
НВТ-тест NBT-test			
СЦИ спонтанный MCI spontaneous	0,17 (0,12-0,27)	0,12 (0,07-0,17)	0,19 (0,10-0,33)**
%ФПК спонтанный %FPC spontaneous	3,5 (2,00-6,75)	2,8 (2,0-5,0)	3 (2,75-4,00)
СЦИ стимулированный MCI stimulated	0,39 (0,32-0,42)	0,19 (0,10-0,32)	0,36 (0,14-0,73)
%ФПК стимулированный %FPC stimulated	8,5 (4,00-10,75)	5,5 (3,00-8,75)	9,0 (4,0-16,0)
КМ MC	2,14 (1,25-3,00)	1,34 (1,26-1,56)	2 (1,96-3,20)^

Примечание. См примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ХВЗОМТ вследствие медицинских манипуляций (биопсия шейки матки, ЭКО с предшествующим введением глюкокортикостероидов) – 5,7% случаев вследствие незащищенных половых контактов. Кроме того, в 100% случаев как во время лечения препаратом на основе ГП, так и в более поздние сроки после лечения побочных эффектов иммунотерапии не зарегистрировано.

Заключение

Проведенные исследования позволили уточнить особенности иммунопатогенеза ХВЗОМТ, ассоциированные с дефектным или неадекватным ответом иммунной системы (Т- и В-клеточного иммунитета, эффекторных функций НГ) на воспалительный процесс, вызванный преимущественно условно-патогенными микроорганизмами и их ассоциациями, приобретающими патогенные свойства при развитии иммунокомпрометации.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о целесообразности применения препарата Имунофан®, основной субстанцией которого является ГП, в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с вялотекущими или рецидивирующими ХВЗОМТ, у которых в анамнезе отмечался кратковременный и недостаточный эффект от проведения традиционной терапии. Выявленное иммуномодулирующее влияние препарата на основе ГП способствует устранению дисрегуляции основных противoinфекционных механизмов адаптивного и врожденного иммунитета, что позитивно сказывается на характере и исходе обострения воспалительного процесса, а также уменьшает риск возникновения рецидивов ХВЗОМТ. Успех комплексной терапии с включением препарата на основе ГП также связан с хорошей переносимостью лечения, отсутствием побочных эффектов и осложнений (аллергические реакции, дисбактериоз слизистых уrogenитального тракта и кишечника, иммуносупрессивное действие и др.).

Список литературы / References

1. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин // Акушерство и гинекология, 2017. № 6. С. 151-158. [Dikke G.B. Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the female genital organs. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2017, Vol. 6, pp. 151-158. (In Russ.)]
2. Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Гинекология, 2019. Т. 21, № 3. С. 30-34. [Ziganshin A.M., Mudrov V.A. Optimization of complex therapy of inflammatory diseases of women pelvic organs. *Ginekologiya = Gynecology*, 2019, Vol. 21, no. 3, pp. 30-34. (In Russ.)]
3. Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Филиппов Е.Ф., Ковалева С.В., Крутова В.А., Сторожук А.П. Особенности иммунного статуса женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекционно-воспалительными процессами // Кубанский научный медицинский вестник, 2017. Т. 24, № 6. С. 65-70. [Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtatidze L.V., Filippov E.F., Kovaleva S.V., Krutova V.A., Storozhuk A.P. Features of the immune status of women of reproductive age suffering from genital infectious-inflammatory processes. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2017, Vol. 24, no. 6, pp. 65-70. (In Russ.)]
4. Кузнецова И.В., Рашидов Т.Н. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза // Гинекология, 2016. Т. 18, № 5. С. 26-31. [Kuznetsova I.V., Rashidov T.N. Place of immunomodulators in the treatment of pelvic inflammatory diseases. *Ginekologiya = Gynecology*, 2016, Vol. 18, no. 5, pp. 26-31. (In Russ.)]
5. Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Антибиотикорезистентность – проблема современности поиск возможных решений в терапии ВЗОМТ // Медицинский совет, 2018. № 13. С. 136-140. [Lisitsyna O.I., Khilkevich E.G. Antibiotic resistance – a modern global health problem. The search for possible solutions in treating PID. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2018, Vol. 13, pp. 136-140. (In Russ.)]
6. Нестерова И.В. Таргетная иммунотерапия при вторичных иммунодефицитах с инфекционным синдромом // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13, № 4 (22). С. 1512-1516. [Nesterova I.V. Targeted immunotherapy for secondary immunodeficiency with infectious syndrome *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13, no. 4 (22), pp. 1512-1516. (In Russ.)]
7. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Характеристика микробиоты влагалища при сочетании бактериального вагиноза с патологией влагалища и шейки матки воспалительного генеза // Гинекология, 2017. Т. 19, № 4. С. 15-19. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. Characteristics of the vaginal microbiota with a combination of bacterial vaginosis with the pathology of the vagina and cervix inflammatory genesis *Ginekologiya = Gynecology*, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 15-19. (In Russ.)]
8. Сандакова Е.А., Осипович О.А., Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гинекологическими и экстрагенитальными воспалительными заболеваниями в анамнезе // Медицинский альманах, 2017. № 6 (51). С. 69-72. [Sandakova E.A., Osipovich O.A., Godovalov A.P., Karpunina T.I. The effectiveness of assisted reproductive technologies in women with gynecological and extragenital inflammatory diseases in anamnesis. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*, 2017, no. 6 (51), pp. 69-72. (In Russ.)]
9. Соловьев А.М. Иммуноterapia в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта // Consilium Medicum, 2017, № 19 (6). С. 43-52. [Solovjev A.M. Immunotherapy in combination treatment of bacterial genitourinary tract infections. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*, 2017, no. 19 (6), pp. 43-52. (In Russ.)]
10. Уракова Н.А., Ипатова Т.В. Иммуноterapia как способ повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза // РМЖ. Мать и дитя, 2018. Т. 1, № 2. С. 120-123. [Urakova N.A., Ipatova T.V. Immunotherapy as a way to increase the effectiveness of comprehensive treatment of pelvic inflammatory diseases. *RMZH. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*, 2018, Vol. 1, no. 2, pp. 120-123. (In Russ.)]
11. Хадарцева К.А., Кузибаева Р.К. Роль прегравидарной подготовки в улучшении перинатальных исходов у женщин с воспалительными заболеваниями половых путей // Акушерство и гинекология, 2017. № 26. С. 1934-1937. [Khadartseva K.A., Kuzibaeva R.K. The role of pregravid preparation in improving perinatal outcomes in women with inflammatory diseases of the genital tract. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2017, no. 26, pp. 1934-1937. (In Russ.)]
12. Darville T. Pelvic inflammatory disease due to neisseria gonorrhoeae and chlamydia trachomatis: immune evasion mechanisms and pathogenic disease pathways. *J. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 224, no. 12, Suppl. 2, pp. S39-S46.
13. Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G., Astete S.G., Ferris M.J., Norori J., Bass D.C., Martin D.H., Taylor B.D., Ness R.B. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex. Transm. Infect.*, 2016, Vol. 92, no. 6, pp. 441-446.
14. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2021, Vol. 224, no. 3, pp. 251-257.

Авторы:

Ковалева С.В. — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Нестерова И.В. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар; профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Пиктурно С.Н. — аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Чудилова Г.А. — д.б.н., доцент, заведующая отделом клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Ломатидзе Л.В. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Тетерин Ю.В. — аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Пирогова А.И. — ординатор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Просолупова Н.С. — заведующая консультативно-диагностическим отделением Клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Чулкова А.М. — к.м.н., заведующая дневным стационаром Клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Authors:

Kovaleva S.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Senior Research Associate, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Nesterova I.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar; Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, P. Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

Pikturno S.N., Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Chudilova G.A., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Lomatidze L.V., PhD (Biology), Head, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Teterin Yu.V., Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Pirogova A.I., Resident, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Prosolypova N.S., Head, Consulting and Diagnostic Department of the Clinics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Chulkova A.M., PhD (Medicine), Head, Outpatient Hospital Clinic, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation