



¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

² Российский университет дружбы народов, Москва

³ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи

Позитивная эффективность интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.^{1,2}, С.В. Ковалева, к.м.н.¹, Г.А. Чудилова, д.б.н.¹, Л.В. Ломтатидзе, к.б.н.¹, С.Н. Пиктурно¹, В.А. Крутова, д.м.н., проф.¹, В.В. Малиновская, д.б.н., проф.³

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesterova1@yandex.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Позитивная эффективность интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 20–27.

Введение. Недостаточная эффективность и кратковременность положительного эффекта традиционных методов лечения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (ХИВЗ) генитального тракта являются клинико-диагностическими маркерами нарушений функционирования иммунной системы. Это указывает на необходимость создания новых терапевтических стратегий восстановления иммунной системы с включением интерфероно- и иммунотерапии, которые могут повысить эффективность лечения.

Материал и методы. В исследование были включены 44 женщины с ХИВЗ генитального тракта 20–33 лет, впервые планирующие беременность. Проведены клинические и иммунологические исследования.

Результаты. Выявлена дисрегуляция основных механизмов противoinфекционной иммунной защиты: непропорциональность субпопуляций Т-клеток с преобладанием цитотоксических Т-лимфоцитов, неадекватный ответ гуморального иммунитета на хронический инфекционный процесс, дисбаланс цитокинов, обусловленный преимущественным повышением провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β на фоне дефицита ИФН- γ и увеличением противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-1RA, трансформация фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов (НГ), связанная с дефектами фагоцитарной и бактерицидной активности. Для иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта разработана интеграционная программа прегравидарной реабилитации иммунной системы (ИППРИС), включающая традиционную терапию и комбинированную интерферонотерапию и иммунотерапию: для восстановления системы интерферонов (ИФН) – системное применение рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантами (Виферон) – начальная доза 2 млн МЕ/сут с постепенным снижением дозы каждые 10–14 дней два месяца; для модуляции преобладающих нарушений функций НГ – глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид) 4 мг/сут в течение 10 дней, затем по 2 мг/сут два раза в неделю в течение одного месяца. Продемонстрирована положительная клиническая и иммунологическая эффективность разработанной ИППРИС, превосходящая эффекты традиционной терапии: снижение частоты обострений ХИВЗ генитального тракта, улучшение репродуктивного потенциала – у 77% женщин беременность наступила в более ранние сроки (в течение трех месяцев) после ИППРИС, частота естественного самопроизвольного прерывания беременности снизилась на 29,8% на фоне значительного регресса дисрегуляторных нарушений в иммунной системе.

Заключение. ИППРИС продемонстрировала очень хорошую клиническую и иммунологическую эффективность у женщин с ХИВЗ генитального тракта.

Ключевые слова: хронические инфекционно-воспалительные заболевания генитального тракта, иммунокомпрометированность, прегравидарная подготовка, интерферонотерапия, иммунотерапия



Введение

Проблема хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (ХИВЗ) генитального тракта у женщин сохраняет свою актуальность ввиду их распространенности, возникновения в молодом репродуктивном возрасте, полимикробной этиологии, высокой частоты рецидивирования, вялотекущего и затяжного течения, что приводит к нарушению репродуктивных функций [1–3]. Важная роль в патогенезе ХИВЗ генитального тракта принадлежит иммунной системе (ИС), от полноценности работы которой зависят особенности течения и исход самого заболевания, а также возникновение и благоприятное течение беременности или развитие бесплодия и репродуктивных потерь [4]. Показано, что у женщин с ХИВЗ генитального тракта возникает вторичная иммунная недостаточность, характеризующаяся недостаточной эффективностью гуморального и клеточного иммунитета, снижением активности клеток фагоцитарной системы, цитокиновым дисбалансом [5–8]. У части женщин с ХИВЗ генитального тракта срыв компенсаторных возможностей ИС неизбежно сопровождается развитием иммунокомпрометированности, что ведет к нарушению элиминации и трансформации этиопатогенов, дисбалансу микрофлоры, приводящим к метаболическому нарушению и поддержанию воспалительного процесса в генитальном тракте, что и определяет часто рецидивирующее и/или вялотекущее течение, а также неэффективность стандартной терапии с развитием антибиотикорезистентности и преобладанием в качестве возбудителей условно-патогенных микроорганизмов и ко-инфицирования [9–12]. Кроме того, среди иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта часто формируются гнойно-воспалительные осложнения, что требует хирургического лечения с потерей репродуктивной функции [9, 12].

Недостаточная эффективность и кратковременность действия традиционных методов терапии хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза с применением этиотропных и химиотерапевтических препаратов обусловлены не только возникновением резистентности возбудителей к применяемым антибактериальным и противовирусным препаратам, рядом побочных эффектов проводимой терапии (аллергические реакции, дисбактериоз слизистых урогенитального тракта и кишечника, иммуносупрессивное действие и др.), но и отсутствием позитивного воздействия данной терапии на ИС [13, 14]. Между тем использование иммунотропной терапии при ХИВЗ генитального тракта позволяет существенно стабилизировать и устранить проявления иммунных нарушений как в острый период, так и на этапе реабилитации и в целом предупредить рецидивирование воспалительного процесса [15, 16]. Сохранение же воспалительных реакций при хроническом процессе генитальной сферы в стадии клинической ремиссии во многом определяет дальнейший характер развития заболевания и оказывает большое влияние на процессы гестации [4, 17, 18].

Таким образом, применение только этиотропной терапии не всегда может привести к достижению ожидаемого позитивного эффекта, а для успешной терапии больных с ХИВЗ генитального тракта необходимо комплексное

этиопатогенетическое лечение, включающее иммунотерапию. Все вышеизложенное определяет значимость исследований, посвященных углубленному изучению иммунопатогенеза ХИВЗ генитального тракта у женщин репродуктивного возраста и выявлению дисфункций ИС в стадии клинической ремиссии, что послужит основанием для определения тактики патогенетически обоснованной иммунотерапии на этапе прегравидарной подготовки.

Цель исследования – разработка и оценка клинико-иммунологической эффективности интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы (ИППРИС) иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта, впервые планирующих беременность.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 44 женщины репродуктивного возраста от 20 до 33 лет с ХИВЗ генитального тракта вне периода обострения (первая группа до лечения).

Для оценки клинико-иммунологической эффективности лечения на этапе прегравидарной подготовки пациентки были разделены на клинические группы в соответствии с терапевтической тактикой.

Первая группа ТТ-ИТ – 22 женщины с ХИВЗ генитального тракта, получавшие ИППРИС, включающую традиционную терапию (ТТ) и иммунотерапию (ИТ).

Первая группа ТТ – 22 женщины с ХИВЗ генитального тракта, получавшие прегравидарную ТТ.

Группу сравнения составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью контрацепции (установка внутриматочной спирали).

С помощью метода проточной цитофлуориметрии (FC500, Beckman Coulter, США) с соответствующими моноклональными антителами (Beckman Coulter International S.A., Франция) проведено иммунофенотипирование Т- и В-лимфоцитов ($CD3^+CD19^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD19^+$), естественных киллерных клеток $CD3^+CD16^+CD56^+$ периферической крови (ПК); рассчитан иммунорегуляторный индекс (ИРИ): $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$; определено относительное количество нейтрофильных гранулоцитов (НГ) ПК, одномерно несущих мембранные $CD16$, $CD32$, $CD11b$, с оценкой плотности экспрессии изучаемых рецепторов (MFI). Фагоцитарную и микробицидную функции НГ тестировали с помощью определения количества активно фагоцитирующих *Staphylococcus aureus* НГ (%ФАН), захвата (фагоцитарное число – ФЧ, фагоцитарный индекс – ФИ), оценки переваривающей активности (процент переваривания – %П, индекс переваривания – ИП). НАДФ-оксидазную активность НГ определяли по показателям NBT-теста спонтанного (сп) и стимулированного (ст) (*St. aureus*); при этом учитывали процент формазан-позитивных клеток (%ФПК), средний цитохимический индекс (СЦИ), по соотношению %ФПКст/%ФПКсп рассчитывали коэффициент мобилизации (КМ). С помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровни сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, цитокинов

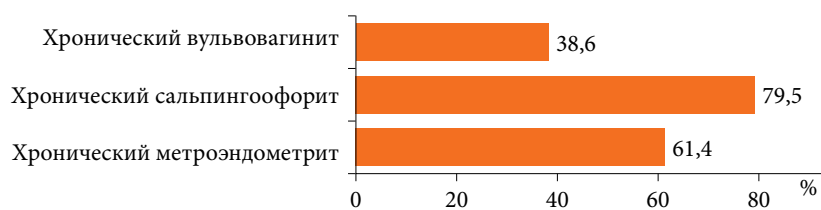
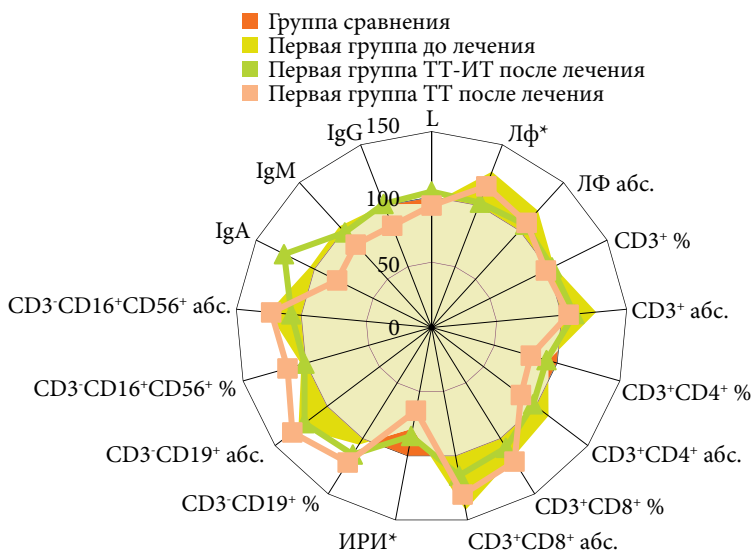
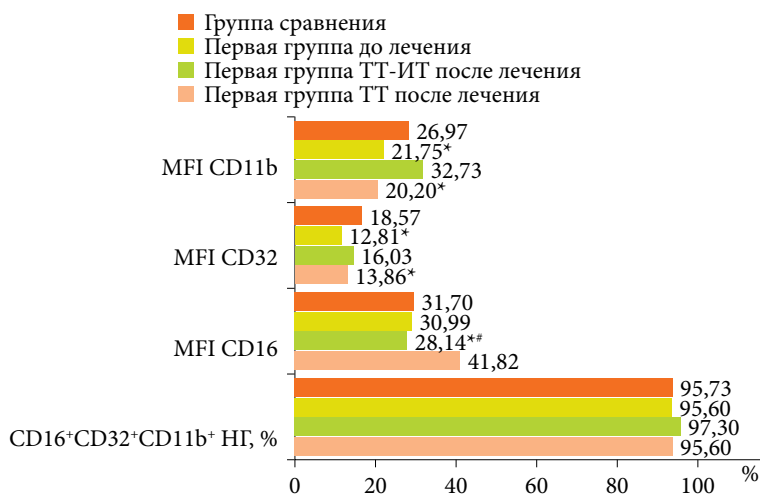


Рис. 1. Структура хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин, впервые планирующих беременность



* Статистически значимые различия первой группы до лечения по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Рис. 2. Эффекты интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы на клеточный и гуморальный иммунитет женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта (в процентах от группы сравнения)



* Статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$);

статистически значимые различия между первой группой ТТ-ИТ и первой группой ТТ после лечения ($p < 0,05$).

Рис. 3. Ремоделирование трансформации фенотипа субпопуляции CD16+CD32+CD11b+ НГ на фоне прегравидарной реабилитации при генитальной патологии у женщин репродуктивного возраста

интерлейкина (ИЛ) 10, ИЛ-1RA, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 β , интерферона γ (ИФН- γ) (тест-системы ООО «Вектор-Бест», Новосибирск). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Exel 2016 и StatPlus 2010. Использовали непараметрические статистические критерии Вилкоксона и Манна – Уитни. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) – Ме (Q1; Q3). Статистически значимые различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В структуре ХИВЗ генитального тракта у женщин (первая группа до лечения) по частоте встречаемости преобладал хронический сальпингоофорит – у 35 (79,5%) женщин, на втором месте стоял хронический метроэндометрит – у 27 (61,4%) женщин, и реже был представлен хронический вульвовагинит – у 17 (38,6%) женщин (рис. 1). Необходимо отметить, что хронический вульвовагинит изолированно не встречался в данной группе пациенток, а только в сочетании с хроническим сальпингоофоритом и хроническим метроэндометритом. Клинически ХИВЗ генитального тракта характеризовались возникновением частых обострений и/или вялотекущим течением, что свидетельствует о недостаточном эффекте проводимых лечебных мероприятий (рис. 1).

В исследование были включены женщины вне периода обострения ХИВЗ генитального тракта, впервые планирующие беременность, с уже проведенным ранее в рамках прегравидарной подготовки курсом противовоспалительной и антибактериальной терапии.

У женщин с ХИВЗ генитального тракта (первая группа до лечения) нами была выявлена дисрегуляция основных механизмов противоинфекционной иммунной защиты: диспропорциональность субпопуляций Т-клеток с преобладанием цитотоксических CD3+CD8+ лимфоцитов, неадекватность ответа гуморального иммунитета на хронический инфекционный процесс, цитокиновый дисбаланс вследствие преобладающего возрастания провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β на фоне дефицита ИФН- γ и увеличения противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-1RA, негативная трансформация фенотипа НГ, ассоциированная с дефектами фагоцитарной и микробической активности (рис. 2–6). Выявленные нарушения функционирования ИС создают предпосылки для поддержания вялотекущего воспалительного процесса в генитальном тракте при кажущемся клиническом улучшении и повышают вероятность частых обострений ХИВЗ под влиянием различных негативных триггерных факторов. Прегравидарная подготовка начиналась не менее чем за три месяца до планируемой беременности. Традиционная терапия состояла из дотации витаминов и микроэлементов (фолаты, йод, полиненасыщенные жирные кислоты, поливитамино-минеральные комплексы), коррекции вагинального микробиоценоза, дисбиотических нарушений слизистой ротоглотки и кишечника. Данные подходы отражены в клиническом протоколе, разработанном Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины [19].

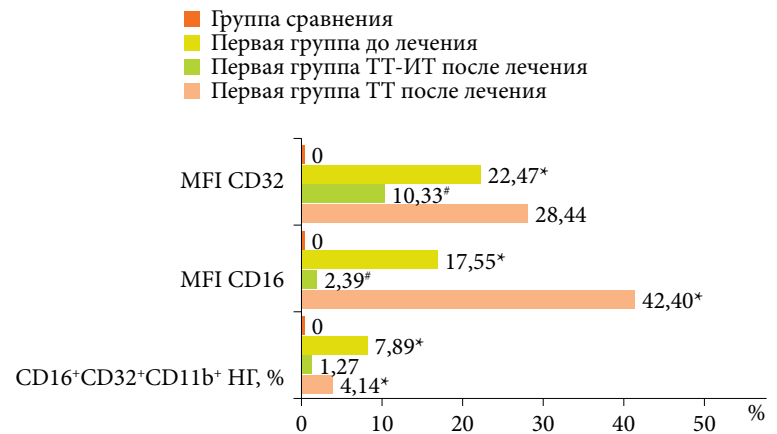


С целью коррекции дефектного функционирования ИС с доминирующими дефектами НГ и системы интерферонов (дефицит ИФН- γ), а также для сохранения репродуктивного потенциала иммунокомпрометированных женщин с хронической генитальной патологией и снижения инфекционного риска, влияющего на возникновение, течение и исход беременности, разработана и проведена ИППРИС женщин с данными патологиями, которая в дополнение к традиционной терапии включала в себя комбинированную интерфероно- и иммунотерапию, в том числе для коррекции ИФН-статуса системную терапию рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ (рИФН- $\alpha 2b$) в сочетании с антиоксидантами (Виферон) со снижением терапевтической дозы «шаг за шагом» каждые 10–14 дней два месяца и для модулирования функций НГ – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП, Ликолипид) – 10-дневный ежедневный курс 4 мг/сут, далее со снижением дозы до 2 мг/сут два дня в неделю в течение четырех недель (таблица).

Положительные эффекты влияния ИППРИС на параметры клеточного и гуморального иммунитета женщин с ХИВ3 генитального тракта (первая группа ТТ-ИТ) более выражены по сравнению с эффектами традиционной терапии (первая группа ТТ). Так, после проведения ИППРИС снизилось до значений группы сравнения ранее повышенное относительное количество лимфоцитов, абсолютное количество $CD3^+$ Т-лимфоцитов, $CD3^+CD4^+$ Т-лимфоцитов, $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов, что положительно сказалось на балансе клеток с хелперной и цитотоксической активностью, ИРИ вырос ($p < 0,05$), но не достиг значений группы сравнения. Содержание $CD3^+CD19^+$ В-лимфоцитов, $CD3^+CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов, незначительно повышенное до лечения по абсолютным значениям, существенно не изменилось после проведенного лечения, оставаясь в пределах значений группы сравнения. Настораживающая до лечения неадекватность ответа гуморального иммунитета на имеющийся хронический воспалительный процесс органов малого таза – отсутствие повышения уровня сывороточных IgA, IgM, IgG – к окончанию лечения сгладилась. Определялось значимое повышение уровня сывороточного IgA как по отношению к началу лечения – в 1,2 раза ($p < 0,05$), так и к группе сравнения – в 1,3 раза ($p < 0,05$), который обеспечивает защиту от проникновения патогенов, в первую очередь через слизистые оболочки. В то же время поддержание IgM, IgG в пределах показателей условно-здоровых женщин в период продолжительной ремиссии ХИВ3 генитального тракта отражает отсутствие напряженности гуморального иммунитета (рис. 2).

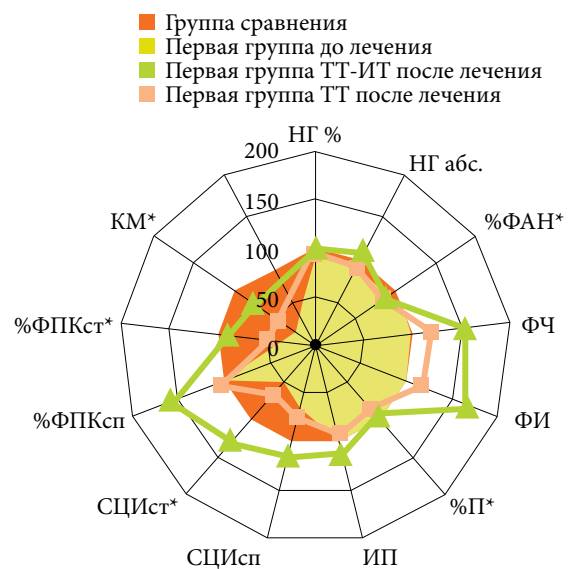
В сравнении с эффектами ИППРИС с включением интерфероно- и иммунотерапии только традиционная терапия не способствовала восстановлению количества $CD3^+CD4^+$ Т-лимфоцитов, и их относительное содержание статистически значимо снижалось после лечения при тенденции к снижению абсолютного содержания. При этом абсолютное количество $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов оставалось повышенным после проведенного лечения ($p < 0,05$). Данные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов усугубили дисбаланс между

$CD3^+CD4^+$ Т-лимфоцитами и $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитами по отношению к показателям до лечения ($p > 0,05$) и привели к еще большему статистически значимому снижению ИРИ по отношению к таковому у условно здоровых женщин ($p < 0,05$). Количество $CD3^+CD19^+$ В-лимфоцитов не менялось как в сравнении с началом лечения, так и с сопоставимой группой, но при этом выявлено снижение IgA в 1,2 раза ($p > 0,05$), что является критерием риска рецидива хронического воспалительного процесса в генитальном тракте (рис. 2).



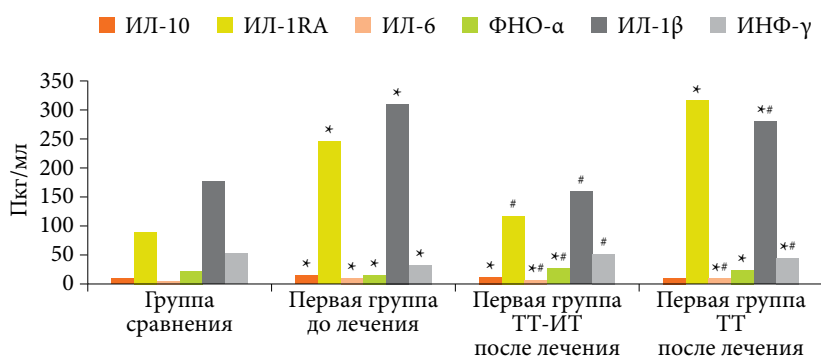
* Статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); # статистически значимые различия между первой группой ТТ-ИТ и первой группой ТТ после лечения ($p < 0,05$).

Рис. 4. Ремоделирование трансформации фенотипа субпопуляции $CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ на фоне прегравидарной реабилитации при генитальной патологии у женщин репродуктивного возраста



* Статистически значимые различия первой группы до лечения по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Рис. 5. Эффекты интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы на фагоцитарную и микробицидную активность нейтрофильных гранулоцитов женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта (в процентах от группы сравнения)



* Статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$);
статистически значимые различия между первой группой TT-ИТ и первой группой TT после лечения ($p < 0,05$).

Рис. 6. Влияние программы прегравидарной иммунотерапии на содержание цитокинов периферической крови при генитальной патологии (вторая группа) у женщин репродуктивного возраста

Исследование функциональной активности НГ показало, что при ХИВЗ генитального тракта у женщин репродуктивного возраста имеют место дисфункции НГ – негативная трансформация фенотипа функционально значимых субпопуляций НГ ($CD16^+CD32^+CD11b^+$ и $CD16^+CD32^+CD11b^-$), ассоциированная с дефектами фагоцитарной и микробицидной активности, что обосновывает целесообразность проведения таргетной иммунотерапии в комплексном лечении.

Показано наличие позитивных иммуностропных эффектов ИППРИС в отношении рецепторной функции НГ иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта (первая группа TT-ИТ). Так, в субпопуляции $CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ ПК наблюдалось увеличение MFI CD32 (в 1,3 раза) и MFI CD11b (в 1,6 раза) до значений группы сравнения и незначительное уменьшение MFI CD16 ($p < 0,05$) (рис. 3). У женщин первой группы TT, не получавших иммунотерапию, на фоне не меняющегося количества $CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ ($p > 0,05$) MFI CD32 и MFI CD11b были ниже значений группы сравнения ($p < 0,05$), тогда как MFI CD16 не отличался от показателя группы сравнения, но был достоверно выше данных первой группы TT-ИТ и группы до лечения (рис. 3).

После курса ИППРИС (первая группа TT-ИТ) обнаружено резкое уменьшение (в 6,8 раза) содержания в ПК патологической субпопуляции $CD16^+CD32^+CD11b^-$ НГ, характеризующейся отсутствием экспрессии CD11b, со снижением

в таковой MFI CD16 (в 7 раз) и MFI CD32 (в 2,2 раза) в сравнении с показателями до лечения (рис. 4). После традиционной прегравидарной терапии (первая группа TT) относительное и абсолютное количество $CD16^+CD32^+CD11b^-$ НГ в ПК уменьшилось, при этом произошло переоснащение поверхностной мембраны клеток: увеличение MFI CD16 (в 2,4 раза) и MFI CD32 (в 1,3 раза) (рис. 4). По нашему мнению, наблюдаемая реаранжировка рецепторов НГ патологической субпопуляции $CD16^+CD32^+CD11b^-$ НГ с усилением экипировки поверхностной мембраны НГ является неблагоприятным фактором.

Одновременно с ремоделированием трансформированного фенотипа НГ результатом проведения ИППРИС у женщин с ХИВЗ генитального тракта (первая группа TT-ИТ) явилось повышение процентного содержания активно фагоцитирующих НГ ($p > 0,05$) с увеличением их поглотительной способности: ФЧ – в 1,3 раза ($p > 0,05$), ФИ – в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения и группой сравнения ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). Киллинговая активность НГ достоверно повысилась, достигнув значений группы сравнения (%П). Выявлено повышение активности кислородзависимых механизмов киллинга (НАДФ-оксидаз) в спонтанном NBT-тесте (СЦИсп, $p > 0,05$; %ФПКсп, $p < 0,05$), а также восстановление активности НАДФ-оксидаз при индукции бактериальным антигеном (СЦИст, %ФПКст) и, соответственно, резервных микробицидных возможностей (КМ). В целом после иммунотерапии в данной группе наблюдалась реставрация дефектного функционирования НГ с достижением баланса между процессами поглощения и микробицидной активности (рис. 5).

Эффект влияния только традиционной терапии без иммунотерапии не способствовал восстановлению нарушенного функционирования НГ. Так, процент активно фагоцитирующих клеток (%ФАН) имел тенденцию к повышению, но оставался ниже значений группы сравнения ($p < 0,05$). Сохранялась повышенная способность НГ к захвату антигена (ФЧ, $p > 0,05$; ФИ, $p > 0,05$). Переваривающая активность незначительно повышалась, но была, как и до лечения, ниже нормы (%П, $p < 0,05$). По-прежнему был нарушен ответ НАДФ-оксидаз на антигенную нагрузку – %ФПКст в 1,6 раза повысился относительно значений до лечения ($p < 0,05$), но не нормализовался ($p < 0,05$), что сопровождалось отсутствием полного восстановления сниженной до лечения способности к активации резервных возможностей – КМ ($p < 0,05$) (рис. 5).

Интеграционная программа прегравидарной реабилитации иммунной системы иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта с включением комбинированной интерфероно- и иммунотерапии

Цель применения препарата	Схема терапии
Коррекция и модуляция ИФН-статуса	Системная терапия рИФН-α2b в сочетании с антиоксидантами (Виферон): 1 млн МЕ одна свеча два раза в день – 10 дней; далее 1 млн МЕ одна свеча два раза в день, три дня в неделю через 48–72 часа – две недели; далее 1 млн МЕ одна свеча один раз в день, три дня в неделю через 48–72 часа – две недели; далее 1 млн МЕ одна свеча два раза в день, два дня в неделю через 72 часа – 2 недели. Курс – два месяца
Направленная коррекция нарушений НГ	ГМДП (Ликопид) 1 мг по две таблетки два раза в день (4 мг/сут) сублингвально за 20–30 минут до еды ежедневно – 10 дней, далее по одной таблетке два раза в день (2 мг/сут) два дня в неделю (понедельник, четверг) – один месяц. Курс – 1,5 месяца



Таким образом, при ХИВЗ генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин в отношении системы НГ предложенная ИППРИС демонстрирует наибольшую эффективность. Так, выявлена позитивная реорганизация мембранной экспрессии трансформированных мажорной субпопуляции $CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ и в значительной степени уменьшение аномальной субпопуляции $CD16^+CD32^+CD11b^-$ НГ с минимизацией ее оснащенности. Одновременно устранился существующий дисбаланс между процессами поглощения и микробицидной активностью НГ и восстановились резервные возможности НГ. Использование только традиционной терапии привело лишь к незначительному уменьшению количества патологической минорной субпопуляции $CD16^+CD32^+CD11b^-$ НГ с увеличением плотности экспрессии поверхностных мембранных рецепторов и отсутствию позитивного ремоделирования мажорной субпопуляции $CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ, что не способствует устранению дисфункции НГ и сопровождается диссоциацией процессов поглощения и переваривания, истощением резервного потенциала НГ к реализации микробицидной активности кислородзависимых механизмов.

Наблюдаемый дисбаланс в цитокиновом статусе иммунокомпрометированных женщин репродуктивного возраста с ХИВЗ генитального тракта создает неблагоприятный фон для инициации и дальнейшего развития беременности и обуславливает целесообразность прегравидарной иммунотерапии.

Проведение ИППРИС с включением интерфероно- и иммунотерапии свидетельствует о выраженных позитивных эффектах влияния на цитокиновый профиль при ХИВЗ генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин (рис. 6).

В первой группе ТТ-ИТ женщин с ХИВЗ генитального тракта после проведенной комплексной традиционной терапии и иммунотерапии выявлено существенное снижение ИЛ-6 и ИЛ-1 β – в 2,6 раза ($p < 0,05$) и 1,9 раза ($p < 0,05$) соответственно, при этом только ИЛ-1 β достиг показателей условно-здоровых женщин. Уровень ФНО- α увеличился в 2,1 раза ($p < 0,05$), незначительно превысив значения группы сравнения. Сниженный до лечения регуляторный цитокин ИФН- γ восстановился до значений группы сравнения. Одновременно наблюдались значимое снижение противовоспалительного цитокина ИЛ-1RA ($p < 0,05$) и тенденция к снижению ИЛ-10 (рис. 6). При традиционном лечении женщин с генитальной инфекционно-воспалительной патологией (первая группа ТТ) уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-1 β имел лишь тенденцию к снижению и оставался выше значений группы сравнения (в 14 раз ИЛ-6 ($p < 0,05$) и в 1,6 раза ИЛ-1 β ($p < 0,05$)) на фоне восстановления сниженного до лечения уровня ФНО- α . Уровень ИФН- γ увеличивался, но не достиг уровня условно-здоровых женщин. Из противовоспалительных цитокинов произошло значимое увеличение ИЛ-1RA по сравнению с началом лечения ($p < 0,05$) и группой сравнения ($p < 0,05$), а уровень ИЛ-10 нормализовался.

Исследованиями показано, что только при включении дополнительно к традиционной терапии интерфероно-

и иммунотерапии имело место снижение повышенного до лечения содержания ИЛ-1 β и, в противовес этому, повышение его рецепторного антагониста (ИЛ-1RA) при ХИВЗ генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин. В отношении других цитокинов было установлено существенное снижение содержания провоспалительного ИЛ-6, а также противовоспалительного ИЛ-10, восстановление уровня ИФН- γ . Между тем традиционная прегравидарная подготовка иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта без использования иммуномодулирующей терапии не позволила устранить дисбаланс в системе сывороточных цитокинов, а по ряду цитокинов отмечалась диагностически неблагоприятная динамика, о чем свидетельствовал и дальнейший рост определяемых цитокинов ИЛ-1RA и ФНО- α и отсутствие восстановления дефицита ИФН- γ . Наряду с этим ИППРИС, проведенная иммунокомпрометированным женщинам с ХИВЗ генитального тракта, способствовала достижению позитивных клинических эффектов. По сравнению с традиционной прегравидарной подготовкой ее сочетание с интерфероно- и иммунотерапией незначительно ($p > 0,05$) увеличило частоту случаев наступившей беременности: первая группа ТТ – 84,2%; первая группа ТТ-ИТ – 86,7%. Однако беременность наступала в более ранние сроки – в течение трех месяцев после проведения ИППРИС у 77% женщин с генитальной патологией (ГП). Тогда как у женщин с ГП, получавших традиционную терапию, частота наступления беременности через три месяца составила 56,3% (рис. 7). ИППРИС в группе пациенток с ХИВЗ репродуктивного тракта способствовала значительному сокращению частоты прерывания беременности (самопроизвольный аборт) при ее наступлении – на 29,8% по сравнению с прегравидарной традиционной терапией, увеличивая тем самым процент успешного родоразрешения – 92,3% (рис. 8).

- Частота наступления беременности в течение трех месяцев после ТТ
- Частота наступления беременности в течение шести месяцев после ТТ
- Частота наступления беременности в течение трех месяцев после ТТ + ИТ
- Частота наступления беременности в течение шести месяцев после ТТ + ИТ

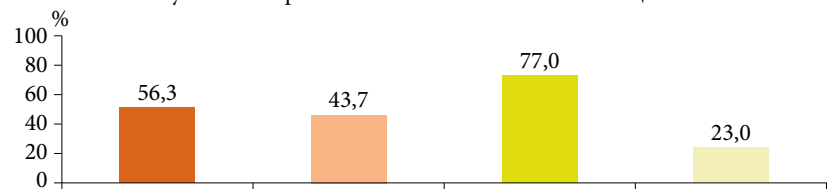


Рис. 7. Сроки наступления беременности у женщин с генитальными инфекционно-воспалительными заболеваниями на фоне прегравидарной подготовки

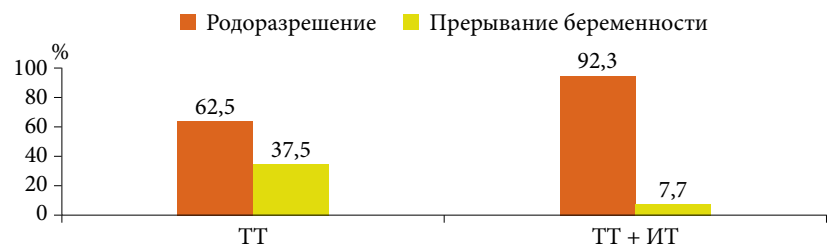


Рис. 8. Частота прерывания беременности и родоразрешения у женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта



Позитивные изменения в ИС при ХИВЗ генитального тракта сопровождались положительными клиническими эффектами в виде нормализации клинического статуса: увеличения длительности «истинной» клинической ремиссии, когда видимый клинический эффект в виде ремиссии ХИВЗ генитального тракта сопровождается восстановлением противоинфекционных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, длительности безрецидивного периода, восстановления репродуктивных функций.

При сравнении результатов проведения прегравидарной подготовки иммунокомпрометированным женщинам с ХИВЗ генитального тракта получены более выраженные позитивные клинико-иммунологические результаты у женщин, которые получали ИППРИС, включающую традиционную терапию и таргетную интерфероно- и иммунотерапию (рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантами и ГМДП).

Заключение

Таким образом, анализ данных современной научной литературы и результатов собственных исследований позволяет сделать заключение о необходимости своевременного выявления женщин с ХИВЗ генитального тракта, имеющих клинико-иммунологические критерии иммунокомпрометированности: часто рецидивирующие и/или вялотекущие обострения ХИВЗ генитального тракта, торпидные к традиционной терапии, дисфункции иммунной системы в виде дисрегуляции основных механизмов противоинфекционной иммунной защиты: диспропорциональность субпопуляций Т-клеток с преобладанием цитотоксических CD3+CD8+-лимфоцитов, неадекватность ответа гуморального иммунитета на хронический инфекционный процесс, цитокиновый дисбаланс за счет

преобладающего возрастания провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β на фоне дефицита ИФН- γ и увеличения противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-1RA, трансформация фенотипа НГ, ассоциированная с дефектами фагоцитарной и микробицидной активности. Проведение разработанной иммунопатогенетически обоснованной ИППРИС с использованием таргетной интерферонотерапии рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантами (Виферон) и иммунотерапией ГМДП (Ликопид) позволило получить позитивные иммунологические эффекты – восстановление баланса Т-клеток с хелперной и цитотоксической активностью, гуморального иммунитета за счет прироста IgA, реставрацию нормального функционирования НГ, ликвидацию цитокинового дисбаланса и нормализацию уровня ИФН- γ , что важно для коррекции выявленных нарушений в ИС и системе ИФН при ХИВЗ генитального тракта и демонстрирует преимущества иммуноориентированной терапии относительно традиционной терапии в прегравидарной подготовке. На фоне регрессии дисрегуляторных нарушений в ИС ИППРИС способствовала сокращению частоты обострений ХИВЗ генитального тракта и улучшению репродуктивного потенциала женщин: беременность наступала в более ранние сроки (в течение трех месяцев) после проведения ИППРИС у 77% женщин, на 29,8% снизилась частота естественного спонтанного прерывания беременности. С учетом полученных клинико-иммунологических эффектов ИППРИС с включением таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии наиболее оптимальное начало ее проведения – не менее чем за три, а при необходимости за шесть и более месяцев до планируемого зачатия с продолжением таргетной интерфероно- и иммунотерапии на фоне мониторинга ИС и до полного восстановления нарушений в ИС. 🌟

Литература

1. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Эффективность иммуномодулятора Галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. РМЖ. 2013; 21 (1): 31–38.
2. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. РМЖ. 2011; 19 (1): 46–50.
3. Tsevat D.G., Wiesenfeld H.C., Parks C., Peipert J.F. Sexually transmitted diseases and infertility. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 216 (1): 1–9.
4. Обухова О.О., Трунов А.Н. Цитокины и местное хроническое воспаление в формировании бесплодия у женщин фертильного возраста. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 6: 83.
5. Соловьев А.М. Иммунотерапия в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта. Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 43–52.
6. Brazdova A., Senchal H., Peltre G., Poncet P. Immune aspects of female infertility. Int. J. Fertil. Steril. 2016; 10 (1): 1–10.
7. Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. и др. Особенности иммунного статуса женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекционно-воспалительными процессами. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 24 (6): 65–70.
8. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., et al. The effectiveness of the combined interferon and immunomodulatory therapy in chronic infectious-inflammatory diseases of the genital tract in women. Allergy, Asthma & Immunophysiology: Innovative Technologies. Filodiritto International Proceedings. 2016: 259–264.
9. Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Гинекология. 2019; 21 (3): 30–34.
10. Кутилин Д.С. Метагеномный анализ для идентификации возбудителей нетипичных инфекций урогенитального тракта. Инфекция и иммунитет. 2021; 11 (6): 1108–1122.



11. Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G., et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex. Transm. Infect.* 2016; 92 (6): 441–446.
12. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 224 (3): 251–257.
13. Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Consilium Medicum.* 2011; 13 (6): 68–73.
14. Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Антибиотикорезистентность – проблема современности поиск возможных решений в терапии ВЗОМТ. *Медицинский совет.* 2018; 13: 136–140.
15. Уракова Н.А., Ипатов Т.В. Иммуноterapia как способ повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018; 1 (2): 120–123.
16. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. *Медицинский совет.* 2016; 4: 130–136.
17. Тапильская Н.И., Шахова М.А. Прегравидарная подготовка супружеской пары с участием обоих партнеров при частых рецидивах бактериального вагиноза. *Лечащий врач.* 2018; 2: 82–87.
18. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Современный взгляд на прегравидарную подготовку у пациенток после перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021; 21 (1): 5–10.
19. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: StatusPraesens, 2016.

Positive Effectiveness of the Integration Program of Pre-gravidar Rehabilitation of the Immune System of Women with Infectious and Inflammatory Diseases of the genital tract

I.V. Nesterova, PhD, Prof.^{1,2}, S.V. Kovaleva, PhD¹, G.A. Chudilova, PhD¹, L.V. Lomtadze, PhD¹, S.N. Pikturno¹, V.A. Krutova, PhD, Prof.¹, V.V. Malinovskaya, PhD, Prof.³

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar

² People's Friendship University of Russia, Moscow

³ National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamalei

Contact person: Irina V. Nesterova, inesterova1@yandex.ru

Introduction. Insufficient effectiveness and short duration of positive efficacy of the traditional therapies of chronic infectious and inflammatory diseases (CIID) of the genital tract (GT) are clinical diagnostic markers of immune system functioning disorders. This indicates the need to create a new therapeutic strategies of rehabilitation of immune system with the inclusion of interferon- and immunotherapy that can improve the effectiveness of treatment.

Material and methods. In the study were included 44 women with CIID of GT, 20–33-year-old, planning pregnancy for the first time. Clinical and immunological investigations were performed.

Results. Dysregulation of the main mechanisms of anti-infectious immune protection was revealed: disproportionality of T-cell subpopulations with a predominance of cytotoxic T-lymphocytes, inadequate response of humoral immunity to the chronic infectious process, cytokine imbalance due with the predominant increase in pro-inflammatory IL6, IL1 β cytokines against the background of IFN γ deficiency and an increase in anti-inflammatory IL10, IL-1RA cytokines, transformation of the phenotype of the subsets of neutrophil granulocytes (NG), associated with defects in phagocytic and microbicidal activities. For immunocompromised women with CIID of the GT the integration program of pregravid rehabilitation of the immune system (IPPRIS) has been developed, including traditional therapy and combined interferon and immunotherapy: to restore the IFN system – systemic use of recombinant IFN α 2b in combination with antioxidants (viferon) – an initial dose of 2 million IU/day with a gradual dose reduction every 10–14 days 2 months; to modulate the prevailing disorders of NG functions – glucosaminylmuramyl dipeptide (lycopid) 4 mg/day for 10 days, then 2 mg/day 2 times a week for 1 month. The positive clinical and immunological efficacy of the developed IPPRIS was demonstrated, exceeding the effects of traditional therapy: a decrease in the frequency of exacerbations of the CIID of the GT, an improvement in reproductive potential – in 77% of women pregnancy occurred earlier (within 3 months) after IPPRIS, the frequency of natural spontaneous termination of pregnancy decreased by 29,8% against the background of significant regression of dysregulatory disorders in the immune system.

Conclusion. The created program of IPPRIS have demonstrated very good clinical and immunological effectiveness in women with CIID of the GT.

Key words: chronic infectious and inflammatory diseases of the genital tract, immunocompromised, pregravidar preparation, interferon therapy, immunotherapy