

**Солтыс
Полина Александровна**

**ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

**Селихова
Марина Сергеевна**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

**Белан
Элеонора Борисовна**

Официальные оппоненты:

Коротких Ирина Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Синчихин Сергей Петрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2020 года в _____ на заседании диссертационного совета Д208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; на сайте www.volgmed.ru, с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru
Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 208.008.10 доктор медицинских наук,
Профессор

Селихова Марина Сергеевна

Актуальность темы исследования.

В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания органов малого таза занимают первое место, лидируя среди причин амбулаторных обращений (60-65 %) и показаний к госпитализации пациенток репродуктивного возраста. [Прилепская В.Н., Сехин С.В. 2015, Радзинский В. Е., 2017; Пенжоян Г.А., Андреева М.Д., 2018; Баранов И.И., Кукарская И.И., 2018; Серов В.Н., Сухих Г.Т. 2019]. При этом, частота ВЗОМТ не имеет тенденции к снижению и за последние годы наблюдается рост ВЗОМТ на 13% [Рыбалка А.Н., 2016, Стрижаков А.Н., 2017г.].

ВЗОМТ наиболее часто диагностируется в возрасте 21-27 лет, а каждый пятый случай выявляется у женщин моложе 19 лет [Нурадилова Д.М. 2015; Кузнецова И.В., Рашидов Т.Н. 2016].

Особая актуальность проблемы воспалительных заболеваний гениталий обусловлена не только их распространенностью, но и крайне негативным влиянием на репродуктивное здоровье молодых женщины, что в условиях сложной демографической ситуации в стране приобретает социально-значимый характер [Тапильская Н.И., Кузнецова И.В. 2014; Тихомиров А.Л., 2014, Калинин С. Ю., 2014, Уткина Е.В., Артымук Н.В. , 2016; Доброхотова Ю.Э., 2016, Глухов Е.Ю., 2017, Радзинский В.Е., 2017; Дудниченко Т.А., 2018].

На современном этапе течение воспалительных заболеваний гениталий имеет стертую атипичную клиническую картину и нередко характеризуются первично хроническим рецидивирующим течением при низкой эффективности медикаментозной терапии [Серов В.И., 2015; Дикке Г.Б. 2015, Савельева Г .М. 2013, Юрасов И.В. 2014, Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al.2016, Краснопольский В.И., 2017].

Степень разработанности темы.

В настоящее время хорошо изученными являются вопросы этиологии воспалительных заболеваний внутренних гениталий, клинические проявления, критерии диагностики, принципы антимикробной терапии [Баранов И.И., Кукарская И.И. и др.2018, Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., 2018, Савичева А.М., 2017, Kitaya K., Takeuchi T., 2018]. Исследования последних лет опровергают существовавшее долгие годы мнение о стерильности полости матки. Исследования видового состава микробиоты матки у клинически здоровых женщин свидетельствуют, что она имеет свою уникальную микрофлору, у большинства представленная полимикробными ассоциациями микроорганизмов [Кебурия с соавт. 2020 г., Einkenkel R.,

Zygmunt M., 2019,]. Очевидно, что развитие воспалительного процесса во многом сопряжено с состоянием иммунной системы макроорганизма [Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. 2018; Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. 2016]. Первой линией защиты организма являются механизмы врожденного иммунитета, представленные семейством TLR, и играющие решающую роль в формировании иммунного ответа [Einenkel R., Zygmunt M., 2019]. В последние годы появляются работы по изучению значимости механизмов врожденного иммунитета в реализации репродуктивной функции женщины [Иванова О.Н., и др. 2014, Лебедева О.П., Кирко Р. 2018, Дикке Г.Б., Остроменский В.В. 2019].

Наименее изученными остаются вопросы прогнозирования течения воспалительного процесса. Прогноз течения ВЗОМТ позволил бы снизить частоту гнойно-деструктивных форм заболеваний, приводящих к нарушению и нередко к полной утрате детородной функции женщины.

Указания на исследования по использованию показателей врожденного иммунитета в сочетании с оценкой эндотоксиновой интоксикации для прогнозирования течения воспалительного процесса у пациентки с ВЗОМТ в настоящее время отсутствуют. Вместе с тем, сочетание именно этих показателей позволит определить индивидуальные риска развития тяжелых форм заболевания и обеспечить персонализированный подход к лечению.

Цель исследования: сохранение репродуктивного потенциала женщин детородного возраста за счет снижения частоты осложненных форм ВЗОМТ путем разработки индивидуальных критериев прогнозирования течения воспалительного процесса с учетом показателей врожденного иммунитета в сочетании с оценкой эндотоксиновой интоксикации.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Оценить значимость ВЗОМТ в структуре гинекологической патологии, частоту осложненных форм ВЗОМТ и их влияние на репродуктивный потенциал женщин по данным гинекологических стационаров Волгоградского региона.
2. Изучить микробиом цервикального канала пациенток с ВЗОМТ при разных формах течения.
3. Изучить показатели врожденного иммунитета у пациенток с ВЗОМТ при разных формах течения.
4. Изучить показатели эндогенной интоксикации пациенток с ВЗОМТ при разных формах течения.

5. Разработать критерии прогнозирования течения ВЗОМТ на основе показателей врожденного иммунитета и эндотоксикоза.
6. Оценить клиническую эффективность разработанного прогностического критерия.

Научная новизна.

Расширены представления о распространенности и значимости ВЗОМТ в структуре гинекологической заболеваемости и нарушении репродуктивной функции у пациенток детородного возраста по данным гинекологических стационаров г. Волгограда.

Впервые изучена динамика показателей врожденного иммунитета в сочетании с концентрацией растворимого липополисахарида в крови у пациенток с ВЗОМТ репродуктивного возраста при развитии острого впервые диагностированного воспалительного процесса, обострении его хронического течения и развитии tuboовариальных образований.

Впервые определена значимость взаимосвязи микробиоты цервикального канала и показателями врожденного иммунитета в реализации и особенностях течения воспалительного процесса.

Впервые разработан персонафицированный подход к прогнозированию течения воспалительного процесса, на основе показателей генетически детерминированного врожденного иммунитета пациентки (sTLR2, sTLR4), степени эндогенной интоксикации и с учетом особенностей микробиоты половых путей.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Расширены представления о микробиоте половых органов женщины с ВЗОМТ при разных вариантах течения заболевания, доказано значимость *Staphylococcus spp.* (96,4%) в развитии гнойно-деструктивных форм воспалительного процесса. Разработан метод прогнозирования течения воспалительного процесса у пациентки с учетом экспрессии показателей врожденного иммунитета (коэффициент соотношения sTLR2 / sTLR4 в интервале 2-3) и концентрации эндотоксина ($4,0 \pm 1,4$ нг/мл) в сыворотке крови.

Снижение гнойно-деструктивных форм ВЗОМТ за счет разработки объективных критериев прогнозирования течения воспалительного процесса, позволяет сохранить репродуктивный потенциал женщин детородного возраста и снизить частоту рецидивов ВЗОМТ в 2,8 раза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Состав микробиоты цервикального канала женщины влияет на особенности течения воспалительного заболевания. Наличие от 3 до 6

микроорганизмов в цервикальном секрете пациентки в 9,2 раза повышает риск развития осложненного течения ВЗОМТ ($\chi^2=21,6$, $p<0,001$; ОШ 9.2 95%ДИ).

2. Уровень эндотоксина в крови сопряжен с особенностями клинического течения воспалительного процесса, при развитии острого воспалительного процесса составляет $0,8\pm 0,5$ нг/мл, при хроническом течение возрастает до $1,25\pm 0,8$ нг/мл, при осложненных форм ВЗОМТ возрастает в 5 раз и достигает $6,9612$ нг/мл ($4,0\pm 1,4$ нг/мл).

3. Развитие воспалительных изменений в органах малого таза при хроническом течении заболевания сопровождается развитием дизрегуляторных расстройств первичного иммунного ответа. Коэффициент соотношения sTLR2/sTLR4 в интервале от 2 до 3 является прогностическим критерием формирования тубоовариальных образований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует п. 3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Степень достоверности. Исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность полученных результатов научного исследования, обоснованность выводов и рекомендаций основываются на достаточном числе наблюдений, использовании высокоинформативных методов обследования и современных методов медицинской статистики. Используются рекомендуемые для научных работ статистические методики и прикладные статистические пакеты программ с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

Апробация результатов. Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на следующих мероприятиях: 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2017 г.); II Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2017 г); 76-й международной научно-практической

конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2018 г.); на Первом Всероссийском медицинском форуме «Consilium Medicum» (Волгоград 24 апреля 2019г.); на Форуме университетской науки Всероссийской конференции «Международные аспекты репродуктивной медицины» (Москва 14 мая, 2019 г.); на XXIV Региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области (Волгоград, 9 декабря, 2019 г.).

Личное участие автора. Диссертантом проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток с ВЗОМТ, клиническое обследование и забор материала для дополнительных методов обследования у пациенток проспективных групп, выполнена статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов. Автором подготовлены к публикациям результаты исследования, а также доложены на конференциях регионального и всероссийского уровней, а также выполнено оформление полученных данных в виде научной работы.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты проведенных исследований были внедрены и используются в работе в ГБУЗ «ВОКБ №1» гинекологическое отделение (г. Волгоград); ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №7», гинекологическое отделение (г. Волгоград), ООО «Лечебно-диагностическая клиника «Гинас» (г. Волгоград). Материалы работы используются в учебном процессе и программах обучения в ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ.

Публикации. Результаты исследования представлены в 11 научных публикациях, из них 2 в журналах, включенных в международную базу цитирования SCOPUS, 4 статьи в рекомендуемых ВАК РФ журналах для опубликования основных результатов научной работы, 1 база данных в ФИПС, рационализаторское предложение №10 от 30.12.2019 года «Клинико-диагностический комплекс для оценки тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза», а также в монографии «ВЗОМТ: современные акценты проблемы» (Волгоград, 2020г.).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 168 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 рисунками, 37 таблицей. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Объем и методы исследования», 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка сокращений и списка литературы. Библиография включает 233 источников, из них 64 – зарубежных и 169 – отечественных.

Методология и методы исследования.

Для достижения поставленной цели было проведено исследование, включавшее ретроспективную часть и клиническое обследование пациенток, находившихся на стационарном лечении в гинекологических стационарах в период 2016 по 2020 годы.

При выполнении ретроспективной части исследования был проведен анализ 1851 история болезни женщин, получавших стационарное лечение с верифицированным диагнозом ВЗОМТ в гинекологических отделениях г. Волгограда с 2010 по 2016 гг. В процессе ретроспективного анализа была определена частота гнойно-деструктивных форм воспалительных заболеваний в структуре ВЗОМТ, объемы оперативных вмешательств при осложненных формах ВЗОМТ, оценена частота рецидивов заболевания. Проспективное исследование выполнялось в два этапа и включало обследование 155 пациенток репродуктивного возраста, которые были госпитализированы в гинекологические отделения г. Волгограда в период с 2017 года по 2020 годы с диагнозом воспалительные заболевания органов малого таза. Перед началом исследования было получено разрешение Регионального Этического комитета.

Критерии включения в исследование: возраст пациентки 18-45 лет; верифицированный диагноз острого, обострения хронического ВЗОМТ; наличие tuboовариальных образований на фоне хронического течения ВЗОМТ; отсутствие острых воспалительных процессов экстрагенитальной локализации; информированное согласие пациентки на участие в проводимом исследовании. **Критерии исключения:** возраст менее 18 лет и старше 45 лет; воспалительный процесс придатков и матки, возникший в послеродовом периоде; наличие экстрагенитальной патологии воспалительного генеза в стадии обострения; доброкачественные и злокачественные опухоли любой локализации; отказ пациентки принимать участие в исследовании.

При объективном исследовании оценивались общее состояние пациентки с измерением АД, пульса, температуры тела, и данные бимануального исследования, в ходе которого оценивались консистенция, размеры, болезненность матки при тракции за шейку матки, область придатков.

При поступлении в стационар всем пациентам в соответствии с приказом №572-р выполнялись общий анализ крови (автоматическое гематологическое оборудование Swelab alfa 3diff, Швеция), биохимическое исследование крови (биохимический анализаторе Vitalab Flexor XL, Нидерланды), степень агрегации тромбоцитов (Chronolog, США),

протромбиновое время, АЧТВ, количество фибриногена в кровотоке (автоматический коагулометр Amelung 4КС, LABiТес, Германия). Кроме того, всем поступившим в стационар пациенткам проводилось определение группы крови и резус фактора, а также анализы крови на RW, ВИЧ, гепатиты (В и С) с помощью Stat Fax 3200 (США).

Для идентификации *патогенных агентов воспалительных заболеваний* органов малого таза проводили микроскопическое исследование мазка из влагалища, бактериологическое исследование цервикального канала. Исследование на *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Human Papillomavirus* (ВПЧ), *Herpes simplex I+II* (ВПГ I+II) проводилось с использованием Rotor-Gene Q (Германия).

С целью оценки состояния врожденного иммунитета и эндогенной интоксикации при различных степенях тяжести воспалительного процесса органов малого таза всем пациенткам дополнительно проводились специальные лабораторные исследования в день верификации диагноза до начала активной противовоспалительной терапии. С-реактивный белок определялся с использованием технологии Nycocard (Норвегия). Для определения в крови ЦИК применяли антигенспецифический метод осаждения ЦИК на основе использования линейного незаряженного полимера полиэтиленгликоля (ПЭГ) в конечной концентрации 3,5 % с последующим фотометрическим определением плотности преципитата при длине волны 450 нм. Количественное определение липополисахарида в сыворотке крови проводилось сэндвич-методом ИФА набора SEB526Ge (Cloud-Clone Corp.США). Определение концентрации TLR – 2 в сыворотке крови проводилось сэндвич-методом ИФА набора SEA663Hu (Cloud-Clone Corp.США), определение концентрации TLR – 4 в сыворотке крови проводилось сэндвич-методом ИФА набора SEA753Hu (Cloud-Clone Corp.США).

Ультразвуковое исследование малого таза проводилось всем обследованным пациенткам на аппарате «Aloka SSD -5500» (Япония) и на аппарате «GE VOLUSON E8» (General Elektrik, США).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Целью первого этапа проспективного исследования (n=117) была разработка прогностических критериев течения воспалительного процесса внутренних половых органов и оценка факторов риска развития гнойно-деструктивных форм с последующим формированием прогностической модели для пациенток с ВЗОМТ. В зависимости от особенностей течения заболевания пациентки были разделены на 3 подгруппы: 1а группу составили 16 пациенток с впервые выявленным эпизодом ВЗОМТ, у 73

женщин было диагностировано обострение хронического воспалительного процесса гениталий (1б группа). 28 пациенток с наличием тубоовариального образования на фоне хронического воспалительного заболевания, были отнесены в 1в группу.

На втором этапе (n=38) было проведено обследование пациенток с ВЗОМТ, тактика ведения которых определялась с учетом выявленных факторов риска возникновения тубоовариальных образований.

Полученные материалы были проанализированы с использованием методов описательной статистики, параметрического и непараметрического анализа в программном пакете STATISTICA 13.3. Накопление и хранение информации произведено в программе Microsoft Excel 2016. В случае распределения совокупности, отличного от нормального, производился расчет медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1;Q3). Для сравнения независимых данных рассчитывался U-критерий Манна-Уитни, для связанных совокупностей - W-критерий Уилкоксона. В случае анализа различий независимых совокупностей данных использовался критерий χ^2 Пирсона. При сравнении относительных показателей также рассчитывались отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) с определением 95% доверительного интервала (95%ДИ).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение.

Ретроспективный анализ 1851 истории болезни женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза показал преобладание сочетанных форм заболевания (сальпингоофорит + эндометрит у 941 пациентки, 50,8%). Сальпингоофорит был диагностирован у 665 (36%), сочетание осложненное течение (тубоовариальные образования) – у 245 (13,2%). Пациентки репродуктивного возраста составили большинство пациенток с ВЗОМТ (1043, 56,3%).

Обострение хронического воспалительного процесса органов малого таза отмечалось у 1288 (69,6%) пациенток, тогда, как впервые возникший эпизод ВЗОМТ отмечен лишь у 563 (30,4%) женщин. Пациентки с воспалительными заболеваниями органов малого таза, которым потребовалось оперативное лечение, составило 269 (14,5%).

Проведенный ретроспективный анализ показал, что в структуре ВЗОМТ преобладают сочетанные формы заболевания с хроническим течением воспалительного процесса и развитием тубоовариальных образований у каждой десятой пациентки (13,2%), госпитализированной с ВЗОМТ.

1 этап проспективного исследования.

Средний возраст пациенток, госпитализированных с воспалительными заболеваниями гениталий, составил в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ $28,1 \pm 5,7$ лет, в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ - $29,3 \pm 5,4$ лет, в группе с осложненным течением ВЗОМТ - $39,2 \pm 3,6$ лет. Во всех группах наибольшее количество пациенток было в возрасте от 24 до 33 лет, что соответствует активному репродуктивному периоду. При анализе социального статуса больных отмечено, что в группах с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ учащиеся (студентки) составили 37,5% и 32,9% соответственно. При изучении данных анамнеза внимание уделяли наличию экстрагенитальной патологии. Статистически значимыми из соматической патологии у пациенток были: ожирение I-II ($\chi^2=9,7$ $p<0,05$; между группами с осложненным течением ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ), заболевания мочевыделительной системы ($\chi^2=12,2$, $p<0,001$; ОШ 6,1 95%ДИ 2,1;18,1 между группами с осложненным течением ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ; ОШ 3,1 95%ДИ 1,0;12,4 между группами с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ), наличие железо-дефицитной анемии ($\chi^2=7,2$ $p<0,05$; между группами с осложненным течением ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ). Нарушение менструального цикла в виде олигоменореи отмечалось у 14 (19,2%) пациенток группы с обострением хронического течения ВЗОМТ и у 11 (39,3%) пациенток группы с осложненным течением ВЗОМТ (ОШ 2,7 95%ДИ 1,0;7,1). Альгодисменорея выявлена у 31 (42,5%) пациентки из группы с обострением хронического течения ВЗОМТ и у 19 (67,8%) пациенток из группы с осложненным течением ВЗОМТ соответственно (ОШ 2,9 95%ДИ 1,1;7,2). Средний возраст полового дебюта составил в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ $18,2 \pm 1,6$ лет, в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ - $17,7 \pm 1,9$ лет, в группе с осложненным течением ВЗОМТ - $15,5 \pm 1,4$ лет. Характеристика репродуктивной функции у женщин обследованных групп свидетельствует о наличии в анамнезе родов чаще у пациенток с обострением хронического течения ВЗОМТ (ОШ 6,9 95%ДИ 2,2;21,8), тогда как наличие искусственных абортов было достоверно высоким у пациенток с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ ($\chi^2 = 3,0$, $p<0,05$; ОШ 2,3 95%ДИ 1,0;6,2; между группами с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ ОШ 3,0 95%ДИ 1,0;11,0). Самопроизвольные аборты были в 2,5 раза чаще при осложненном течении ВЗОМТ (ОШ 2,5 95%ДИ 1,0;6,4 между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением

ВЗОМТ). Особого внимания заслуживает факт наличия диагноза первичного или вторичного бесплодия у 32,5% (n=38) пациенток исследуемых групп. Обращает на себя внимание тот факт, что 31,6% (n=37) пациенток с ВЗОМТ не использовали контрацепцию ($\chi^2 = 4.4$, $p < 0,05$; ОШ 2.6 95%ДИ 1,1;6,8 между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ). Установлена связь с наличием эндометриоза и развитием осложненного течения ВЗОМТ ($\chi^2 = 12.5$, $p < 0,05$; между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ). У 42 пациенток (n=35,9%) в анамнезе были указания на хирургические вмешательства при различной гинекологической патологии. Внутриматочные вмешательства были в анамнезе у 15 (15,4%) обследованных пациенток ($\chi^2=6,5$, $p < 0,05$; ОШ 3,8 95%ДИ 1,3;11,3 между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ).

В 1а группе температура тела составила $38,1 \pm 0,3$ С, что говорит об остром процессе, яркой манифестации воспаления и адекватном ответе иммунной системы на вторжение патогена. В группе с осложненным течением ВЗОМТ, то есть при наличии гнойно-деструктивных форм заболевания, температура нередко была менее 38 С и составила в среднем $37,7 \pm 0,4$ С. У пациенток группы обострения хронического процесса температура тела была субфебрильной – $37,3 \pm 0,5$ С, при этом лишь у 23,3% пациенток из группы с обострением хронического течения ВЗОМТ была жалоба на гипертермию. Болезненность при пальпации придатков матки достоверно чаще встречалась в группе с впервые диагностированным эпизодом ВЗОМТ и осложненном течении ВЗОМТ ($\chi^2=16,1$, $p < 0,001$). Болезненность при смещении шейки матки достоверно чаще встречалась в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ ($\chi^2=5,2$, $p < 0,05$ между группами с впервые диагностированным ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ). Оперативное лечение потребовалось в 100% (n=28) случаев в группе с тубоовариальными образованиями.

Анализ результатов бактериоскопического исследования вагинального секрета свидетельствует о взаимосвязи особенностей микрофлоры и формы течения заболевания: при впервые диагностированном остром эпизоде ВЗОМТ статистически достоверно преобладали *Staphylococcus spp.* (37,15%), *Escherichia coli* (31,25%), роль которых возросла при обострении хронического процесса до 59% и до 43,8% соответственно. При формировании тубоовариальных образований *Staphylococcus spp.* высеивается у подавляющего большинства пациенток (96,4%), а частота выявления *Escherichia coli* возрастает до 67,8%. Вирусы ВПЧ, ВПГ 1 и 2 типа

высеивались в 2 раза чаще (63%) в группе с хроническим течением заболевания, и были менее значимы как при первом эпизоде ВЗОМТ, так и тубоовариальных образованиях (31,2% и 32, 15% соответственно). Статистическая обработка показала, что наличие от 3 до 6 микроорганизмов в цервикальном секрете у одной пациентки в 9,2 раза повышает риск развития осложненного течения ВЗОМТ ($\chi^2=21,6$, $p<0,001$; ОШ 9.2 95%ДИ 3,3;25,1 между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ).

Проведенные исследования выявили достоверные различия в показателях СРБ между группами с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострении хронического течения ВЗОМТ ($p=0,008560$), а также между группой с впервые диагностированным ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ ($p=0,000000$). При этом у пациенток в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ выявлено наибольшее количество достоверных корреляционных связей с различными субпопуляциями лейкоцитов. В данной группе была выявлена сильная корреляционная связь между концентрацией С-реактивного белка и видами лейкоцитов (п/я: $r=0,92$; с/я: $r=0,78$; лимфоциты: $r=0,94$; моноциты: $r=0,79$).

В ходе исследования выявлена самая высокая концентрация ЦИК в группе с осложненным течением ВЗОМТ и составила $3,3\pm 0,4$ г/л, была достоверно ($p=0,000000$) значима по отношению к группе с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострении хронического течения ВЗОМТ.

Анализ данных показывает, что самая высокая концентрация растворимого липополисахарида была выявлена в группе с осложненным течением ВЗОМТ, где его показатели колебались от 1,7185 нг/мл до 6,9612 нг/мл и составили в среднем $4,0\pm 1,4$ нг/мл. В группе с впервые диагностированным острым ВЗОМТ уровень эндотоксина в крови был самым низким $0,8\pm 0,5$ нг/мл (от 0,0625 нг/мл до 1,5621 нг/мл). У пациенток с хроническим течением ВЗОМТ, но без развития тубоовариальных образований эндотоксин соответствовал показателю $1,25\pm 0,8$ нг/мл (от 0,0253 нг/мл до 2,9528 нг/мл) и достоверно (0,022174) отличался от группы 1а, то есть с впервые возникшим воспалением гениталий.

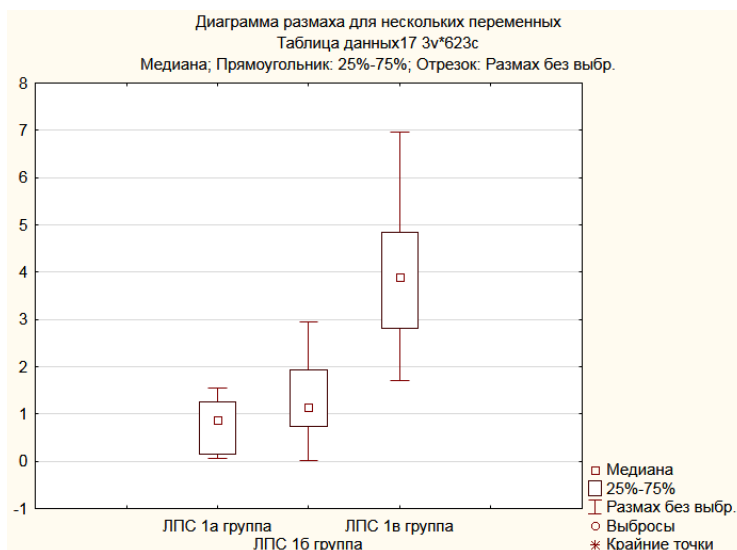


Рисунок 2. Концентрация ЛПС в исследуемых группах.

Полученные данные указывают, что уровень эндотоксина в крови пациенток при развитии осложненных форм ВЗОМТ возрастает в 5 раз по сравнению с впервые возникшем острым воспалительным процессом и в 3,3 раза по сравнению с обострением хронического воспалительного процесса. При развитии хронической формы заболевания уровень эндотоксина был в 1,5 раза выше по сравнению с 1а группой. Концентрация ЛПС была достоверно выше $p=0,027695$ у пациенток в цервикальном канале которых присутствовала *E.coli* и составил $1,89\pm 1,44$ нг/мл. Была выявлено достоверно более высокая концентрация ЛПС у пациенток при наличии 3-6 микроорганизмов в цервикальном канале и составила $2,6\pm 1,6$ нг/мл по отношению к пациенткам, у которых было выявлено до 2 микроорганизмов ($p=0,000072$). При анализе микробиома, достоверно выявлено повышенная концентрация ЛПС у пациенток с ассоциациями (аэробно-анаэробных микроорганизмов $2,5\pm 1,8$ нг/мл) по отношению изолированной аэробной микрофлоры ($1,3\pm 0,7$) $p=0,000709$.

Определение экспрессии sTLR2 у пациенток с разными формами течения ВЗОМТ свидетельствует, что в группе с впервые диагностированным заболеванием sTLR2 составил $1,9\pm 0,5$ нг/мл, что достоверно ($p=0,000047$) и значительно выше показателей в группе с осложненным течением ВЗОМТ. Референсные значения sTLR2 у пациенток 1а группы составили 1,0-3,0 нг/мл. Выявлены достоверные различия между группами с обострением хронического ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ, и составили $1,7\pm 0,9$ нг/мл vs $1,1\pm 0,5$ нг/мл, $p=0,003501$, что на 1,1 раза ниже по сравнению с группой 1а, но на 1,4 превышает показатели пациенток 1в группы. В группе с осложненным течением ВЗОМТ выявлено

снижение sTLR2 до $1,1 \pm 0,5$ нг/мл, что в 1,7 раза ниже, чем при остром заболевании.

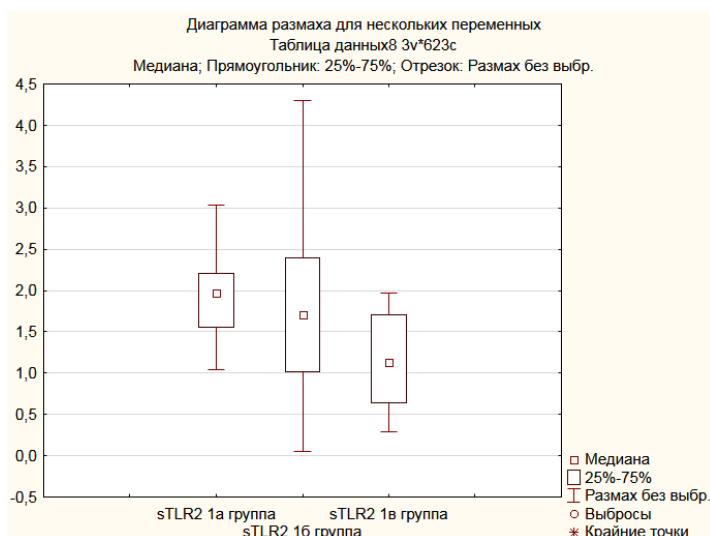


Рисунок 3. Сывороточный уровень растворимого sTLR2.

При наличии E.coli обнаружен более низкий уровень растворимого TLR2 по отношению к пациенткам у которых E.coli отсутствовала и составил $1,4 \pm 0,74$ нг/мл vs $1,81 \pm 0,95$ нг/мл ($p=0,020960$).

Полученные данные по определению экспрессии sTLR4 свидетельствуют о том, что повышенные его значения были выявлены лишь в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ и составил $1,8 \pm 0,5$ нг/мл, что было выше по отношению к другим группам. Референсные значения sTLR4 в группе 1a – 1,0-2,9 нг/мл. Полученные данные свидетельствуют о том, что наименьшие значения концентрации TLR4 имеют место у женщин с осложненным течением ВЗОМТ ($0,9 \pm 0,4$ нг/мл vs $1,8 \pm 0,5$ нг/мл (1a группа), $p=0,000004$, и $0,9 \pm 0,4$ нг/мл vs $1,2 \pm 0,7$ нг/мл (1б группа), $p=0,010749$, в сравнении с впервые диагностированным процессом и обострением хронического, соответственно). В ходе исследования была выявлена слабая корреляционная связь между sTLR4 и количеством дней с температурой у пациенток в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ ($r=0,262588$), а в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ была выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между sTLR4 и количеством дней у пациенток с температурой ($r=-0,618850$). Полученные данные позволяют предположить, что при повышении концентрации растворимого TLR4 выше 2,9 нг/мл, повышается риск перехода воспалительного процесса из острого течения в хроническое.

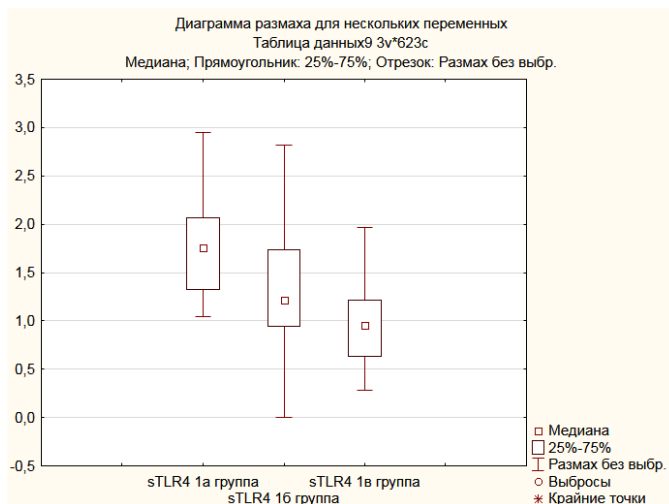


Рисунок 4. Сывороточный уровень растворимого sTLR4.

Показатели sTLR4 при статистической обработке оказались менее информативными, но концентрация sTLR4 в интервале меньше 2 нг/мл были близко к достоверным данным в группе с осложненным течением (ОШ= 0,7 95% ДИ 0,3;1,6).

Несмотря на сходный характер изменений со стороны sTLR2 и sTLR4 их роль в регуляции воспалительного процесса при ВЗОМТ не является идентичной. Выявленные особенности реагирования sTLR2 и sTLR4 при разных вариантах течения ВЗОМТ позволяет предположить, что наиболее информативно для оценки иммунной реакции организма будет не изолированное изучение этих показателей, а коэффициент их соотношения.

В ходе исследования был вычислен коэффициент соотношения sTLR2 к sTLR4, который составил в 1а группе 1,2; в 1б группе – 3,1; в 1в группе – 1,5. Таким образом, наиболее выраженный дисбаланс ответной реакции наблюдался при обострении хронического воспалительного процесса.

При статистической обработке вне зависимости от показателей маркеров воспаления, был рассчитан коэффициент соотношения с доверительным интервалом 95% для sTLR2 и sTLR4 с целью прогнозирования развития течения воспалительного процесса. В результате математического исследования, были получены следующие интервальные данные: при коэффициенте соотношения менее 2, оценка течения воспалительного заболевания, опираясь только на показатели врожденного иммунитета, затруднительна и в данной клинической ситуации, требуется совокупность всех признаков заболевания. При коэффициенте соотношения от 2 до 3 у пациентки имеется тенденция к развитию осложненного течения ВЗОМТ с развитием тубоовариальных образований. При коэффициенте выше 3 – развивается хроническое течение заболевания (ОШ=8,0; 95% ДИ 1,02;172,2).

Чувствительность данных математических расчетов 0,94 [95% ДИ 0,72;1,0]. Специфичность 0,33 [95% ДИ 0,29-0,35].

То есть, если после подсчета коэффициента соотношения sTLR2 и sTLR4, он будет выше 3, то у пациентки, с вероятностью 95,0% и более, будет хронизация воспалительного процесса.

Для оценки эффективности использования предлагаемых показателей с целью прогнозирования течения заболевания у каждой пациентки они были использованы при ведении 38 больных с острым неосложненным ВЗОМТ (2 проспективная группа).

Только у 8 (21,1%) пациенток это был первый эпизод ВЗОМТ, у остальных обострение хронического течения заболевания. Возраст пациенток, колебался от 18 до 40 лет (средний возраст $27,8 \pm 5,4$ лет), при этом большинство (78,9%) пациенток были в возрасте от 18 до 29 лет.

С целью прогнозирования течения воспалительного процесса при поступлении в гинекологический стационар всем пациенткам определялась концентрация липополисахарида, sTLR2 и sTLR4 в крови. Результаты обследования показали, что уровень эндотоксина в крови обследованных пациенток в пределах 0,06-1,5 нг/мл был выявлен у 9 человек (23,7%), от 1,5 до 1,7 нг/мл – у 25 (65,8%) пациенток, а у 5 (13,2%) женщин он превышал показатель 1,7 нг/мл, причем у 3 (60%) был более 4,0 нг/мл. Таким образом, по показателям уровня эндотоксина в крови пациенток с ВЗОМТ при поступлении в стационар, 5 пациенток были отнесены к группе высокого риска по развитию осложненных форм заболевания. Определение уровня sTLR2 у обследованных пациенток показало, что у 8 пациенток (21%) сывороточный уровень растворимого sTLR2 находился в пределах 2,03 – 2,85 нг/мл, у 24 пациенток (63,2%) показатель был в пределах 0,94 - 4,14 нг/мл, а у 6 пациенток (15,8%) концентрация не превышала 1,86 нг/мл. Таким образом, по определению концентрации сывороточного уровня sTLR2 в крови у пациенток с ВЗОМТ при поступлении в стационар, 6 (15,8%) пациенток были отнесены к группе высокого риска по развитию осложненных форм заболевания. Определение уровня sTLR4 у обследованных пациенток показало, что у 6 пациенток (15,8%) сывороточный уровень растворимого sTLR4 находился в пределах 1,54 - 2,85 нг/мл, у 28 пациенток (73,7%) был в пределах 0,005 - 2,46 нг/мл, лишь у 4 пациенток (10,5%) показатель не превышал 1,02 нг/мл. Детальный анализ показателей эндотоксина, экспрессии sTLR2, sTLR4 позволил выделить 6 пациенток, у которых тот или иной показатель свидетельствовал о тенденции к осложненному течению. Была проведена оценка коэффициента соотношения sTLR2/sTLR4, который по результатам оценки соответствовал интервалу от

2 до 3 и составил 2,1 у 5 больных, что попадает в промежуточный интервал по высокому риску развития осложненных форм заболевания. Таким образом, из 38 пациенток к группе высокого риска по формированию осложненных форм были отнесены 5 пациенток. Следует отметить, что только у двух из них отмечались подъем температуры тела более 38 С, которая сохранялась в течение 2 дней. Достоверных отличий в клинических проявлениях заболевания и жалобах у этих пациенток не было.

Все пациентки получали стандартную антибактериальную терапию с применением антибиотиков широкого спектра действия, санацию влагалищной микрофлоры, интрузионную терапию и симптоматическую терапию по показаниям. Особенностью ведения пациенток, которые по результатам обследования были отнесены в группу высокого риска развития tuboовариальных образований, было продолжение антимикробной терапии в амбулаторных условиях до 14 дней с переходом на таблетированные формы, проведение терапии, направленной на восстановление нормоценоза влагалища в течение 3 последовательных месяцев. Кроме того, им проводился УЗИ контроль органов малого таза через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Все пациентки 2 группы находились под наблюдением 12 месяцев, в течение которых у 4 (10,52%) пациенток были диагностированы рецидивы воспалительного процесса органов малого таза (три из которых имели показатели высокого риска) и они были повторно госпитализированы. По данным ретроспективного анализа частота рецидивов у больных ВЗОМТ отмечалась в 29,9%, что совпадает с данными других авторов [22]. Таким образом, частота рецидивов снизилась в 2,8 раз. Ни у одной из пациенток данной группы не было формирования tuboовариальных образований и, как следствие, не было органоуносящих операций.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Дальнейшее изучение показателей врожденного иммунитета у пациенток с ВЗОМТ позволит найти эффективный способ контроля прогрессирования воспалительных заболеваний органов малого таза, а также индивидуально решить вопрос о целесообразности использования в лечении иммуностимулирующих средств, применение которых на данный момент является дискуссионным.

ВЫВОДЫ

1. В настоящее время в структуре ВЗОМТ лидируют сочетанные формы воспалительного процесса (50,8%), преобладает (64,4%) хроническое течение заболевания, каждая десятая пациентка с воспалением гениталий (13,2%) направляется в гинекологический стационар по

- поводу гнойно-деструктивных форм ВЗОМТ. У 14,3% женщин, прооперированных по поводу tuboовариальных образований воспалительного генеза, заболевание выявляется впервые.
2. Современной особенностью микробиоты половых путей женщины с ВЗОМТ является преобладание *Staphylococcus spp.* в цервикальном канале, который выявляется в 37,5% при впервые возникшем процессе, 59% - при обострении хронического течения, а в группе с осложненным течением в 96,4% случаев. Наличие от 3 до 6 микроорганизмов в цервикальном секрете у пациентки в 9,2 раза повышает риск развития осложненного течения ВЗОМТ ($\chi^2=21,6$, $p<0.001$; ОШ 9.2 95%ДИ 3,3;25,1).
 3. Достоверным маркером в определении степени тяжести воспалительного процесса и прогнозирования его течения является концентрация растворимого липополисахарида, который при развитии острого воспалительного процесса составил $0,8\pm 0,5$ нг/мл, при хроническом течении возрастал до $1,25\pm 0,8$ нг/мл, при осложненных формах ВЗОМТ достигает $6,9612$ нг/мл ($4,0\pm 1,4$ нг/мл), что в 5 раз выше по сравнению с впервые возникшем острым воспалительным процессом ($p=0.037290$). У пациенток с аэробно-анаэробными ассоциациями выявлено повышенная концентрация ЛПС по отношению случаев с изолированной аэробной микрофлоры ($p=0.000709$).
 4. Развитие воспалительных изменений в органах малого таза при хроническом течении сопровождается развитием дизрегуляторных расстройств первичного иммунного ответа. При впервые диагностированном заболевании экспрессия sTLR2 составила $1,9\pm 0,7$ нг/мл, что достоверно ($p=0.000047$) и значительно выше показателей в группе с осложненным течением ВЗОМТ - $1,2\pm 0,5$ нг/мл. При уровне sTLR2 в интервале до 2 нг /мл, частота развития tuboовариального образования возрастает в 18 раз (ОШ =18,2; 95% ДИ 2,4; 101,6).
 5. Коэффициент соотношения sTLR2/ sTLR4 при остром эпизоде ВЗОМТ составил 1,2; при обострении хронического течения – 3,1; при tuboовариальных образованиях – 1,5. Коэффициент соотношения sTLR2/sTLR4 в интервале от 2 до 3 является прогностическим критерием формирования tuboовариальных образований. Оценка экспрессии sTLR2 и sTLR4 с определением коэффициента их соотношения при поступлении пациентки позволит оценить индивидуальные риски с точностью до 95%.

6. Использование показателей эндотоксикоза в сочетании с экспрессией sTLR2 и sTLR4 у пациенток с ВЗОМТ позволяет прогнозировать течение воспалительного процесса, что предотвращает формирование гнойно-деструктивных форм заболевания и снижает частоту рецидивов в 2,8 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая современные особенности клинических проявлений воспалительных заболеваний органов малого таза в виде высокой встречаемости первично хронического течения, всем пациенткам репродуктивного возраста при верификации диагноза ВЗОМТ следует определять степень риска по развитию тяжелого течения заболевания с формированием гнойно-деструктивных форм.
2. Всем пациенткам с ВЗОМТ необходимо проводить анализ микробиотопа влагалища и цервикального канала. При выявлении от 3 до 6 микроорганизмов, включая *Staphylococcus spp.* и *Escherichia coli* в цервикальном секрете у пациентки в 9,2 раза повышает риск развития осложненного течения ВЗОМТ. Пациенток с данными характеристиками микробиоценоза следует относить в группу высокого риска по развитию тубоовариальных образований.
3. При обострении хронического течения воспалительного процесса органов малого таза с целью оценки рисков развития деструктивных форм заболевания, необходимо определять концентрацию липополисахарида в крови. Экспрессия липополисахарида выше 2,9528 нг/мл указывает на высокий риск развития осложненного течения ВЗОМТ.
4. При выявлении уровня sTLR2 в крови пациентки с ВЗОМТ до 2 нг/мл и коэффициенте соотношения sTLR2/sTLR4 в интервале от 2 до 3 у пациентки имеется тенденция к развитию осложненного течения ВЗОМТ с высоким риском развития тубоовариальных образований.
5. Пациенткам высокой группы риска следует проводить антимикробную терапию с учетом антибиотикограммы и выявленной антибиотикочувствительности длительностью до 14 дней (парентеральное введение в течение 3-5 дней с последующим переходом на таблетированные формы), восстановление микробиоценоза влагалища и последующей его коррекцией в течение 3 месяцев (флуомизин 7 дней + гинофлор Э 7 дней, следующие 2 месяца гинофлор Э 7 дней).

6. Пациентки репродуктивного возраста, относящиеся к высокой степени риска по формированию тубоовариальных образований должны наблюдаться в течение года после эпизода перенесенного ВЗОМТ с оценкой микробиоценоза влагалища и цервикального канала в динамике и УЗИ контролем состояния органов малого таза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Солтыс П.А. Динамика сывороточного уровня провоспалительных цитокинов у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на ранних сроках консервативного лечения / Н.А. Бурова, П.А. Солтыс, Н.А. Жаркин, М.С. Селихова, Н.И. Свиридова, Э.Б. Белан // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т.9, №3-4. – С.612-616.
2. Солтыс П.А. Микробиом репродуктивного тракта женщины и воспалительные заболевания органов малого таза / П.А. Солтыс, М.С. Селихова // Якутский медицинский журнал. – 2020. - №1(69). – С.95-99.
3. Солтыс П.А. Прогнозирование течения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / М.С. Селихова, С.В. Вдовин, О.В. Ильина, П.А. Солтыс // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. - №1(65). – С.74-77.
4. Солтыс П.А. Роль гормональной контрацепции в сохранении репродуктивного потенциала пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / М.С. Селихова, П.А. Солтыс, А.А. Смольянинов // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т.2, №2. – С. 102-106.
5. Солтыс П.А. К вопросу о репродуктивном потенциале девушек-подросток медицинского высшего учебного заведения / М.С. Селихова, П.А. Солтыс, А.А. Баранова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т.15, №4. – С.109-113.
6. Солтыс П.А. Современные акценты в диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза / М.С. Селихова, П.А. Солтыс // Архив акушерства и гинекологии Им. В.Ф. Снегирева. – 2020. – Т.7, №1. – С. 37-42.
7. Корягина П.А. (Солтыс П.А.) Современные возможности оценки степени тяжести ВЗОМТ / П.А. Корягина // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины Материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и

- студентов ВолгГМУ с международным участием (г.Волгоград). – 2017. – С.10.
8. Солтыс П.А. Оценка прогностически значимых факторов риска развития tuboовариальных образований у женщин репродуктивного периода / М.С. Селихова, Ю.А. Шатилова, П.А. Солтыс // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины Материалы II Международной конференции Прикаспийских государств (г.Астрахань). – 2017. – С. 156-157.
 9. Солтыс П.А. Факторы риска формирования tuboовариальных образований у женщин репродуктивного периода / П.А. Солтыс, А.А. Баранова // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины Материалы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (г. Волгоград). – 2018. – С. 8-9.
 10. Солтыс П.А. Микробиота женских половых органов при воспалительных заболеваниях органов малого таза / М.С. Селихова, П.А. Солтыс // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы IV Международной научно-практической конференции Прикаспийских Государств (г.Астрахань). – 2019. – С. 114-115.
 11. Солтыс П.А. Антибиотикотерапи при ВЗОМТ / П.А. Солтыс, И.А. Репин, М.С. Селихова, А.А. Смольянинов, Н.А. Хакпиша // Forcipe. – 2019. – Т.2, №6. – С.164
 12. Солтыс П.А. ВЗОМТ: современные аспекты проблемы./ М.С. Селихова, А.А. Смольянинов//Волгоград, 2020, ВолгГМУ, 189С.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗОМТ- воспалительные заболевания органов малого таза	УЗИ – ультразвуковое исследование
ВМК – внутриматочный контроцатив	ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ИППП- инфекции передаваемые половым путем	ЭА – эндотоксиновая агрессия
ЛИ – лейкоцитарный индекс	ЭТ – эндотоксин
ЛИИ- Лейкоцитарный индекс интоксикации	ЯИ – ядерный индекс
ЛПС – липополисахарид	SR – рецепторы-мусорщики
СОЭ – скорость оседания эритроцитов	sTRL- растворимые рецепторы, распознающие микроорганизмы клетками врожденного иммунитета
СРБ – С-реактивный белок	TRL - рецепторы, распознающие микроорганизмы клетками врожденного иммунитета.

