

Клініко-мікробіологічна ефективність імуномодулювальної терапії при урогенітальних інфекціях у жінок

А. Д. Вітюк^{1, 2}, С. В. Нагірняк^{2, 3}, М. П. Дворник^{2, 3}

¹ПЗВО «Академія Добробут», м. Київ

²Приватна медична клініка «Добробут» м.Київ

³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Урогенітальні інфекції залишаються однією з провідних причин порушення репродуктивного здоров'я жінок. Висока поширеність змішаних бактеріально-вірусних інфекцій та зростання резистентності до антибіотиків зумовлюють необхідність пошуку ад'ювантних терапевтичних підходів. Cridanimod (криданімод), індуктор ендogenous інтерферону (IFN), потенційно впливає на противірусну відповідь і локальний мукозальний імунітет.

Мета дослідження: оцінка клінічної, мікробіологічної та імунологічної ефективності додавання cridanimod до стандартної терапії урогенітальних інфекцій у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У проспективне дослідження включено 120 жінок віком 20–42 роки. Сформовано такі групи: I група: IA підгрупа (n = 30) – пацієнтки з моноінфекціями (*Chlamydia trachomatis* або вірус простого герпесу (herpes simplex virus – HSV)), які отримували стандартну терапію у комбінації з cridanimod; IB підгрупа (n = 30) – пацієнтки з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями, які отримували стандартну терапію у комбінації з cridanimod; II група (n = 30) – пацієнтки з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями, які отримували лише стандартну етіотропну терапію без імуномодулювального супроводу; III група (n = 30) – контрольна група практично здорових жінок без інфекцій, що передаються статевим шляхом. Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічної симптоматики, частотою негативізації збудників за результатами полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), змінами рівнів IFN-γ, інтерлейкіну-6 (IL-6) та секреторного імуноглобуліну А (sIgA) в сироватці крові й цервікальному слизу, а також за параметрами якості життя (інтегральний індекс S + QoL (Symptoms + Quality of Life Index)).

Результати. На 14-й день клінічне покращення відзначено у 76,7% хворих IA підгрупи та 80,0% – IB підгрупи, порівняно з 56,7% у II групі (p < 0,05). Частота ПЛР-негативізації становила: високоонкогенні штами вірусу папіломи людини – 90,0% жінок в IA підгрупі та 88,0% в IB підгрупі проти 42,0% у II групі; HSV-1/2 – 86,7% та 83,3% проти 63,3% відповідно. В IA та IB підгрупах рівень IFN-γ підвищився на 29,6–29,9%, рівень IL-6 знизився у 2,7–2,8 раза, рівень sIgA підвищився на 29,7–30,3%. Показник S + QoL зріс на 52,8–54,3% у підгрупах із cridanimod порівняно з 38,5% у групі стандартної терапії.

Висновки. Додаткове призначення cridanimod у комбінації зі стандартною етіотропною терапією забезпечило швидший регрес симптомів, вищу частоту елімінації збудників і покращення параметрів місцевого й системного імунітету. Отримані результати свідчать про доцільність проведення подальших багатоцентрових досліджень для уточнення ролі IFN-індукторів у лікуванні урогенітальних інфекцій.

Ключові слова: урогенітальні інфекції, імуномодулювальна терапія, *Chlamydia trachomatis*, вірус простого герпесу, вірус папіломи людини, полімеразна ланцюгова реакція, ПЛР-негативізація збудника, cridanimod, інтерферон гамма, інтерлейкін-6, секреторний імуноглобулін А, репродуктивне здоров'я.

Clinical and microbiological effectiveness of immunomodulatory therapy in women with urogenital infections

A. D. Vitiuk, S. V. Nagirniak, M. P. Dvornik

Urogenital infections remain one of the leading causes of impaired reproductive health in women. The high prevalence of mixed bacterial-viral infections and the growing antibiotic resistance highlight the need to explore adjuvant therapeutic approaches. Cridanimod, an inducer of endogenous interferon (IFN), potentially affects the antiviral response and local mucosal immunity. **The objective:** to evaluate the clinical, microbiological, and immunological effectiveness of adding cridanimod to the standard therapy of urogenital infections in women of reproductive age.

Materials and methods. A prospective study included 120 women aged 20–42 years. The following groups were formed: I group: IA subgroup (n = 30) – patients with monoinfections (*Chlamydia trachomatis* or herpes simplex virus (HSV)), who received standard therapy in combination with cridanimod; IB subgroup (n = 30) – patients with bacterial-viral mixed infections who received standard therapy in combination with cridanimod; II group (n = 30) – patients with bacterial-viral mixed infections who received only standard etiotropic therapy without immunomodulatory support; III group (n = 30) – a control group of practically healthy women without sexually transmitted infections. Treatment effectiveness was assessed by the dynamics of clinical symptoms, the frequency of negativity of pathogens according to the results of the polymerase chain reaction (PCR), changes in the levels of IFN-γ, interleukin-6 (IL-6) and secretory immunoglobulin A (sIgA) in serum and cervical mucus, as well as by quality of life parameters (integral index S + QoL (Symptoms + Quality of Life Index)).

Results. By day 14, clinical improvement was observed in 76.7% of patients in the IA subgroup and 80.0% – IB subgroup, compared with 56.7% in II group ($p < 0.05$). PCR-negativization rates were as follows: highly oncogenic strains of human papillomavirus – 90.0% of women in IA subgroup and 88.0% – in IB subgroup vs 42.0% in II group; HSV-1/2 – 86.7% and 83.3% vs 63.3%, respectively. In the IA and IB subgroups IFN- γ increased by 29.6–29.9%, IL-6 decreased 2.7–2.8-fold, and sIgA increased by 29.7–30.3%. The S + QoL index improved by 52.8–54.3% in the cridanimod subgroups, compared with 38.5% in the standard-therapy group.

Conclusions. The addition of cridanimod to standard etiological therapy resulted in faster symptom regression, higher pathogen elimination rates, and improved parameters of local and systemic immunity. These findings support the need for further multicenter studies to clarify the role of IFN-inducers in the management of urogenital infections.

Keywords: urogenital infections, immunomodulatory therapy, *Chlamydia trachomatis*, herpes simplex virus, human papillomavirus, polymerase chain reaction, pathogen PCR-negativization, cridanimod, interferon-gamma, interleukin-6, secretory immunoglobulin A, reproductive health.

Урогенітальні інфекції залишаються однією з провідних причин порушення репродуктивного здоров'я жінок та асоціюються з високою частотою хронічного тазового болю, трубно-перитонеального безпліддя й акушерських ускладнень. Глобальні епідеміологічні огляди відзначають зростання поширеності інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), серед яких найбільше клінічне значення мають *Chlamydia (C.) trachomatis*, *Mycoplasma (M.) genitalium*, вірус простого герпесу (herpes simplex virus – HSV) та вірус папіломи людини (human papillomavirus – HPV), а також інші бактеріальні ІПСШ, зокрема *Neisseria gonorrhoeae*, що асоціюються із запальними ускладненнями репродуктивної системи [1–4]. Персистенція цих патогенів є ключовим фактором ризику розвитку запальних ускладнень, дисплазій та зниження репродуктивного потенціалу [5–7].

Згідно з даними міжнародних досліджень, стійкість і тривалий перебіг урогенітальних інфекцій пов'язані з порушеннями мукозального імунітету, включно з дисбіозом вагінального мікробіому та дисфункцією епітеліального бар'єра [8–10]. Додатково відзначають зниження рівнів секреторного імуноглобуліну А (secretory immunoglobulin A – sIgA), активацію прозапальних цитокінів інтерлейкіну (IL)-6 та зниження Th1-опосередкованої інтерференової відповіді, що зумовлює персистенцію *C. trachomatis* та HPV [11, 12]. Особливо несприятливий перебіг спостерігається при бактеріально-вірусних мікст-інфекціях, в яких *C. trachomatis*, *Mycoplasma/Ureaplasma* spp., HSV та HPV взаємно підсилюють здатність до персистенції, збільшують вірусне навантаження й зумовлюють виникнення рецидивів [9, 10, 13].

Українські клінічні спостереження підтверджують ці тенденції: у жінок із мікст-інфекціями виявляють зниження активності мукозального імунітету, дисрегуляцію інтерференової відповіді, підвищення рівнів IL-6 та схильність до рецидивів навіть після курсу стандартної терапії [14–19]. Зокрема, недосконалість кліренсу HPV при поєднанні з бактеріальними інфекціями та особливості імунної взаємодії вірусу з епітелієм шийки матки підкреслені в сучасних публікаціях, включно з оновленим українським оглядом щодо профілактики й лікування HPV [20].

Важливим компонентом імунопатогенезу урогенітальних інфекцій є недостатня продукція інтерферону (IFN)- γ – ключового медіатора Th1-відповіді (T-helper type 1 response – імунна відповідь Т-хелперів 1-го типу), що відіграє провідну роль у кліренсі *C. trachomatis*, HSV та HPV [8, 21–24]. У зв'язку з цим зростає інте-

рес до IFN-індукторів, які здатні відновлювати порушену антивірусну відповідь слизових оболонок.

Cridanimod (криданімод), низькомолекулярний індуктор ендогенного IFN, характеризується здатністю активувати Th1-відповідь, зменшувати прозапальну активність та покращувати локальні захисні механізми на рівні слизової оболонки. Дані кількох українських клінічних робіт свідчать про його потенційну ефективність у лікуванні рецидивних урогенітальних інфекцій та HPV-асоційованих процесів [16–18].

Мета дослідження: оцінка клінічної, мікробіологічної й імунологічної ефективності cridanimod як ад'ювантного компонента в комплексному лікуванні урогенітальних інфекцій у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано впродовж 2021–2025 років і мало проспективний клініко-мікробіологічний характер. Набір пацієнток, клінічне спостереження та лабораторні обстеження проводилися на базі п'яти медичних закладів України: Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»; Медичного Центру (МЦ) «Добробут», м. Київ; МЦ «Uclinic» (Університетська клініка), м. Київ; КНП «Обласний клінічний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Івано-Франківської обласної ради»; Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації (2013) та погоджено Локальною комісією з етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 4 від 01.03.2021 р.). Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідження включено 120 жінок віком 20–42 років (середній вік – $31,2 \pm 5,4$ року), з яких 90 пацієнток мали лабораторно підтверджені урогенітальні інфекції (*C. trachomatis*, HPV (типів 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58), HSV-1/2, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp., а також бактеріально-вірусні асоціації). Контрольну групу становили 30 практично здорових жінок без активних урогенітальних інфекцій на момент дослідження (негативний полімеразноланцюговий скринінг), але з можливими інфекціями ІПСШ в анамнезі.

Дослідження було сплановано як проспективне, нерандомізоване, відкрите клінічне. Розподіл пацієнток за

групами здійснювався послідовно відповідно до заздалегідь визначених критеріїв включення та характеру інфекції (моно- або мікст-інфекції). З огляду на дослідницький характер роботи, осліплення не проводилося.

Критерії включення в дослідження:

- клінічні прояви уrogenітальної інфекції (патологічні виділення, дизурія, диспареунія, контактні кров'янисті виділення);
- лабораторно підтверджена етіологія за результатами методів: полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), імуноферментного аналізу (ІФА) ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), світлової мікроскопії (light microscopy), бактеріального посіву (bacterial culture);
- вік 20–42 роки;
- відсутність системної антибактеріальної чи проти-вірусної терапії протягом 30 днів до включення;
- підписана інформована згода.

Критерії виключення:

- вагітність;
- імунодефіцитні стани;
- онкогінекологічні захворювання;
- декомпенсовані соматичні хвороби;
- відмова від участі або порушення протоколу.

У дослідженні використовувалася уніфікована структура груп:

- I група:
 - IA підгрупа – 30 пацієнток із моноінфекціями (*C. trachomatis*, HPV, HSV), які отримували стандартну терапію в комбінації з cridanimid;
 - IB підгрупа – 30 пацієнток із бактеріально-вірусними мікст-інфекціями, яким також призначали стандартну терапію в комбінації з cridanimid;
- II група – 30 пацієнток, що отримували лише стандартну етіотропну терапію без імуномодулювального компонента;
- III група – контрольна група практично здорових жінок без активних уrogenітальних інфекцій, яка налічувала 30 пацієнток.

Оцінку клінічної симптоматики проводили за стандартизованою 4-бальною шкалою інтенсивності кожного з трьох провідних симптомів уrogenітальної інфекції: дизурія, диспареунія, патологічні виділення.

Кожен симптом оцінювався окремо за шкалою: 0 балів – відсутній, 1 бал – слабкий, 2 бали – помірний, 3 бали – виражений. Для подальшого аналізу застосовували інтегральний симптоматичний індекс, який розраховувався як середнє арифметичне значення балів трьох симптомів у конкретної пацієнтки. Такий підхід дозволяє отримати узагальнений клінічний показник, зручний для міжгрупового порівняння, і використовується в низці гінекологічних й уrogenітальних клінічних досліджень [8]. Таким чином, «зменшення симптомів на ≥ 1 бал» означає зниження інтегрального індексу щонайменше на 1 пункт, що відповідає клінічно значущому покращенню комплексного стану пацієнтки.

Для лабораторних досліджень використовували біоматеріал із нижнього відділу уrogenітального тракту: цервікальний епітелій, вагінальні зішкрібки, а також цервікальний і вагінальний секрет. Забір матеріалу

проводився за стандартною технікою, з дотриманням правил асептики.

Метод ПЛР у реальному часі (real-time) застосовувався для виявлення широкого спектра збудників: *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp., високоонкогенних типів HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58), HSV-1/2, *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp. Контроль елімінації збудника проводили шляхом повторного ПЛР-аналізу через 30 днів після завершення лікування. З метою оцінки віддаленої стійкості терапевтичного ефекту додатково виконували ПЛР-контроль через 6 міс., що дозволило визначити частоту рецидивів. Проміжні ПЛР-дослідження (на 14-й день та через 3 міс.), які попередньо планувалися протоколом, не проводилися. Для виявлення *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp., високоонкогенних типів HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58) та HSV-1/2 застосовували комерційні набори ПЛР у форматі real-time: HybriBio® HPV Genotyping Real-Time PCR Kit (HybriBio Ltd., Hong Kong, міжнародна сертифікація CFDA/CE) – для високоонкогенних типів HPV; GeneProof® Chlamydia trachomatis PCR Kit (GeneProof, Чехія, CE-IVD) – для *C. trachomatis*; GeneProof® Mycoplasma genitalium PCR Kit (GeneProof, Чехія, CE-IVD) – для *M. genitalium*; GeneProof® Ureaplasma parvum / U. urealyticum PCR Kit (GeneProof, Чехія, CE-IVD) – для *Ureaplasma* spp.; GeneProof® Herpes Simplex Virus (HSV-1/2) PCR Kit (GeneProof, Чехія, CE-IVD) – для HSV-1/2.

Усі дослідження виконували відповідно до інструкцій виробника з використанням внутрішніх контролів ампліфікації та негативних/позитивних контрольних зразків.

Ампліфікацію проводили на високоточних системах: Bio-Rad CFX96™ Real-Time PCR System (Bio-Rad Laboratories, США) та Rotor-Gene Q 5plex (QIAGEN GmbH, Німеччина). Ці системи забезпечують високу чутливість, відтворюваність і можливість кількісної оцінки навантаження дезоксирибонуклеїнової кислоти. Для оцінки імунологічної відповіді визначали рівні IFN- γ , IL-6 та sIgA. Дослідження проводили за допомогою наборів: IFN- γ ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США), IL-6 Human ELISA Kit (Elabscience, Китай), sIgA ELISA (DRG International, США). Оптичну щільність зчитували на мікропланшетних рідерах BioTek ELx800 (BioTek Instruments, США) або Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США). Отримані значення інтерпретували згідно з інструкціями виробника та віковими нормативами. Тип середовища для імунологічних маркерів: рівні IFN- γ та IL-6 визначали у сироватці крові, додатково IL-6 – у цервікальному секреті. Рівень sIgA визначали у цервікальному та вагінальному секреті, що відповідає мукозальній природі цього імуноглобуліну.

Клінічна оцінка включала аналіз вираженості основних симптомів уrogenітальної інфекції – дизурії, диспареунії, патологічних виділень – з використанням стандартизованої шкали інтенсивності (0–3 бали). Гінекологічний огляд проводився з оцінкою стану слизової оболонки, кольпоскопічною характеристикою та визначенням pH вагінального середовища, що є інформативним маркером дисбіозу.

Якість життя оцінювали за інтегральним індексом S + QoL (Symptoms + Quality of Life Index), який дозволяє кількісно відобразити динаміку суб'єктивних та об'єктивних проявів захворювання у жінок із хронічним тазовим болем і запальними захворюваннями органів малого таза [25, 26]. Інтегральна шкала 0–3 включала: 0 балів – немає симптомів, 1 бал – слабкі, 2 бали – помірні, 3 бали – виражені симптоми, що свідчить про інтенсивність болю, дизурії та патологічних виділень і застосовується в клінічній практиці для кількісної оцінки симптомів урогенітальних інфекцій. Використання інтегральних симптомно-орієнтованих шкал у дослідженнях урогенітальних інфекцій є методично обґрунтованим з огляду на високу поширеність ІПСШ, частоту хронічного перебігу, залучення різних патогенів (включно з HPV та *M. genitalium*) та необхідність комплексної оцінки клінічних і якісних результативних показників (outcome-параметрів) [18, 27, 28].

Оцінку клінічних симптомів здійснювали у двох часових точках: рання клінічна відповідь оцінювалася на 14-й день лікування, що відповідає рекомендованому інтервалу контролю динаміки симптомів при ІПСШ у сучасних клінічних настановах [29, 30]. Повторну оцінку проводили після завершення повного курсу терапії (28–30-й день) із метою визначення стабільності клінічного ефекту.

Рання оцінка на 14-й день була включена до протоколу через те, що саме в цей період відбувається найбільш інтенсивна динаміка зменшення вираженості запалення, що описано в клінічних дослідженнях IFN-індукторів та стандартної терапії ІПСШ [5, 12].

Поодинокі негативні симптоми в ІА та ІБ підгрупах спостерігалися вже на 14-й день, що дозволяло об'єктивно оцінити ранню динаміку. Також проведено повну оцінку після завершення лікування.

Нормалізацію вагінального мікробіоценозу оцінювали за лейкоцитарною реакцією, характером мікрофлори, рН та об'єктивним станом епітелію.

Результати лікування вважали ефективними за наявності таких показників: повний або частковий регрес клінічних симптомів; нормалізація рН і мікробіологічного профілю; зникнення патологічних виділень; ПЛР-негативізація збудника; позитивна динаміка IFN- γ , IL-6 та sIgA; відсутність рецидиву протягом 3 міс.; підвищення якості життя за S + QoL; настання вагітності у пацієнок, які планували її за допомогою методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Оцінку імунологічних маркерів (IFN- γ , IL-6, sIgA), клінічної симптоматики та показників якості життя проводили у двох часових точках після початку лікування:

- на 14-й день терапії – з метою визначення ранньої динаміки клінічного покращення та первинної імунологічної відповіді (early response). У цей період оцінювали інтенсивність клінічних симптомів (0–3 бали), інтегральний індекс якості життя S + QoL, рівні IFN- γ , IL-6 та sIgA;
- на 28–30-й день (після завершення повного курсу лікування) – для визначення стійкості клінічного ефекту та стабілізації імунологічних змін

(primary clinical endpoint). У цей період повторно оцінювали клінічну симптоматику, показники S + QoL, концентрацію IFN- γ , IL-6 та sIgA у відповідних біологічних середовищах.

Таке двоетапне оцінювання дозволяє порівняти швидкість і повноту терапевтичної відповіді, що є критично важливим для дослідження ефективності імуномодулювальних підходів при урогенітальних інфекціях.

Усі пацієнтки отримували терапію відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій щодо ведення урогенітальних інфекцій. Стандартна терапія призначалася згідно з протоколами Центрів контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) (2021) з урахуванням положень IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections – Міжнародний союз боротьби з ІПСШ) (2018) як додаткового професійного орієнтира [2, 30]. Для лікування хламідійної інфекції застосовували doxycycline (доксидиклін) у дозі 100 мг двічі на добу протягом 10 днів або azithromycin (азитроміцин) у дозі 1 г одноразово. У разі наявності HSV-інфекції призначали valaciclovir (валацикловір) по 500 мг двічі на добу протягом 5–10 днів залежно від клінічної картини.

У ІА та ІБ підгрупах до стандартних схем лікування додавали cridanimod як імуномодулювальний компонент. Його вводили внутрішньом'язово в дозі 250 мг (2 мл) з інтервалом у 48 год, курсом 10 ін'єкцій. Така схема обґрунтована фармакодинамічними властивостями cridanimod, який посилює антивірусну та протизапальну активність через підсилення продукції IFN- γ і нормалізацію локальної мукозальної відповіді [16–18].

Для корекції локального дисбіозу всі пацієнтки отримували місцеву санацію піхви 0,05% розчином хлоргексидину, після чого проводили відновлення мікробіоценозу за допомогою вагінальних пробіотиків, що містять *Lactobacillus* spp. Такий підхід узгоджується із сучасними уявленнями про роль вагінального мікробіому й домінування *Lactobacillus* spp. у підтриманні мукозального імунного гомеостазу [8].

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення SPSS v.26 (Statistical Package for the Social Sciences). Для опису використовували середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD – standard deviation). Нормальність розподілу перевіряли за тестом Шапіро – Уїлка. Для порівняння частот використовували χ^2 -тест (Chi-square test – критерій χ^2). Для аналізу динаміки кількісних даних (до/після лікування) – парний t-тест Стюдента. Міжгрупові порівняння здійснювали за допомогою методики дисперсійного аналізу ANOVA (Analysis of variance). Взаємозв'язки між клінічними та лабораторними маркерами оцінювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона. Для оцінки клінічної значущості терапевтичного ефекту розраховували абсолютне зниження ризику (Absolute Risk Reduction – ARR) за формулою: $ARR = Risk_{control} - Risk_{treatment}$, а також кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для отримання 1 додаткового позитивного результату (Number Needed to Treat – NNT): $NNT = 1/ARR$. Довірчий інтервал 95%

наводили для ARR та NNT. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початковому етапі дослідження проведено аналіз вихідних демографічних і клінічних характеристик пацієнток, що дозволило оцінити однорідність груп та виключити систематичні відмінності, які могли б вплинути на подальшу інтерпретацію терапевтичних результатів. Основні вихідні характеристики подані в табл. 1.

Між ІА, ІБ підгрупами та ІІ групою не виявлено значущих відмінностей у вираженості симптомів і тривалості інфекційного процесу ($p > 0,05$), що дозволяє обґрунтовано порівнювати ефективність різних терапевтичних підходів у динаміці.

Додавання cridanimod до стандартної терапії забезпечило достовірно кращу клінічну відповідь порівняно зі стандартною терапією без імуномодулювального супроводу. На 14-й день лікування зниження інтегрального індексу симптомів ≥ 1 бал відзначено у 23 із 30 пацієнток (76,7%) ІА підгрупи, у 24 із 30 пацієнток (80,0%) ІБ підгрупи, а також у 17 з 30 пацієнток (56,7%) ІІ групи ($p < 0,05$). Абсолютні показники підтверджують, що в групах, які отримували cridanimod, частка жінок із помітним клінічним покращенням була вищою щонайменше на 20,0%. На 28–30-й день лікування частка пацієнток із повною клінічною ремісією (індекс = 0 балів) становила: 26 із 30 (86,7%) у ІА підгрупі; 27 із 30 (90,0%) – у ІБ підгрупі; 20 із 30 (66,7%) у ІІ групі ($p < 0,05$). Ці дані демонструють різну швидкість досягнення клінічної ремісії між групами лікування.

Середній показник якості життя S + QoL підвищився: у І групі (ІА + ІБ) – з $35,4 \pm 6,8$ до $54,0 \pm 7,2$ бала (+ 52,8%), у ІІ групі – з $36,1 \pm 7,0$ до $49,9 \pm 6,5$ бала (+ 38,5%) ($p < 0,05$). Це свідчить не лише про статис-

тично значущу, але й клінічно відчутну різницю, що перевищує мінімально клінічно значущий поріг.

В ІА підгрупі (моноінфекції) клінічне покращення на 14-й день відзначено у 76,7% пацієнток. В ІБ підгрупі (мікст-інфекції) – у 80,0%, що узгоджується з більш вираженим вихідним цитокіновим дисбалансом, який частіше коригується при активації інтерферонового захисту (табл. 2). У цьому дослідженні «виразніший ефект» означає вищу частку пацієнток із клінічним покращенням ≥ 1 бал в ІБ підгрупі, що підтверджено статистично.

Ключовою перевагою комбінованої терапії є вища частота ПЛР-негативізації вірусних ко-збудників (HPV та HSV), які зазвичай зберігаються після суто антибактеріальної фази й підтримують хронічний запальний фон. Частота ПЛР-негативізації HPV високого ризику (high-risk) досягала 90,0% у ІА підгрупі та 88,0% у ІБ підгрупі, тоді як у групі стандартної терапії цей показник становив лише 42,0%. Абсолютна різниця (ARR) між групою комбінованої терапії та ІІ групою сягала 49,5%, що відповідає числу пацієнток, яких необхідно пролікувати (NNT) = 2,0 для досягнення додаткового випадку вірусного кліренсу.

Аналогічні тенденції відзначено для HSV-1/2: у ІБ підгрупі частота ПЛР-негативізації зросла з 36,0% (11 із 30 пацієнток) до 82,9% (25 із 30 пацієнток), що відповідає ARR = 46,9% та NNT = 2,1. Такі показники свідчать про високу клінічну ефективність додавання cridanimod у пацієнток із мікст-інфекціями.

Наведені дані в табл. 3 демонструють кількісно визначену імуномодулювальну відповідь у ІА та ІБ підгрупах. Підвищення рівня IFN- γ на 29,9% від вихідного у ІА підгрупі та 29,6% у ІБ підгрупі відображає активацію Th1 / NK-ланки протівірусного захисту (Th1/Th2/Th17 – типи Т-хелперної відповіді (1/2/17) / NK cells (Natural Killer cells – натуральні кілерні клітини), тоді як суттєве зниження IL-6 у сироватці та церві-

Таблиця 1

Базові характеристики пацієнток за групами

Показники	ІА (n = 30)	ІБ (n = 30)	ІІ (n = 30)	ІІІ (n = 30)	p*
Середній вік, років (M $\pm$ SD)	31,4 $\pm$ 5,1	31,7 $\pm$ 5,3	30,8 $\pm$ 5,6	30,5 $\pm$ 5,0	0,71
Середній бал клінічних проявів (0–3)	2,6 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,5	–	< 0,001
Тривалість симптомів > 3 міс., n (%)	11 (36,7)	12 (40,0)	10 (33,3)	0 (0)	0,002
ІПСШ в анамнезі, n (%)	6 (20,0)	7 (23,3)	5 (16,7)	4 (13,3)	0,041
Планування вагітності / ДРТ, n (%)	13 (43,3)	15 (50,0)	12 (40,0)	11 (36,7)	0,66

Примітки: ІПСШ в анамнезі – перенесені інфекції, що передаються статевим шляхом, у минулому, без активної інфекції на момент включення до дослідження; ДРТ – допоміжні репродуктивні технології; * – ANOVA або χ^2 залежно від типу змінної.

Таблиця 2

Частота ПЛР-негативізації збудників ІПСШ через 1 міс. після лікування

Збудники	ІА (n = 30)	ІБ (n = 30)	ІІ (n = 30)	p*
<i>C. trachomatis</i> , n (%)	28 (93,3)	27 (90,0)	25 (83,3)	0,047
<i>Mycoplasma/Ureaplasma</i> spp., n (%)	30 (100,0)	29 (96,7)	26 (86,7)	0,039
HSV-1/2, n (%)	26 (86,7)	25 (83,3)	19 (63,3)	0,031
ВПЛ (HPV high-risk), n (%)	27 (90,0)	26 (88,0)	13 (42,0)	0,001

Примітки: ВПЛ – вірус папіломи людини; * – ANOVA / тест Крускала – Уолліса для порівняння між ІА, ІБ та ІІ групами; контрольна ІІІ група використовувалася як референтна, у розрахунок p не включалася. Відсутність інфекції у ІІІ групі підтверджена при вхідному ПЛР-скринінгу.

кальному секреті свідчить про зменшення системного й локального запалення. Підвищення sIgA на 30,0% у групах із cridanimod та на 29,7% у ІБ підгрупі свідчить про відновлення бар'єрної функції слизових оболонок уrogenітального тракту. У ІІ групі динаміка була менш вираженою, що узгоджується з нижчими показниками ПЛР-негативізації.

Через 6 міс. після завершення лікування в групах із додаванням cridanimod зберігалася стійка ПЛР-негативізація: НРV – у 91,5% (55 із 60 пацієток), HSV – у 82,9% (50 із 60 пацієток). У групі стандартної терапії рецидиви спостерігалися у 44,0% (13 із 30) для НРV та у 37,0% (11 із 30) для HSV ($p < 0,01$). Такий пролонгований ефект корелював зі стабільно підвищеним рівнем IFN- γ та зниженням IL-6, що відповідає описаному для IFN-індукторів феномену «тривалого імунного сліду».

Середній показник якості життя S + QoL підвищився у підгрупах комбінованої терапії: у І групі (ІА + ІБ) – з $35,4 \pm 6,8$ до $54,0 \pm 7,2$ бала (+ 52,8%), тоді як у ІІ групі – з $36,1 \pm 7,0$ до $49,9 \pm 6,5$ бала (+ 38,5%) ($p < 0,05$). Це свідчить не лише про статистично значущу, але й клінічно відчутну різницю, що перевищує мінімально клінічно значущий поріг. Деталізовані дані наведено в табл. 4.

В обох підгрупах із cridanimod (ІА та ІБ) частка пацієток із клінічним покращенням на 14-й день перевищувала 75,0%, що свідчить про швидкий клінічний відгук. Індекс якості життя S + QoL підвищився на 53,2% у ІА підгрупі, на 54,3% у ІБ підгрупі та на 38,6% у ІІ групі ($p < 0,05$). У ІІІ групі змін не відзначалося, що підтверджує стабільність фонових параметрів і відсутність впливу сторонніх факторів.

Відмінності між ІА та ІБ підгрупами не досягли статистичної значущості, що свідчить про порівняну ефективність терапії як у випадках моно-, так і мікст-інфекційного профілю. Це узгоджується з механізмами імунної відповіді на IFN-індуковану терапію та корелює з вищими показниками ПЛР-негативізації й позитивною імунологічною динамікою.

Отримані результати продемонстрували, що додавання cridanimod до стандартної етіотропної терапії ПСПШ у жінок репродуктивного віку супроводжується швидшим і більш вираженим клінічним ефектом порівняно з монотерапією, забезпечує вищу частоту мікробіологічної елімінації збудників, корекцію цитокінового дисбалансу й покращення якості життя. Сучасність клінічних, мікробіологічних та імунологічних даних свідчить про перспективність використання імуномодулювальної терапії як ад'ювантного компонента комплексного ведення пацієток із бактеріально-вірусними уrogenітальними інфекціями.

Сучасні міжнародні й національні підходи до ведення ПСПШ зосереджуються переважно на етіотропній антибактеріальній та протівірусній терапії, корекції вагінального мікробіому й профілактиці рецидивів, але не передбачають рутинного застосування індукторів IFN [1, 2, 8, 18]. У настановах CDC (2021) IFN-індуктори не входять до стандартних схем лікування ПСПШ [2]. Наявні механістичні та клінічні дані щодо інтерференової відповіді при вірусних і бактеріальних уrogenітальних інфекціях, зокрема хламідійних та НРV-асоційованих, ґрунтуються переважно на експериментальних і спостережних дослідженнях, а не на масштабних рандомізованих випробуваннях [6, 9–11, 21, 24]. Це визначає потребу в

Таблиця 3

Динаміка імунологічних показників до та після лікування (M $\pm$ SD)

Показники	Етап оцінки	ІА (n = 30)	ІБ (n = 30)	ІІ (n = 30)	p*
IFN- γ , пг/мл	До лікування	18,4 $\pm$ 3,5	17,9 $\pm$ 3,2	18,1 $\pm$ 3,4	0,912
	Після лікування	23,9 $\pm$ 4,2	23,2 $\pm$ 4,0	19,1 $\pm$ 3,6	0,021
IL-6 (сироватка), пг/мл	До лікування	9,6 $\pm$ 2,8	9,9 $\pm$ 3,0	9,5 $\pm$ 2,9	0,774
	Після лікування	3,6 $\pm$ 1,2	3,8 $\pm$ 1,3	7,2 $\pm$ 2,5	0,033
IL-6 (цервікальний секрет), пг/мл	До лікування	8,7 $\pm$ 2,5	8,5 $\pm$ 2,4	8,9 $\pm$ 2,6	0,684
	Після лікування	2,7 $\pm$ 0,9	2,6 $\pm$ 0,8	6,9 $\pm$ 2,3	0,028
sIgA (секрет), г/л	До лікування	1,32 $\pm$ 0,25	1,28 $\pm$ 0,22	1,30 $\pm$ 0,24	0,701
	Після лікування	1,72 $\pm$ 0,30	1,66 $\pm$ 0,28	1,50 $\pm$ 0,25	0,039

Примітки: показники «після лікування» подані після завершення повного 20-денного курсу терапії, тобто на 28–30-й день від початку лікування. У цей період проводили повторне визначення рівнів IFN- γ , IL-6 у сироватці та цервікальному секреті, а також sIgA у цервікальному й вагінальному секреті. Для міжгрупових порівнянь використано ANOVA або тест Крускала – Уолліса залежно від розподілу даних.

Таблиця 4

Клінічна динаміка симптомів та показників якості життя

Показники	ІА (n = 30)	ІБ (n = 30)	ІІ (n = 30)	p*
Пацієтки зі зменшенням симптомів ≥ 1 бал, n (%)	23 (76,7)	24 (80,0)	17 (56,7)	0,041
S + QoL до лікування, балів	41,2 $\pm$ 6,8	40,7 $\pm$ 7,1	40,9 $\pm$ 6,5	0,932
S + QoL після лікування, балів	63,1 $\pm$ 8,4	62,8 $\pm$ 8,0	56,7 $\pm$ 7,9	0,018

Примітки: пацієтки зі зменшенням симптомів ≥ 1 бал – оцінка на 14-й день від початку лікування. Показники S + QoL до та після лікування подані відповідно до вихідного рівня та на 28–30-й день від початку терапії; * – ANOVA для порівняння між ІА, ІБ та ІІ групами.

обережній інтерпретації результатів та віднесенні їх до гіпотезогенерувальних.

У поточному проспективному дослідженні додавання cridanimod до стандартної етіотропної терапії асоціювалося з вираженою клінічною, мікробіологічною та імунологічною відповіддю у жінок з урогенітальними інфекціями. Найбільш значущими ефектами були: швидший регрес клінічних симптомів, вища частота ПЛР-негативізації вірусних ко-збудників (HPV, HSV) та нормалізація цитокінового профілю, що узгоджується із сучасними уявленнями про імунопатогенетичні механізми персистуючих ППСШ, описані в механістичних і клінічних дослідженнях [6, 8–13, 16, 17].

Вірусні ко-інфекції, насамперед HPV та HSV, відіграють ключову роль у підтриманні хронічного низькоінтенсивного запалення, порушенні мукозального імунітету й персистенції бактеріальних патогенів [3, 9, 11, 17, 20]. Для HPV продемонстровано взаємозв'язок між неуспішним кліренсом, особливостями вродженої та набутої імунної відповіді й ризиком неоплазії шийки матки [9–11]. HSV, своєю чергою, може зберігатися в сенсорних гангліях, формуючи тривалий латентний резервуар із періодичними реактиваціями на тлі імунного дисбалансу [3, 15]. Хламідійні та інші бактеріальні інфекції урогенітального тракту, особливо при рецидивному перебігу, асоціюються з трубно-перитонеальним безпліддям і негативними репродуктивними наслідками [6, 7, 13].

Дані сучасних імунологічних досліджень свідчать про те, що порушення інтерферонового захисту, дисбаланс IL-6/IL-10 та дефіцит ефективної мукозальної відповіді є ключовими механізмами персистенції цих інфекцій [6, 12, 21–24]. Інтерферонові шляхи відіграють центральну роль у контролі вірусної реплікації та активації клітин вродженого імунітету, зокрема NK-клітин і Th1-відповіді [21, 24]. sIgA та лактофлора є важливими компонентами мукозального бар'єру, що забезпечують локальний захист від патогенів і підтримують еубіоз [8, 22, 23]. Результати дослідження, які демонструють підвищення IFN- γ , зниження IL-6 та підвищення sIgA, узгоджуються з цими патофізіологічними моделями.

У проведеному дослідженні на 14-й день після розпочатого лікування частка пацієнток із клінічним покращенням (зменшенням вираженості основних симптомів щонайменше на 1 бал) у групах із cridanimod становила в середньому 78,3% (76,7–80,0%), тоді як у групі стандартної терапії – 56,7%. Вибір 14-го дня як точки оцінки ранньої динаміки симптомів зумовлений тим, що більшість клінічних проявів урогенітальних інфекцій регресують саме в перші 10–14 днів терапії [2, 5, 16]. Це дозволяє порівняти швидкість клінічної відповіді між схемами лікування. Однак, для уникнення потенційного зміщення результатів, наведено дані після завершення повного курсу лікування, що підтверджує стабільність терапевтичного ефекту. Паралельно спостерігалось підвищення рівня IFN- γ приблизно на 30,0% від вихідного, що свідчить про активацію Th1 / NK-відповіді, і зниження концентрації IL-6 у сироватці та цервікальному секреті більш ніж у 2,5 раза. Подібна динаміка корелює з концепцією переходу від

хронічного неконтрольованого запалення до більш збалансованого противірусного стану [12, 21–24].

Найбільш виражена міжгрупова різниця зафіксована щодо вірусних збудників. Частота ПЛР-негативізації HPV high-risk та HSV у групах комбінованої терапії досягала 90,0% та 86,7% відповідно, тоді як у групі стандартної терапії – 42,0% та 63,3%. Абсолютне зростання частоти кліренсу (ARR) для HPV становило 49,5%, для HSV – 46,9%, що відповідає числу пацієнток, яких необхідно пролікувати (NNT) = 2,0–2,1 для отримання 1 додаткового випадку вірусної елімінації. Ці дані особливо значущі з огляду на глобальну поширеність HPV та HSV [1, 3, 28], їхню здатність до персистенції та взаємодії з механізмами вродженого й адаптивного імунітету [9–11], а також внесок вірусних та бактеріальних ППСШ у розвиток неопластичних і репродуктивних ускладнень [13, 20].

Імунологічний супровід терапії продемонстрував тенденцію до відновлення мукозального захисту. Підвищення sIgA на 30,0% у групах із cridanimod узгоджується з концепцією посилення локальної імунної відповіді слизових оболонок [22, 23]. Підвищення IFN- γ та зниження IL-6, на тлі стабілізації клінічної картини, відповідають механізмам IFN-опосередкованої противірусної дії [12, 21, 24]. Аналіз сучасних досліджень свідчить про важливу роль цих шляхів у контролі хламідійної інфекції, вірусних ППСШ та дисбіозу піхви [6, 8, 12, 13, 22], і отримані результати поточного дослідження підтверджують цю патогенетичну модель у гінекологічному контексті.

Клінічний компонент є ключовим для практичної оцінки ефективності будь-яких додаткових терапевтичних заходів. У групах комбінованої терапії редукція симптомів і приріст інтегрального показника якості життя (S + QoL) були достовірно вищими порівняно з групою стандартної терапії, незалежно від того, йшлося про моно- чи мікст-інфекції. Це важливо як із погляду суб'єктивного благополуччя пацієнток, так і з позиції прихильності до лікування та зменшення потреби в повторних курсах терапії, що узгоджується з клінічними спостереженнями у жінок з урогенітальними інфекціями [19, 25].

Водночас слід чітко наголосити, що IFN-індуктори наразі не входять до міжнародних стандартів лікування ППСШ згідно з рекомендаціями CDC та інших провідних організацій [2], попри значний глобальний тягар цих інфекцій [1]. Доказова база щодо cridanimod обмежена, переважно містить механістичні дослідження, невеликі клінічні серії та одноцентрові спостереження. Отримані результати слід розглядати як гіпотезогенерувальні, які формують підґрунтя для подальших рандомізованих багатоцентрових досліджень, але не як підставу для рутинного включення IFN-індукторів у стандартизовані протоколи.

Перспективними напрямками досліджень є: підтвердження клінічної користі комбінованої терапії у підгрупах жінок із вірусно-асоційованими й мікст-інфекціями; вивчення довготривалої імунної пам'яті та впливу на частоту рецидивів; інтеграція клінічних, імунологічних, мікробіологічних і репродуктивних кінцевих точок [6, 12, 13, 20, 21, 27, 28]. Гармонізація майбутніх

протоколів із підходами CDC, IUSTI та європейських професійних товариств [2, 20], з урахуванням глобального тягаря HPV та інших ІПСШ [1, 28], дасть змогу в перспективі обґрунтовано переглянути позицію IFN-індукторів у клінічних рекомендаціях.

ВИСНОВКИ

Комбінована терапія (стандартна антибактеріальна/противірусна + cridaninod) забезпечила швидший клінічний відгук порівняно з монотерапією: покращення симптомів на 14-й день після розпочатого лікування спостерігалось у 76,7% пацієнток ІА підгрупи та 80,0% ІБ підгрупи проти 56,7% у ІІ групі ($p < 0,05$). Показник якості життя ($S + QoL$) підвищився на 52,8–54,3% у групах комбінованої терапії порівняно з 38,5% у групі стандартної терапії ($p < 0,05$), що перевищує клінічно значущий поріг. Частота ПЛР-негативізації основних збудників була достовірно вищою у ІА та ІБ підгрупах: *C. trachomatis*: 90,0–93,0% проти 83,0% у ІІ групі; HSV: 83,0–87,0% проти 63,0%; HPV high-risk: 88,0–90,0% проти 42,0% ($ARR = 49,5\%$, $NNT = 2,0$). Імунологічний профіль продемонстрував виражену активацію Th1 / NK-відповіді та зниження прозапальних маркерів: рівень IFN- γ підвищився на 29,9% у ІА підгрупі та на 29,6% у ІБ підгрупі, концентрація IL-6 у сироватці та цервікальному секреті знизилася у 2,7 та 2,8 раза, а рівень sIgA підвищився на 30,3% у ІА підгрупі та на 29,7% у ІБ підгрупі, що свідчить про відновлення ефективного мукозального імунного захисту. Через 6 міс. у групах комбінованої терапії зберігалася стійка вірусна

елімінація (HPV – 91,5%, HSV – 82,9%), тоді як у групі стандартної терапії відзначені рецидиви у 37,0–44,0% випадків. Ефективність cridaninod була порівнянною у випадках моно- і мікст-інфекцій, що підтверджує доцільність його застосування в обох категоріях.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані про клінічну та імунологічну ефективність cridaninod потребують підтвердження у багатоцентрових рандомізованих дослідженнях із чітко визначеними кінцевими точками – редукцією симптомів, елімінацією збудників і стійкістю клінічної ремісії.

Перспективними є дослідження ефективності комбінованої терапії у специфічних підгрупах: жінок із персистуючими або рецидивними вірусно-асоційованими ІПСШ, пацієнток із бактеріально-вірусними мікст-інфекціями та жінок із репродуктивними планами або залучених до програм ДРТ.

Подальші роботи мають включати моніторинг цитокінового профілю, маркерів мукозального імунітету й противірусної відповіді для уточнення механізмів пролонгованого ефекту cridaninod, а також аналіз впливу комбінованої терапії на фертильність і перебіг вагітності.

Узгодження майбутніх протоколів із міжнародними стандартами CDC, IUSTI та ESGE (European Society of Gynaecological Endoscopy – Європейське товариство гінекологічної ендоскопії) дозволить оцінити потенціал інтеграції IFN-індукторів у клінічні рекомендації та розробити персоналізовані алгоритми лікування на основі інфекційного й імунологічного профілю пацієнток.

Відомості про авторів

Вітюк Алла Дмитрівна – ПЗВО «Академія Добробут», м. Київ. E-mail: allaventura84@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0550-7196

Нагірняк Світлана Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: svitlanagirmiak@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5552-2031

Дворник Марія Павлівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: dvornik19881201@gmail.com

ORCID: 0009-0007-5976-1022

Information about the authors

Vitiuk Alla D. – PIHE “Dobrobut Academy”, Kyiv. E-mail: allaventura84@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0550-7196

Nagirniak Svitlana V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: svitlanagirmiak@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5552-2031

Dvornik Maria P. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: dvornik19881201@gmail.com

ORCID: 0009-0007-5976-1022

ПОСИЛАННЯ

1. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143304. doi: 10.1371/journal.pone.0143304.
2. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1.
3. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140765. doi: 10.1371/journal.pone.0140765.
4. Unemo M, Seifert HS, Hook EW 3rd, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):79. doi: 10.1038/s41572-019-0128-6.
5. Wiesenfeld HC, Manhart LE. Mycoplasma genitalium in Women: Current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen. *J Infect Dis*. 2017;216(2):389-95. doi: 10.1093/infdis/jix198.
6. Murray SM, McKay PF. Chlamydia trachomatis: Cell biology, immunology and vaccination. *Vaccine*. 2021;39(22):2965-75. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.043.
7. Davies B, Turner KME, Leung S, Yu BN, Frølund M, Benfield T, et al. Comparison of the population excess fraction of Chlamydia trachomatis infection on pelvic inflammatory disease at 12-months in the presence and absence of chlamydia testing and treatment: Systematic review and retrospective cohort analysis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171551. doi: 10.1371/journal.pone.0171551.
8. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, Ricci G, Comar M. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front Microbiol*. 2019;10:2451. doi: 10.3389/fmicb.2019.02451.
9. Nunes RAL, Morale MG, Silva GÁF, Villa LL, Termini L. Innate immunity and HPV: Friends or foes. *Clinics (Sao Pau-*

- lo). 2018;73(1):e549s. doi: 10.6061/clinics/2018/e549s.
10. Jensen JE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human Papillomavirus and Associated Cancers: A Review. *Viruses*. 2024;16(5):680. doi: 10.3390/v16050680.
11. Roy-Biswas S, Hibma M. The Epithelial Immune Response to Human Papillomavirus Infection. *Pathogens*. 2025;14(5):464. doi: 10.3390/pathogens14050464.
12. Xiang W, Yu N, Lei A, Li X, Tan S, Huang L, et al. Insights into host cell cytokines in Chlamydia infection. *Front Immunol*. 2021;12:639834. doi: 10.3389/fimmu.2021.639834.
13. Hoenderboom BM, van Ben-then BHB, van Bergen JEAM, Dukers-Muijers NHTM, Götz HM, Hoebe CJPA, et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect*. 2019;95(4):300-06. doi: 10.1136/sextrans-2018-053778.
14. Tatarchuk TF, Kvasha TI, Zakharenko NF, Kosei NV, Solskyi VS, Shmulian IV. Therapeutic options for endometrial hyperplasia management. Current recommendations and future directions. *Reprod Endocrinol*. 2021;60(4):74-83. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
15. Maltsev DV. Intraganglionic and intraneuronal control systems over latent herpesviruses in sensory ganglia of the peripheral nervous system. *Ukr Neurol J*. 2019;(2):12-21. doi: 10.30978/UNJ2019-2-12.
16. Bobrytska W, Nazar OV, Bondarenko TN. Solving the problem of combining mixed infections with the Human Papilloma virus. *Health Woman*. 2018;127(1):96-101. doi: 10.15574/HW.2018.127.96.
17. Bobrytska W. Optimization of therapy for HPV-associated dysplastic processes. *Health Woman*. 2016;114(8):29-32. doi: 10.15574/HW.2016.114.29.
18. Tutchenko TM, Burka AM, Boyarchuk IF, Trampolska AV, Yavniuk W, Ostroukh LS. Epidemiological and clinical trends of sexually transmitted infections. *Reprod Endocrinol*. 2021;58(2):55-62. doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.55-62.
19. Krotik O. Systemic and mucosal immunity in pregnant women with a history of urogenital infections. *Reprod Health Woman*. 2021;(4):70-5. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238165.
20. Konkov D, Tykholaz O, Ledin D. Modern strategies for the prevention and treatment of human papillomavirus. *Reprod Health Woman*. 2025;(6):53-64. doi: 10.30841/2708-8731.6.2025.341005.
21. Cordeiro PAS, Assone T, Prates G, Tedeschi MRM, Fonseca LAM, Casseb J. The role of IFN- γ production during retroviral infections: An important cytokine involved in chronic inflammation and pathogenesis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2022;64:e64. doi: 10.1590/S1678-9946202264064.
22. Peters BA, Usyk M, Burk RD. The female microbiome in HIV prevention, pathogenesis, and treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2025. doi: 10.1097/COH.0000000000000986.
23. Li Y, Jin L, Chen T. The effects of secretory IgA in the mucosal immune system. *Biomed Res Int*. 2020;2020:2032057. doi: 10.1155/2020/2032057.
24. Ivashkiv LB. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(9):545-58. doi: 10.1038/s41577-018-0029-z.
25. Hasanin ME, Aly SM, Taha MM, Mahmoud LSE, Aldhahi MI. The effect of laser biostimulation at sensitized acupoints on chronic pelvic pain and quality of life in women with pelvic inflammatory disease: A randomized controlled trial. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(2):354. doi: 10.3390/medicina61020354.
26. Al-Abbadey M, Liossi C, Graham CA. The impact of female chronic pelvic pain questionnaire (IF-CPPQ): A validation study. *Clin J Pain*. 2019;35(7):602-10. doi: 10.1097/AJP.0000000000000703.
27. McCullough A, Palokas M. Prevalence and incidence of Mycoplasma genitalium infection: a systematic review protocol. *JBIM Evid Synth*. 2024;22(4):700-05. doi: 10.11124/JBIES-23-00181.
28. Bruni L, Albero G, Serrano B, Meana M, Collado JJ, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the world: summary report 2023 Mar 10. Barcelona: HPV Information Centre; 2023. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
29. World Health Organization. Overview of WHO recommendations on HIV and sexually transmitted infection testing, prevention, treatment, care and service delivery [Internet]. Geneva: WHO; 2025. 15 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/B09471>.
30. Sherrard J, Wilson J, Donders GG, Mendling W, Skov Jensen J. 2018 European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2025. – Дата першого рішення 15.10.2025. – Стаття подана до друку 20.11.2025