Академия постдипломного образования
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-
биологического агентства России»

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия
(Сеченовский университет)

И.В. Нестерова, Е.О. Халтурина

**ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ:
СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И
ТАКТИКА
ИММУНОТЕРАПИИ**

Учебно-методическое пособие

Москва, 2020 год

УДК [616-092:612.017.1]-085.275 (072)
ББК 52.54я73

Рекомендовано к изданию Ученым советом АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
Протокол №3-20 от 23 октября 2020 г.

Авторы учебно-методического пособия:

Нестерова Ирина Вадимовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунопатологии и иммунодиагностики ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (зав. кафедрой доктор медицинских наук, профессор **Маркова Т.П.**), Москва, Россия.

Халтурина Евгения Олеговна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ России (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор **Балмасова И.П.**

доктор медицинских наук, профессор **Калюжин О.В.**

АННОТАЦИЯ

Данное учебно-методическое пособие посвящено проблеме диагностики и иммунотерапии приобретенных в процессе роста и развития организма человека повреждений иммунной системы - вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с различными клиническими проявлениями. Описаны повреждающие факторы, способствующие возникновению вторичных иммунодефицитов. Приведена классификация нарушений в иммунной системе при вторичных иммунодефицитах и стратегия их выявления с использованием иммунодиагностических приемов. Дана характеристика клинических синдромов, ассоциированных со вторичными иммунодефицитами. Охарактеризованы основные иммунотропные препараты и тактика их применения с целью направленной модуляции и коррекции иммунных нарушений при вторичных иммунодефицитах.

Учебно-методическое пособие «Вторичные иммунодефициты: стратегия диагностики и тактика иммунотерапии» составлено на основании Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.26 «Аллергология и иммунология (уровень подготовки кадров высшей квалификации)» (МЗ РФ, 2014) и может быть рекомендовано для студентов, клинических ординаторов и аспирантов медицинских вузов, слушателей факультетов непрерывного медицинского образования, врачей аллергологов-иммунологов, акушеров-гинекологов, педиатров, терапевтов, отоларингологов, инфекционистов, врачей общей практики, врачей клинической лабораторной диагностики.

УДК [616-092:612.017.1]-085.275
(072)
ББК 52.54я73

© Нестерова И.В., Халтурина Е.О., 2020г.
© АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 2020г.
ISBN 978-5-6045471-1-3

Содержание

Список сокращений	4
Введение.....	5
1.Вторичные иммунодефициты.....	8
Вопросы для самоконтроля.....	17
2.Классификация вторичных иммунодефицитов	17
3.Особенности клинических синдромов, ассоциированных с вторичными иммунодефицитами.....	30
4.Классификация иммуностропных препаратов.	45
5. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитов.....	61
Иммуностропные препараты для направленной- таргетной иммунотерапии (по точкам приложения) (Нестерова И.В. 1998-2018;).....	65
Основные принципы восстановления вторичных дефектов в системе интерферонов.....	66
Основные принципы иммунореабилитации (Нестерова И.В., 1992).....	73
Заключение	77
Ответы на вопросы для самоконтроля.....	79
Рекомендуемая литература	83

Список сокращений

ВтИД - вторичный иммунодефицит

НГ - нейтрофильные гранулоциты

ИЛ - интерлейкин

ИФН - интерферон

АГ - антиген

ЦМВ - цитомегаловирус

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ВЧГ 6 тип - вирус герпеса 6 тип

ВПГ1/2 - вирус простого герпеса 1/2 типа

КСФ - колониестимулирующий фактор

ФНО - фактор некроза опухоли

CD - номенклатура дифференцировочных антигенов
лейкоцитов человека

Ig - иммуноглобулин

СИ - системная иммунотерапия

Учебно-методическое пособие «**ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКА ИММУНОТЕРАПИИ**»
рекомендовано к изданию Ученым советом Академии постдипломного образования
Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, 2020 год.

Авторы:

Нестерова Ирина Вадимовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунопатологии и иммунодиагностики ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (зав. кафедрой доктор медицинских наук, профессор **Маркова Т.П.**), Москва, Россия

Халтурина Евгения Олеговна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор **Балмасова И.П.**

доктор медицинских наук, профессор **Калюжин О.В.**

Подписано в печать 07.11.2020 г.

Формат А5

Бумага офсетная. Печать цифровая. Тираж 100 Экз. Заказ №205338-11-20

(Печатный салон МДМ)

г. Москва, ул.Дмитрия Ульянова д.20, к. 1 Тел. 8-495-256-10-00

ISBN 978-5-6045471-1-3

9 785604 547113

Введение.

Иммунная система (ИС) – такая же важная часть функциональных систем человеческого организма, как нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая и др. (Р.М.Хайтов, 2018). Подразделение всех существующих заболеваний на болезни нервной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, системы пищеварительного тракта и т.д. является общепризнанным. В тоже время существуют болезни иммунной системы и, в частности, вторичные (приобретенные) иммунодефициты.

По мнению патриарха клинической иммунологии академика Р.В.Петрова (1982): «Иммунитет - один из механизмов охраны биологической индивидуальности: наследственность обеспечивает сохранение индивидуальности от поколения к поколению, иммунитет – на протяжении жизни индивидуума. Задача иммунной системы: контроль за генетическим постоянством внутренней среды организма - сохранение иммунного гомеостаза. Главная функция иммунной системы: иммунологический надзор, распознавание «своего» и «не своего, (чужого)», сохранение - своего», и мгновенное уничтожение и выведение «чужого». «Чужие»: различные микроорганизмы, собственные мутировавшие клетки в том числе опухолевые, трансплантированные ткани и органы,

различные антигены (АГ). При этом различные количественные и качественные дефекты механизмов иммунной защиты – иммунодефициты, могут нарушать распознавание и уничтожение (убийство, разрушение и элиминацию) «чужого», приводить к развитию преобладания в организме человека «чужого», например, различных микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов, простейших и т.д.). Вследствие этого происходит манифестирование различных заболеваний, в первую очередь, – нетипично протекающих инфекционно-воспалительных процессов (Нестерова И.В., 2018).

За последние десятилетия значительно увеличилось число людей, страдающих вторичными иммунодефицитными состояниями (вТИД), среди которых ведущая роль принадлежит вТИД с инфекционным синдромом, что составляет 85 - 95 %. Иммунокомпрометированность таких субъектов предрасполагает к возникновению острых, нетипично протекающих, хронических вялотекущих, или хронических упорно-рецидивирующих бактериальных инфекций, медленных вирусных и бактериальных инфекций, латентных, персистирующих, возвратных вирусных инфекций, плохо поддающихся традиционной терапии инфекций, вызванных грибами, ассоциированных инфекций в различных сочетаниях и т.д.

23. Kitagawa Y., Yamaguchi M., Zhou M., Komatsu T., Nishio M., Sugiyama T., Takeuchi K., Itoh M., Gotoh B. A tryptophan-rich motif in the human parainfluenza virus type 2 V protein is critical for the blockade of toll-like receptor 7 (TLR7) - and TLR9-dependent signaling. *J. Virol.*, 2011; 85: 4606–4611.
24. Ren J., Liu T., Pang L., Li K, Garofalo RP, Casola A, Bao X. A novel mechanism for the inhibition of interferon regulatory factor-3-dependent gene expression by human respiratory syncytial virus NS1 protein. *J. Gen Virol.*, 2011; 92(9): 2153–2159.
25. Haller O., Weber F. The interferon response circuit in antiviral host defense. *Verh K Acad Geneeskd Belg.*, 2009; 71(1-2): 73–86.
26. Shi L., Ramaswamy M., Manzel L.J., Look D.C. Inhibition of Jak1-dependent signal transduction in airway epithelial cells infected with adenovirus. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 2007; 37: 720–728.
27. Randall R. E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.*, 2008; 89: 1–47.

- клинической практике. Аллергология и иммунология, 2002, 3(3) С.325-331.
16. Сепиашвили Р.И. Основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике // Аллергология и иммунология. 2015. Том 15. №1 С.70-74,.
 17. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы.-М.: Медицина-Здоровье, 2019.-360 с.: ил.41, табл.13 ISBN 5-94255-044-4
 18. Учайкин В.Ф. Информационное письмо. Усовершенствованный способ лечения острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья (относящихся к II-IV группам здоровья). Информационное письмо. Москва, 2012.
 19. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. Москва, Издательство: «Фармарус Принт». 2005. 28С.
 20. Руководство для врачей: Иммуноterapia. 2-ое издание. Под редакцией Хаитова Р.М., Атауллаханова А.Е., Шульженко А.Е. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2018. 768С.
 21. Alsharifi, M., Regner, M., Blanden, R., Lobigs, M., Lee, E., Koskinen, A., Mullbacher, A. Exhaustion of type I interferon response following an acute viral infection. J. Immunol., 2006; 177: 3235–3241.
 22. Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infections. J. Interferon Cytokine Res, 2004; 24 (8): 439–454.

Лечение пациентов со втИД, сопровождающимся инфекционным синдромом – сложный многогранный процесс, при проведении которого должны быть учтены не только преобладающие на день обращения жалобы и проявления впервые возникшего острого или обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса, но и все «составляющие». К таким «составляющим» относятся имеющиеся «дремлющие» очаги хронической бактериальной инфекции вне обострения, латентная или персистирующая вирусная инфекция вне обострения, наличие поражения грибами и т.д. Кроме того, не менее значимо инфицирование по типу бессимптомного носительства патогенной или условно-патогенной флорой. Поскольку включение иммуномодулирующей терапии в комплекс традиционного лечения одной патологии, например, обострения хронического бронхита, может вызвать обострение хронического аднексита, хронического пиелонефрита или хронического орофациального герпеса и т.д. Немаловажным моментом является и уточнение возможных причин, способствовавших возникновению втИД, особенно ятрогенного характера, и разработка программных мероприятий, направленных на их устранение.

Проблема стратегии и тактики иммунотерапии втИД не может рассматриваться вне вопросов клинико-иммунологической диагностики, направленной на уточнение:

а) причин и времени возникновения втИД; б) характерных клинических проявлений и особенностей течения заболеваний, в) наличия клинических синдромов, ассоциированных со втИД - инфекционный синдром, аллергический, аутоиммунный, неопластический и их длительность и сочетаемость, г) особенности выявленных нарушений в иммунной системе; д) нарушения микробиоценоза открытых и закрытых слизистых, кожи; д) характер ответа на проводимую ранее иммунотерапию. При этом следует подчеркнуть, что только при условии соблюдения вышеупомянутого подхода к диагностике и комплексному лечению, возможно достижение хорошей клинико-иммунологической эффективности у каждого конкретного пациента.

1. Вторичные иммунодефициты

Вторичные иммунодефициты (втИД), или вторичная иммунная недостаточность, всегда имеют яркие клинические признаки того, что имеющиеся жалобы и клинические симптомы того, или иного заболевания не укладываются в обычную клиническую картину, а проводимая терапия в рамках разработанных и утвержденных Министерством Здравоохранения РФ стандартов не дает выраженной клинической эффективности, при этом

10. Нестерова И.В., Малиновская ВА.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. Capricorn Publishing Inc., 2004, 160с.
11. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммунологические препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине // Аллергология и иммунология. 2000. №3. С. 18-28.
12. Нестерова И.В., Старченко А.А., Иванова С.А., Симбирцев А.С. Иммунотерапия и иммуностропные препараты. Глава 5 в монографии «Справочник по иммунотерапии» под редакцией А.С.Симбирцева. Санкт-Петербург. Издательство: Диалог, 2002. С. 88-99.
13. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Основные клинические синдромы, ассоциированные с атипичной хронической активной инфекцией, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр. Разработка алгоритма клинической и лабораторной диагностики // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 1. С. 70—78. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-70-78.
14. Сепиашвили Р.И. Иммуностропные препараты: классификация, проблемы и перспективы. Аллергология и иммунология 2001. 2(1), С.39-41.
15. Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в

- терапевта» под редакцией А.С.Симбирцева и Г.В.Лавреновой. – Санкт-Петербург, Издательство: «Диалог». 2018. С.32-97.
6. Нестерова И.В., Клещенко Е.И., Ковалева С.В., Алексеева О.Н., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. Российский аллергологический журнал 2011. №2. С. 86-93.
 7. Нестерова И.В., Кокова Л.Н., Ломтатидзе Л.В. Значимость коррекции интерферонов статуса в комплексной терапии хронического упорно-рецидивирующего орофасциального герпеса. Цитокины и воспаление 2010. 9 №2. С. 67-72.
 8. Нестерова И.В., Ковалёва С.В., Клещенко Е.И., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферонов в лечении ОРВИ у иммунокомпрометированных ЧДБ детей. Педиатрия 2014. 93 №2. С.62-67.
 9. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Парфенов В.В., Кольцов В.Д. Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями. Педиатрия. 2014. 93 №3. С. 66-72.

применяемое лечение часто не заканчивается полным выздоровлением и не предупреждает рецидива инфекционно-воспалительного заболевания. ВТИД – это всегда определенная клиническая категория, имеющая весьма характерные признаки того, что иммунная система индивидуума компрометирована и не справляется с антигенной нагрузкой того или иного вида (бактерии, вирусы, грибы, аллергены, мутировавшие и опухолевые клетки и т.д.), чаще всего инфекционной, что проявляется нетипично протекающими острыми или хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями. Во-вторых, в основе клинических проявлений вТИД, как правило, лежит приобретенное, транзиторное или длительно существующее (от 6 месяцев до 3-6-10 и более лет) повреждение иммунной системы – своеобразная, лабораторно выявляемая, формула иммунного дефекта или комплекса иммунных дефектов. ВТИД, обусловленные аномальным функционированием иммунной системы, характеризуются полной или частичной недостаточностью функционирования ее различных звеньев, количественного и/или качественного характера. Они могут возникать внутриутробно, или в любые периоды постнатального развития: как после рождения ребенка, так и в процессе роста и развития организма, в любом периоде детского возраста, в юношеском, зрелом, пожилом и старческом возрасте. ВТИД - в конечном счете, обуславливает функциональную неадекватность иммунного ответа на

антигенную (АГ) нагрузку, а суть иммунопатогенеза любой формы вТИД заключается в невозможности полной или частичной АГ элиминации. (И.В.Нестерова, 2000, 2004-2006-2010).

ВТИД могут сопровождаться различными клиническими синдромами или их сочетаниями: инфекционным, аллергическим, аутоиммунным, лимфопролиферативным, неопластическим, синдромом дисбиотических нарушений.

Синдром (syndromum (греч.)– симптомокомплекс, совокупность симптомов, объединенных единым патогенезом **болезни.** При вТИД – единым иммунопатогенезом. При этом клинические синдромы, ассоциированные с вТИД, достаточно часто представлены коморбидными состояниями, т.е. комплексом заболеваний. Так, при вирусном инфекционном синдроме, ассоциированным со вТИД пациент может страдать комплексом инфекционно-воспалительных заболеваний вирусной этиологии: повторными ОРВИ с частотой острых эпизодов от 4-6 до 20-24 и более в год, упорно-рецидивирующей хронической герпетической инфекцией, ороназофациальной локализации, хроническими герпетическими ангинами, в том числе обусловленными такими герпес-вирусными инфекциями, как цитомегаловирусная инфекция, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, вирусом человеческого герпеса 6 типа, и/или хроническими герпетическими стоматитами упорно-рецидивирующего течения, хроническим генитальным

4. Возможно.

5. В течении 12 месяцев.

Рекомендуемая литература

1. Захарова И. Н., Торжхоева Л. Б., Заплатников А. Л., Коровина Н. А., Малиновская В. В., Чеботарева Т. А., Глухарева Н. С., Курбанова Х. И., Короид Н. В., Выжлова Е. Н. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011. №3. С. 49-54.
2. Маркова Т.П. Часто болеющие дети: взгляд иммунолога. Москва. Издательство: ТОРУС ПРЕСС, 2014. 192с.
3. Нестерова И.В. Вторичные иммунодефицитные состояния. Глава 4 в монографии «Справочник по иммунотерапии» под редакцией А.С. Симбирцева. Санкт-Петербург. Издательство: «Диалог». 2002. С.72-86.
4. Нестерова И.В. Иммуномодулирующая терапия при вирусных инфекциях. Глава 12 в монографии «Справочник по иммунотерапии» под редакцией А.С. Симбирцева. Санкт-Петербург. Издательство: «Диалог». 2002. С. 250-286.
5. Нестерова И.В. Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции в практике врача-оториноларинголога. Глава 2 в монографии «Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и

прогрессировании аутоиммунного процесса в реакциях общего иммунного ответа, интерлейкин-2 зависимыми иммунодефицитами, недостаточностью ИФН и другими нарушениями

4. Инфекционный, аллергический, аутоиммунный синдромы

5. Ассоциированность с различными заболеваниями вирусно-бактериальной этиологии.

Раздел 4. Классификация иммуотропных препаратов.

1. Иммуномодулирующее, иммунокорригирующее (иммунокорректирующее), иммуностимулирующее, иммунодепрессивное

2. *Иммунопрофилактика* - иммунизации вакцинами, профилактика возникновения респираторных вирусных и бактериальных инфекций с использованием различных иммуномодуляторов.

3. Нет, не возможно.

4. Да.

5. Да, можно.

Раздел 5. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитов.

1. Входит.

2. 2,5 - 6 месяцев

3. Позитивная клинико-иммунологическая динамика.

герпесом упорно-рецидивирующего течения, папилломатозом гортани и т.д. Подобные состояния имеют единый иммунопатогенез: различные моно- или комбинированные нарушения функционирования механизмов противовирусной иммунной защиты: системы интерферонов - дефектная индуцированная продукция ИФН α и ИФН γ , дефицит Т цитотоксических лимфоцитов и Т хелперов, естественных киллерных клеток и т.д. Нарушения механизмов противобактериального иммунитета при ВИД, когда страдают механизмы элиминации не вирусов, а бактерий, могут приводить к возникновению хронического тонзиллита с частыми обострениями, хронического фарингита с частыми обострениями, хронического отита с частыми обострениями, хронического гнойного пансинусита с частыми обострениями у одного и того же пациента. Нарушения противобактериальной иммунной защиты чаще всего ассоциированы с дефектом фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ), нейтропенией вторичного характера, формированием НГ с негативно трансформированным фенотипом и/или с дефицитом секреторного IgA, сывороточных IgG, IgM, IgA. Клинически такие состояния манифестируют хроническими бактериальными инфекционно-воспалительными заболеваниями ороназофарингеальной зоны: хроническими ринитами бактериальной этиологии, упорно-рецидивирующего течения, хроническими тонзиллитами с

частыми обострениями, хроническими фарингитами с частыми обострениями, хроническими гнойными синуситами или пансинуситами упорно-рецидивирующего течения, хроническими гнойными отитами с частыми рецидивами и т.д. Достаточно часто при втИД наблюдаются сочетания вирусного и бактериального инфекционных синдромов. В этих случаях иммунопатогенез втИД связан с комбинированными нарушениями иммунных механизмов, как противовирусной, так и противобактериальной защиты. При подобных коморбидных состояниях возвратные ОРВИ через 2-3 дня после контакта с респираторными или герпес-вирусами, практически всегда (в 89-95% случаев) осложняются обострением хронических бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний ороназофарингеальной зоны: хроническими ринитами бактериальной этиологии упорно-рецидивирующего течения, хроническими тонзиллитами с частыми обострениями, хроническими фарингитами с частыми обострениями, хроническими гнойными синуситами или пансинуситами, упорно-рецидивирующего течения, хроническими гнойными отитами с частыми рецидивами и т.д.

При аллергическом синдроме у пациента со втИД может иметь место комплекс аллергических болезней: круглогодичный аллергический ринит, аллергический фарингит, аллергический ларингит, поллиноз с проявлениями аллергического риноконъюнктивита и аллергического

а также естественные киллерные Т лимфоциты $CD3^+CD56^{+/-}$; NK ($CD3^-CD16^+CD56^+$; $CD3^-CD16^-CD56^+$; $CD56^+DR^+$),

5. Нет, не возможно.

Раздел 3. Особенности клинических синдромов, ассоциированных с втИД

1. Эти пациенты страдают хроническим тонзиллитом с частыми обострениями, хроническим фарингитом с частыми обострениями, хроническим синуситом или пансинуситом, рецидивирующего течения, хроническим ринитом с частыми обострениями и хроническим отитом, рецидивирующего течения. Бактериальная флора, являющаяся причинно-значимыми этиологическими факторами, разнообразна и часто представлена двумя или тремя ко-инфекциями.

2. Наиболее распространенными проявлениями аллергического синдрома при втИД являются аллергический ринит, аллергический фарингит, аллергический синусит, аллергический дерматит, бронхиальная астма и пищевая аллергия.

3. Для «*аутоиммунного синдрома*» характерны дискордантные изменения функционирования иммунной системы, которые с одной стороны сопровождаются дефицитом Т лимфоцитов с супрессорной активностью, с другой - поликлональной активацией В-лимфоцитов с характерной наработкой больших количеств аномальных иммуноглобулинов - аутоантител, гиперфункцией нейтрофилов в реакциях локального иммунного ответа и депрессией фагоцитарной активности НГ при

системы – своеобразная, лабораторно выявляемая, формула иммунного дефекта или комплекса иммунных дефектов.

4. Инфекционный синдром

5. Все описанные клинические синдромы являются «индикаторными болезнями» - «клиническими масками» иммунопатологии при ВИД. При этом в основе развития каждого клинического синдрома или комплекса синдромов, ассоциированных со ВИД, лежат моно- или комплекс различных иммунопатогенетически-значимых нарушений.

Раздел 2. Классификация вторичных иммунодефицитов

1. Современная классификация ВИД включает в себя как клинические синдромы, так и лабораторно выявляемые количественные и качественные дефекты в иммунной системе и системе ИФН.

2. При контакте с вирусными патогенами первыми реагируют система ИФН (адекватно вирусной нагрузке повышается локальная и системная продукция ИФН α/β , в более поздние сроки возрастает продукция ИФН γ).

3. Увеличивается количество цитотоксических Т лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ и их активированных форм CD3⁺CD8⁺CD25⁺, CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺, а также естественных киллерных Т лимфоцитов CD3⁺CD56⁺

4. Цитотоксические Т лимфоциты CD3⁺CD8⁺ и их активированные формы CD3⁺CD8⁺CD25⁺, CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺,

гайморита, бронхиальная астма, атопическая форма, атопический дерматит на фоне пищевой аллергии, хроническая крапивница, упорно-рецидивирующего течения. Вместе с тем, наблюдаются и сочетания различных синдромом: инфекционного с аллергическим, инфекционного с аутоиммунным. Так, например, иммунокомпрометированные лица из диспансерной группы «часто и длительно болеющих» (ЧДБ), страдают не только повторными ОРВИ с высокой степенью частоты (вирусный инфекционный синдром), но и частыми обострениями хронического тонзиллофарингита (бактериальный инфекционный синдром) «на хвостике» ОРВИ, при этом 30-45% таких пациентов, по нашим наблюдениям, страдают аутоиммунными тиреоидитом (аутоиммунный синдром, ассоциированный со ВИД).

Все вышеперечисленные клинические синдромы являются «индикаторными болезнями» - «клиническими масками» иммунопатологии при ВИД. При этом в основе развития каждого клинического синдрома или комплекса синдромов, ассоциированных со ВИД, лежат моно- или комплекс различных иммунопатогенетически-значимых нарушений. В детском возрасте клинические синдромы, ассоциированные со ВИД могут эволюционировать во времени, как в сторону «упрощения», так и в сторону «усложнения». Эта эволюция неизбежно сопровождается сменой «клинических масок».

Изложенная концепция иммунологической недостаточности – вТИД согласуется с концепцией академика Р.В.Петрова (1984) об «иммунологических мобилиях». Обе идеи исходят из того, что в физиологических условиях существует функциональное равновесие между постоянно меняющимися уровнями активности различных компонентов иммунной системы и АГ нагрузкой, а также возможностями конкретной индивидуальной иммунной системы и АГ нагрузкой. Однако, под агрессивным воздействием различных негативных повреждающих факторов (экологических, химических, физических, лекарственных (химиотерапия, ГКС, НПВП), микробных (вирусы, бактерии, грибы, прионы и т.д.) это равновесие нарушается, возникают разнообразные нарушения функционирования иммунной системы, количественного или функционального характера, - вТИД, сопровождающийся достаточно характерными клиническими проявлениями.

По данным Р.В.Петрова с соавт. (1984,1995), полученным при проведении эпидемиологических исследований в конце 20 века, ведущим клиническим проявлением вт ИД является инфекционный синдром, который встречается от 85 до 95 % случаев из общего числа всех наблюдаемых клинических синдромов, сопровождающих вТИД. Наши данные, полученные в исследовании «по обращаемости» (И.В.Нестерова, 2002-2010г.г.) свидетельствуют о том, что в общей сложности частота инфекционного синдрома

корректная комплексная диагностика позволяет подобрать не только адекватную этиотропную, но и адекватную иммунотропную терапию. Придерживаясь этих принципов стратегии и тактик, диагностики и иммунотерапии, возможно достигать позитивных клинико-иммунологических эффектов в лечении пациентов со вТИД.

Ответы на вопросы для самоконтроля

Раздел 1. Вторичные приобретенные иммунодефициты

1. ВТИД – это всегда определенная клиническая категория, имеющая весьма характерные признаки того, что иммунная система индивидуума компрометирована и не справляется с антигенной нагрузкой того или иного вида (бактерии, вирусы, грибы, аллергены, мутировавшие и опухолевые клетки и т.д.), чаще всего инфекционной, что проявляется нетипично протекающими острыми или хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями.
2. Инфекционный, аллергический, аутоиммунный синдромы, неопластический, нейро-эндокринный синдромы, синдром дисбиотических нарушений.
3. В основе клинических проявлений вТИД, как правило, лежит приобретенное, транзиторное или длительно существующее (от 6 месяцев до 3-6-10 и более лет) повреждение иммунной

Проведение интерфероно- и иммунотерапии при ВИД в рамках программ иммунореабилитации – сложнейшая проблема, которая требует хорошей подготовленности специалиста в области клинической иммунологии. Иммунотерапия - это «обоюдоострый меч» - сложнейшая манипуляция, которая в руках квалифицированного специалиста работает на благо больного, а в руках непрофессионала может принести непоправимый вред пациенту (Нестерова И.В., 2018). С нашей точки зрения методами иммунотерапии в совершенстве должны владеть, во-первых, клинические иммунологи, во-вторых, узкие специалисты: отоларингологи, неонатологи, педиатры, терапевты, инфекционисты, онкологи, акушеры-гинекологи, хирурги, пульмонологи, и врачи иных специальностей, прошедшие классическую первичную специализацию по клинической иммунологии и имеющие соответствующий сертификат специалиста, получившие возможность квалифицированно помогать пациентам в рамках своей основной специальности (Нестерова И.В., 2018).

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что болезни иммунной системы, – вторичные иммунодефициты, - являются объективной реальностью. Для проведения полноценной верификации диагноза необходимо проведение корректной комплексной диагностики, включающей клинико-анамнестический анализ, иммунодиагностику, детекцию патогенов и тестирование ответа ИС на их внедрение (серодиагностика). Не вызывает сомнений, что именно

составляет 98,3-100,0 %, однако, в «чистом виде» - чуть более 50 %. Опыт показывает, что в остальных случаях инфекционный синдром может сочетаться с аллергическим, аутоиммунным, неопластическим, нейро-эндокринным синдромами.

Длительные наблюдения за пациентами с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями и многочисленные работы, посвященные оценке иммунного статуса у больных хроническими воспалительными заболеваниями с частыми рецидивами, устойчивыми к традиционной терапии, показали, что снижение количества и функциональной активности Т и В лимфоцитов, их субпопуляций, нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов могут быть приобретенными вследствие воздействия самых разнообразных негативных повреждающих факторов. С другой стороны, по данным ВОЗ ВИД часто является одной из причин хронизации болезней при целом ряде хронических заболеваний. В то же время следует отметить, необычайное увлечение практическими врачами оценкой иммунного статуса у больных с различными формами хронической патологии. При этом некорректное использование средних показателей по большому числу параметров, не всегда правильно выведенные нормативные показатели – референсные значения, заставляют их предполагать, что каждый второй пациент имеет ВИД. Однако, всегда следует помнить, что на первом этапе

комплексной диагностики врач должен учитывать характерные жалобы пациента, провести поиск клинических критериев, указывающих на наличие втИД, выявить индуцирующие факторы, и только потом, на 2-ом этапе - провести полноценную диагностику состояния иммунной системы и интерферонового статуса, а при необходимости - и комплексную аллергодиагностику, а также оценку состояния аутоиммунитета.

Многими клиническими иммунологами были сделаны попытки классифицировать втИД. Приобретенные знания и мировой опыт в области диагностики и лечения первичных ИД позволили вплотную подойти к решению вопроса классифицирования вторичных нарушений функционирования иммунной системы. Стало понятным, что без глубокого анализа причин возникновения втИД, накопления новых научных данных об особенностях нарушений иммунной системы вторичного характера, уточнения и описания особенностей комбинаций этих нарушений, обобщения клинического опыта наблюдения за пациентом с втИД в процессе проведения иммуномодулирующей терапии, нельзя создать хорошую рабочую классификацию втИД, опираясь на которую можно было бы ориентироваться при выборе тактики проведения иммунотерапии.

4. Возможно ли цикличное повторение курсов иммунореабилитации?
5. В течении какого срока возможно достижение позитивного клинико-иммунологического эффекта при втИД?

Заключение

Проникновение методов иммунодиагностики, приемов восстановления нормального функционирования, а при необходимости, и подавления гиперактивности иммунной системы, в практическую клиническую медицину привело к тому, что с не всегда оправданной легкостью, специалистами различного профиля стали использоваться высокоактивные иммуностропные препараты различного происхождения, влияющие в той или иной степени на работу иммунной системы. Зачастую увлекшись звучанием слов “иммуномодуляция”, “иммуностимуляция” или “иммунокоррекция”, не зная ничего о клинико-иммунологических особенностях состояния своих пациентов, не контролируя состояние их иммунного статуса, не изучив особенности индивидуальной ответности иммунной системы пациента, специалистами различного профиля, к сожалению не знаящие хорошо клиническую иммунологию, вслепую назначают курсы иммуностропной терапии. К сожалению, некорректное применение такого вида лечения часто способно нанести непоправимый вред больному.

Методы аллерген-специфической (АСИТ) и аллерген-неспецифической фармакотерапии (блокаторы H1-гистаминовых рецепторов; препараты, повышающие способность сыворотки крови связывать гистамин; препараты, тормозящие высвобождение гистамина из клеток-мишеней аллергии; регуляторы и стабилизаторы клеточных функций; антилейкотриеновые препараты; агонисты бета-адренергических рецепторов; теофиллин; глюкокортикостероиды).

*XII. Адекватная задачам **терапия аутоиммунных заболеваний.***

XIII. Мониторинг иммунного статуса не реже, чем 1 раз в 3-4 недели.

XIV. Пролонгированность (до 2,5-4,5 месяцев) и цикличность повторения курсов иммунореабилитации (от 2 до 3 и более раз в год) в зависимости от получаемых клинико-иммунологических эффектов

Вопросы для самоконтроля

1. Входит ли режим «антигенного щажения» в программу иммунореабилитации?
2. Какова средняя длительность курсового лечения препаратами интерферона?
3. Что является критерием эффективности проводимой программы иммунореабилитации?

Вопросы для самоконтроля

1. Что подразумевает под собой понятие втИД?
2. Какие клинические синдромы сопровождают течение втИД ?
3. Что лежит в основе формирования втИД?
4. Какой синдром является основным клиническим маркером втИД?
5. Что такое «индикаторные болезни» втИД?

2.Классификация вторичных иммунодефицитов

Одна из первых попыток систематизировать вторичные ИДС была сделана в 1979 г. научной группой экспертов ВОЗ. Систематизация была проведена с учетом причин возникновения: протозойные инфекции; бактериальные медленные инфекции (лепра, туберкулез, сифилис и др.); вирусные инфекции; грибковые заболевания; инфекции и гельминтозы; нарушения питания (истощение, кахексия, нарушения всасывания); другие патологические состояния (онкологические заболевания, болезни почек, уремия, хроническая почечная недостаточность, болезни обмена веществ, хронические заболевания печени, ожоговая болезнь);

тяжелые хирургические травмы и послеоперационные осложнения, осложнения наркоза; лекарственные воздействия; некоторые лечебные воздействия (рентгеновское облучение, терапия кортикостероидами, цитостатиками, тимэктомия, дренаж грудного протока); воздействие физических факторов (ионизирующая радиация, коротковолновое электромагнитное излучение); химические факторы (вещества бензольного и толуолового рядов); большинство хронических заболеваний. Далее многочисленными авторами были сделаны попытки систематизировать, классифицировать втИД, в основном по причинам возникновения и механизмам повреждения. Однако, на наш взгляд, они не отвечали запросам практики и недостаточно ориентировали врача на осуществление лечебных мероприятий.

С нашей точки зрения для выбора оптимальной тактики проведения иммунотерапии, заместительного или позитивного иммуномодулирующего характера, при втИД, важно установить причину возникновения, уровень, характер, комбинации вторичных повреждений иммунной системы, с ориентацией на ведущий клинический синдром. Более 20 лет назад нами была предложена классификация втИД, как обобщение своего накопленного опыта (Нестерова И.В., 1992; 2002, 2010). Она учитывала этиологию и характер течения втИД, уровень повреждения с оценкой сочетаемости диагностируемых дефектов функционирования иммунной системы. Безусловно, в течение последних лет был накоплен

флоры с использованием на первом этапе бактериофагов и, при необходимости антибактериальной терапии, подобранной с учетом чувствительности к бактериофагам и антибиотикам.

Пробиотики: Максилак, Линекс форте, Примадофилус бифидус, Бифидумбактерин с, Бифиформ, Колибактерин сухой, Лактобактерин сухой, Лизалак, Нормофлорины (Л, Б, Д), Бак-Сет, Примадофилус Детский, Джуниор, Флонивин БС и т.д..

IV. Восстановление нарушенного микроэлементного состава при микроэлементах: цинка, железа, меди, кобальта, лития и т.д.: Витрум Бьюти Элит, АлфаВИТ, Витамакс, Витрум, Кальций-Д₃ Никомед, Мульти-табс, Олиговит, Селен Форте, Центрум, Юникап

V. Сбалансированная по белкам, углеводам, жирам (в т.ч. полинасыщенными жирными кислотами) и *витаминам диета*;

VI. Антиоксидантная терапия (витамины А, Е, С, селен и т.д.).

VII. Таргетная интерфероно- и/или иммунотерапия.

VIII. Адекватная задачам антибактериальная терапия при синдроме бактериальной инфекции.

IX. Адекватная задачам противовирусная терапия при вирусном инфекционном синдроме.

X. Проведение вакцинации против социально-значимых инфекций только после полноценного восстановления системы интерферонов и иммунной системы.

XI. Адекватная задачам терапия аллергических заболеваний.

- исключение дополнительного вмешательства вакцинами (бактериальные и вирусные АГ) - экзогенные АГ во время проведения иммунореабилитационных мероприятий;

- исключение постановки кожных проб с различными АГ и аллергенами (АЛ) - экзогенные АГ, проведения АСИТ;

- уменьшение потока вирусных и бактериальных АГ эндогенного происхождения - очаги хронической инфекции (санация очагов хронической инфекции);

- селективная деконтаминация патогенов вирусного и бактериального происхождения на открытых слизистых (носовые ходы, ротоглотка, респираторный тракт) и закрытых слизистых (желудочно-кишечный тракт, урогенитальный тракт).

II. Режим аллергенного (АЛ) щажения

- элиминация специфических АЛ (пищевых, бытовых, пыльцевых и других); назальный спрей «Аква Марис», Маример, Аква-Лор и др.

- дробная пролонгированная энтеросорбция - элиминация из ЖКТ пищевых, бытовых, пыльцевых и других АЛ.: Лактофильтрум, Полисорб, Полисорб МП, Полифепан, Смекта, Смектит, Энтергнин, Энтеросгель.

III. Восстановление нормального микробиоценоза слизистых открытых систем (респираторного) и закрытых систем (пищеварительный и урогенитальный тракт) с использованием основных компонентов нормальной микрофлоры кишечника: лактобациллы, бифидобактерии, нормальная кишечная палочка. Проведение элиминации патогенной или условно-патогенной

новый собственный опыт, проанализирован опыт и различные точки зрения отечественных и зарубежных клинических иммунологов. Предлагаемая ниже классификация втИД включает в себя как клинические синдромы, так и лабораторно выявляемые количественные и качественные дефекты в иммунной системе и системе ИФН.

При контакте с патогеном некомпromетированная иммунная система человека реализует стереотипный иммунный ответ на фоне развития острого вирусного или острого бактериального инфекционно-воспалительного процесса, в зависимости от вида патогена. Так, при контакте с вирусными патогенами первыми реагируют система ИФН (адекватно вирусной нагрузке повышается локальная и системная продукция ИФН α/β , в более поздние сроки возрастает продукция ИФН γ), дендритные клетки, со 2-го дня увеличивается количество нескольких субпопуляций естественных киллерных клеток, их функциональная активность, в зависимости от первичного или вторичного контакта с вирусным патогеном в течение 2-5 дней увеличивается количество цитотоксических Т лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ и их активированных форм CD3⁺CD8⁺CD25⁺, CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺, а также естественных киллерных Т лимфоцитов CD3⁺CD56⁺. Ответ со стороны гуморального звена зависит от первичного или вторичного контакта с данным вирусом и, в зависимости от этих обстоятельств, развивается через 3-5-7 дней: повышаются уровни

сывороточных IgM, а далее IgG, через 2-3 дня появляются специфические IgM к вирусному антигену (АГ), а в более поздние сроки – через 5-7 и более дней специфические IgG к вирусному АГ.

При контакте с бактериальными патогенами первыми реагируют нейтрофильные гранулоциты, повышается уровень провоспалительных цитокинов, через 2-3 дня – активируются моноциты, а далее – гуморальное звено, - в зависимости от обстоятельств, гуморальный ответ развивается через 3-5-7 дней: повышаются уровни сывороточных IgM, а далее IgG, через 2-3 дня появляются специфические IgM к бактериальному антигену (АГ), а в более поздние сроки – через 5-7 и более дней - специфические IgG к бактериальному АГ. В течение первых 2-3 дней после контакта с бактериальным АГ повышается количество и функциональная активность Т хелперов CD3+CD4+ и, в частности, Th1, продуцирующих провоспалительные цитокины.

Отсутствие стереотипного ответа при контакте с вирусными или бактериальными патогенами может являться свидетельством наличия «замаскированного» вТИД. Более того, отсутствие адекватного стереотипного ответа иммунной системы и системы ИФН при контактах с вирусными или бактериальными патогенами, на фоне которых развился тяжелый инфекционно-воспалительный процесс, т.е. обнаружение при проведении иммунодиагностики «лабораторно неизмененного» иммунного статуса, -

основных симптомов и тяжесть клинических проявлений при возникающих обострениях, удлинить в 4-5 раз клинко-иммунологическую ремиссию;

♦ значительно облегчить течение *аутоиммунных процессов*, добиваясь параллельно с проведением иммунореабилитации снижения до минимума доз глюкокортикоидов, иммуносупрессивных препаратов и неспецифических противовоспалительных препаратов (НПВП), ускорить выход в ремиссию в 1,5-2 раза, удлинить ремиссию в 1,5-2,5 раза, уменьшить проявление синдрома Иценко-Кушинга и нивелировать нарушения антибактериального иммунитета, возникающего на фоне использования гормональной терапии и НПВП;

♦ *при неопластических процессах различной локализации:* значительно облегчить переносимость химио- и лучевой терапии, нивелируя их побочные эффекты, улучшая комфортность жизни больных.

Основные принципы иммунореабилитации (Нестерова И.В., 1992)

1. Режим антигенного (АГ) щажения :

- исключение или ограничение контактов с носителями экзогенных вирусных и бактериальных АГ;

иммуномодулирующая и/или иммуносупрессивная терапия.

Наш опыт показывает оправданность дифференцированных подходов к проведению иммунореабилитации, включающей интерфероно- и иммунотерапию, у больных со вторичными иммунодефицитами, наличием патологической иммунологической толерантности, иммунологического паралича или других иммунопатологических состояний, сопровождающихся ведущими клиническими синдромами, - инфекционным, аллергическим, аутоиммунным и неопластическим. Использование различных программ иммунореабилитации позволяет в течение 3-12 месяцев достичь позитивного клинико-иммунологического эффекта:

♦ **при инфекционном синдроме:** уменьшить частоту рецидивов инфекционных эпизодов вирусного и бактериального происхождения в 3-6 раз, уменьшить в 2-3 раза тяжесть проявления, в 2-4,5 раза длительность течения инфекционного синдрома, ликвидировать склонность к постинфекционным осложнениям, значительно (в 2,5-5,5 раз) удлинить клинико-иммунологическую ремиссию. У 45,68% больных – уже через 6-8 месяцев добиться исчезновения клинических, бактериологических, вирусологических признаков, вирусной и бактериальной инфекции;

♦ **при хронических воспалительных заболеваниях различных органов и систем:** уменьшить частоту обострений в 2-4,5 раза, ускорить выходы в клинико-иммунологическую ремиссию в 2-3 раза, значительно уменьшить выраженность

свидетельствует о состоянии «парализиса» неадекватно функционирующей иммунной системы. Иными словами, иммунная система индивидуума реагирует на контакт с патогенами в «рамках своих возможностей»: при этом существует «феномен попытки ответа иммунной системы на инфекционный процесс», так, некоторые показатели, характеризующие вТИД при проведении иммунодиагностики, с «уровня дефицита» - «дотягивают до уровня» нормы на фоне контакта с патогенами.

В тоже время, следует отметить, что при отсутствии клинических проявлений говорить о наличии вТИД не представляется возможным. Наличие у человека только измененных или сниженных показателей, характеризующих работу иммунной системы, без клинических проявлений, в первую очередь, различных инфекционных синдромов, ассоциированных со вТИД, следует рассматривать, как состояние «риска развития клинических проявлений вТИД», и эти лица нуждаются в диспансерном наблюдении клинического иммунолога, соблюдении рационального режима питания, работы, отдыха и сна, витаминотерапии. В тоже время, в критические периоды жизни (предстоящие оперативные вмешательства, наркоз, политравма, ожоги, химио- или лучевая терапия и т.д.) данные индивидуумы нуждаются в проведении иммунопрофилактики и иммунореабилитации.

I. Классификация втИД по этиологии и характеру течения

I.I. Острые: возникают при травмах, ожогах, стрессах, тяжелой острой вирусной (грипп, ветряная оспа, герпесвирусная, цитомегаловирусная, инфекционный мононуклеоз- инфицирование ЦМВ, ВЭБ, ВЧГ6) или бактериальной инфекции, отравлении солями тяжелых металлов и хлорорганическими соединениями, состояния после хирургического оперативного вмешательства и наркоза, при массивных ожогах, лучевом поражении и т.д.

I.II. Хронические (длительно существующие - в течение не менее 6 месяцев, часто более чем 1-5-15 и более лет):

а) формируются в раннем детском возрасте в результате неблагоприятного анамнеза матери, длительного вирусного воздействия, перенесенной ЦМВ, ВЭБ, герпесвирусной инфекции в периоде новорожденности, перенесенного сепсиса бактериальной этиологии, массивной антибактериальной терапии, радиационных поражений, как следствие иммунодепрессивной терапии и т.д.;

б) формируются в детском, подростковом или юношеском возрасте после перенесенных тяжелых инфекций (грипп, тяжелая форма ветряной оспы, инфекционный мононуклеоз и др., инфекции, передающиеся половым путем, некорректно пролеченные антибиотиками, психоэмоциональные стрессы, перенесенные оперативные вмешательства, наркоз и т.д.;

в) формируются у лиц зрелого возраста и пожилых людей по тем же причинам, что и у подростков, дополнительными

К настоящему времени достигнуты весьма значительные успехи в клинической иммунологии, что стало возможным благодаря стремительному прогрессу в области фундаментальной иммунологии. Созданы новые методы иммунодиагностики, позволяющие тонко и многогранно тестировать состояние клеточного и гуморального иммунитета, системы фагоцитоза и комплемента, определять особенности цитокинового профиля здорового и больного человека, проводить диагностику медленных вирусных и бактериальных инфекций, тестируя при помощи моноклональных антител, как наличие самих антигенов, так и специфических антител класса IgM и IgG. Базируясь на результатах фундаментальной науки, получены абсолютно новые, не известные ранее иммуотропные препараты, позволяющие корректировать, модулировать и супрессировать неадекватно функционирующую поврежденную иммунную систему человека, находящуюся в состоянии гиперактивации (аллергия немедленного и замедленного типов, аутоиммунные и иммунокомплексные процессы, реакция трансплантат против хозяина), иммунологического паралича (неотвечаемости), изолированного или комбинированных дефектов функционирования (иммунодефицит) иммунной системы

На основании анализа результатов проведенных исследований нами **разработаны основные принципы и программы иммунореабилитации, в которые органично встраивается** **иммунокорректирующая,**

Основные принципы проведения иммунотерапии

Восстановление иммунной системы может носить характер заместительной иммунотерапии, или иммуномодулирующей терапии. При селективных нарушениях в иммунной системе возможно использование моно-иммунотерапии, при наличии комбинированных дефектов иммунной системы и системы интерферонов, количественного и/или функционального характера, при необходимости, возможно использование комбинированной иммунотерапии и комбинированной интерферон- и иммунотерапии. Иммунотерапия и интерферонотерапия органично включаются в программы иммунореабилитации.

Иммунотерапия, заместительная или иммуномодулирующая, проводимая у пациентов с острым, впервые возникшим ВИД, должна обязательно носить адекватный характер, т.е. учитывать все особенности нарушений функционирования иммунной системы.

На первых этапах проведения иммунотерапии, возможно, ее использование с заместительной целью. Однако, основной задачей является проведение направленного восстановления дефектно функционирующих звеньев иммунной системы с применением направленной (по точкам преимущественного приложения) иммуномодулирующей терапии.

причинами являются: тяжело протекавшие беременность и роды у женщин, повторные ЭКО (3-5 и более), более частое инфицирование инфекциями, передающимися половым путем у лиц обоего пола, «малая» иммунодепрессивная терапия по поводу более часто встречающихся в этом возрасте аутоиммунных заболеваний, «большая» иммунодепрессивная терапия при неопластических процессах, более частое использование НПВП и анальгетиков, глюкокортикоидов и.т.д.

II. Классификация вторичных ИД по уровню повреждений

II.I. Повреждение местного иммунного ответа:

- на уровне верхних дыхательных путей;
- на уровне нижних дыхательных путей;
- на уровне поврежденной и неповрежденной кожи;
- на уровне слизистых, контактирующих с внешней средой
(конъюнктивы, полость рта, наружные половые органы);
- на уровне закрытых слизистых желудочно-кишечного и уро-генитального тракта;

II.II. Повреждение системного иммунитета (тестируются в периферической крови).

II.III. Изолированные повреждения иммунной системы:

II.III.I. Дефекты функционирования Т лимфоцитов:

Количественный дисбаланс Т лимфоцитов:

- за счет недостаточности CD3⁺;
- за счет недостаточности CD3⁺CD4⁺, в том числе Th1 и Th2;
- за счет недостаточности CD3⁺CD8⁺;
- нарушение иммунорегуляторного индекса I CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺;
- CD3⁺CD56⁺;
- отсутствие активации в ответ на вирусную инфекцию: снижение
- CD8⁺CD25⁺; CD8⁺HLA-DR⁺; CD4⁺HLA-DR⁺; CD3⁺CD56⁺HLA-DR⁺;
- Увеличение иммуносупрессивной субпопуляции CD4⁺CD25⁺foxP3⁺;
- Увеличение субпопуляции наивных Т хелперов CD3⁺CD4⁺CD 45RA⁺;
- Дефицит CD3⁺CD4⁺CD 45RA⁺ - Т хелперов клеток памяти;
- нарушение иммунорегуляторного индекса II: CD3⁺CD4⁺CD 45RA⁺/ CD3⁺CD4⁺CD 45RA⁺;
- *Функциональные дефекты Т-лимфоцитов:*
- нарушение ответа на Т-митогены;
- нарушение продукции цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИФНγ, КСФ и.т.д.);

базисный непрерывный курс 3-5 дней, далее прерывистый курс: 2-3 раза в неделю. На курс лечения от 5 до 15 суппозиториев или инъекций; При необходимости курсы повторяют 1 раз в месяц, на протяжении 2-4 месяцев

3) восстановление Т-клеточного звена: имунофан, бестим, тимоген, изопринозин, - базисный курс – 10 дней. При необходимости курсы повторяют 1 раз в месяц, на протяжении 2-4 месяцев; после базисного 10-ти дневного курса возможен переход на поддерживающую терапию: суточная дозы назначается 2-3 раза в неделю на протяжении 1-1.5 месяцев.

4) ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ!

А) Восстановление системы ИФН проводится непрерывно на протяжении 2.5-4.5 месяцев, при этом препараты, назначенные для восстановления количества и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и естественных киллерных клеток, применяют с перерывом 7-10 дней, чередуя с иммуностимулирующими препаратами, выбранными для восстановления количества и функциональной активности Т лимфоцитов.

Б) При остром инфекционном процессе вирусно-бактериально-грибковой этиологии с самого начала лечения параллельно с иммуностимулирующей терапией проводится адекватная антибактериальная терапия, по возможности отсроченная на 3-5 дней от начала лечения, - полноценная противогрибковая терапия, и только при необходимости - противовирусная терапия синтетическими препаратами.

поддерживающую терапию: суточная дозы назначается 2-3 раза в неделю на протяжении 1-1.5 месяцев.

4) ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ!

А) Восстановление системы ИФН проводится непрерывно на протяжении 2.5-4.5 месяцев, при этом препараты, назначенные для восстановления количества и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и естественных киллерных клеток, с перерывом 7-10 дней, чередуются с иммунотропными препаратами, выбранными для восстановления количества и функциональной активности Т лимфоцитов.

Б) При остром инфекционном процессе вирусно-бактериальной этиологии с самого начала лечения проводится адекватная антибактериальная терапия, и только при необходимости - противовирусная терапия препаратами синтетического происхождения;

2. В ИД с синдромом вирусно-бактериально-грибковых инфекций:

1) иммуномодулирующая терапия рекомбинантным ИФН α 2b – Вифероном, локальная и системная терапия, с использованием принципов дифференцированных подходов и пролонгированного применения.

2) восстановление системы нейтрофильных гранулоцитов и естественных киллеров: перорально Ликопид (2-3 мг в сутки, 2 курса по 10 дней с перерывом не менее 20 дней), или Полиоксидоний (6-12мг в сутки, парентерально или ректально,

II. II. I. II. Дефекты гуморального звена:

- количественный дефицит В-лимфоцитов;
- нарушение митогенного ответа;
- дефицит секреторного IgA;
- селективный неполный дефицит IgA;
- селективный неполный дефицит IgG;
- селективный неполный дефицит IgM;
- дисиммуноглобулинемия за счет неполного дефицита IgA и IgM;
- дисиммуноглобулинемия за счет неполного дефицита IgA и IgG;
- дисиммуноглобулинемия за счет неполного дефицита IgG и IgM;
- пангипоиммуноглобулинемия;
- поликлональная В-активация.

II. II. I. III. Дефекты в системе нейтрофильных гранулоцитов:

- ❖ *Количественный дефицит:*
 - Вторичная нейтропения;
- ❖ *Функциональные дефекты:*
 - Нарушение хемотаксиса;
 - Нарушение адгезии;
 - Нарушение рецепторного аппарата - нарушение экспрессии CD11 β , CD32, CD62L, CD16 и т.д.

➤ Нарушение экспрессии активационных маркеров CD64, CD80, HLA-DR и т.д.

➤ Нарушение фагоцитарной активности:

- дефицит количества активно фагоцитирующих - «работающих» нейтрофилов;

- нарушение захвата антигенного материала;

- нарушение киллинга бактерий, грибов, вирусов и т.д.;

- нарушение переваривающей активности;

➤ нарушение микробицидной системы по типу нейтрофильных гранулоцитопатий в виде изолированного или комбинированного дефицита азурофильных и специфических желатиназных гранул, везикул (миелопероксидазы, неферментных катионных белков - дефенсинов, эстераз-протеаз, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы щелочной и кислой фосфатаз, НАДФ-оксидазы и т.д.).

➤ Дефекты продукции цитокинов (ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-8 и т.д.)

➤ Нарушения ответа в функциональных нагрузочных тестах *in vitro* (стимулированный NBT-тест, тест реализации катионных белков, тест расходования хлорацетат-AS-D-эстеразы, тест расходования миелопероксидазы).

II.II.IV. Дефекты моноцитарно-макрофагальной системы:

- дефекты опсонизации;

- дефекты хемотаксиса;

6. При необходимости курсы повторяют в критические периоды.

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ при втИД С СИНДРОМОМ АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ

1. ВтИД с синдромом вирусно-бактериальных инфекций:

1) восстановление ИФН-статуса: заместительная и иммуномодулирующая терапия рекомбинантным ИФНа2b – *Виферон*, локальная и системная терапия, с использованием принципов дифференцированных подходов и пролонгированного применения.

2) восстановление системы нейтрофильных гранулоцитов и естественных киллеров: Ликопид (2-3 мг в сутки, 2 курса по 10 дней с перерывом не менее 20 дней), или Полиоксидоний (6-12 мг в сутки, парентерально, ректально и/или вагинально, базисный непрерывный курс 3-5 дней, далее прерывистый курс: 2-3 раза в неделю. На курс лечения от 5 до 15 суппозиторий или инъекций; При необходимости курсы повторяют 1 раз в месяц, на протяжении 2-4 месяцев;

3) восстановление Т лимфоцитов: имунофан, бестим, тимоген, изопринозин, - базисный курс – 10 дней. При необходимости курсы повторяют 1 раз в месяц, на протяжении 2-4 месяцев; после базисного 10-ти дневного курса возможен переход на

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ДЕФЕКТОВ В СИСТЕМЕ ИНТЕРФЕРОНОВ

рекомбинантный интерферон альфа 2b в комбинации с антиоксидантами

при ВИД с вирусным инфекционным синдромом (повторные ОРВИ, рецидивирующие и/или персистирующие герпес-вирусные, инфекции, рецидивирующие инфекции, вызванные папилломавирусами, вирусом контагиозного моллюска и т.д.)

1. Локальное применение – использование мази или геля Виферон для обработки слизистых носовых ходов, миндалин, задней стенки глотки, языка щек и т.д., а также локусов герпетических поражений на коже и слизистых 3-5-6 раз в сутки;
2. Системное применение Виферона высокие или средние дозы Виферона с самого начала лечения (начиная с 2-3 млн., реже – с 4-6 млн.).
3. Дозы Виферона снижаются «шаг за шагом» в 1,5-2 раза каждые 3-4 недели, реже, - каждый месяц.
4. При рецидиве инфекции – возврат к прежней, более высокой дозе на 2-3 недели, далее, - попытка снижения дозы.
5. Длительность курсового лечения Вифероном – не менее 3,5-4,5 месяцев.

- дефекты фагоцитоза;
- дефекты продукции цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО, ИЛ-8 и т.д.)

II.II.IV. Дефекты натуральных (естественных) киллерных клеток (CD16⁺, CD56⁺, CD56⁺⁺/CD16^{+/-}, CD56⁺/CD16⁺⁺, CD3⁺/CD16⁺/CD56⁺, CD56⁺DR⁺).

II.II.IV. Дефекты системы комплемента: дефекты C3, C4, C5, CH50.

II.II.I.VII. Дефекты интерферонов статус:

- дефицит сывороточного ИФН α ;
- дефицит сывороточного ИФН γ ;
- дефект индуцированной продукции ИФН α ;
- дефект индуцированной продукции ИФН γ ;

II.II.I.VIII. Дисбаланс цитокинового статуса:

- нарушение синтеза различных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6 ФНО, ИЛ-8;
- «цитокиновый шторм»;

II.II.II. Комбинированные повреждения иммунной системы:

Возможны различные варианты комбинированных ИД в виде разнообразных сочетаний повреждений:

- локального и системного иммунитета;
- сочетанное повреждение Т лимфоцитов и гуморального звена;

- сочетанное повреждение Т лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов;
- сочетанное повреждение гуморального звена и нейтрофильных гранулоцитов;
- сочетанное повреждение Т лимфоцитов, гуморального звена и нейтрофильных гранулоцитов;
- сочетанное повреждение Т лимфоцитов, системы интерферонов и/или естественных киллерных клеток.

Рисунок 1. Классификация моно- и комбинированных вторичных иммунодефицитов

ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ- ТАРГЕТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ (по точкам приложения) (Нестерова И.В. 1998-2018;)

1. Восстановление системы интерферонов:

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРФЕРОН $\alpha 2b$ в комбинации с антиоксидантами – ВИФЕРОН

2. Восстановление количества и функциональной активности фагоцитов (нейтрофильных гранулоцитов:

ЛИКОПИД,
ПОЛИОКСИДОНИЙ;

3. Восстановление количества и функциональной активности естественных киллерных клеток:

ЛИКОПИД,
ПОЛИОКСИДОНИЙ;

4. Восстановление гуморального звена:

ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ,
НИЗКОИММУНОГЕННЫЕ ВАКЦИНЫ: ИРС-19,
ИМУДОН, ИСМИГЕН,
РИБОМУНИЛ, БРОНХО-ВАКСОМ, БРОНХОМУНАЛ;

5. Восстановление количества и функций Т лимфоцитов:

ИМУНОФАН, ТИМОГЕН, БЕСТИМ, ИЗОПРИНОЗИН

фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, б) дефицит сывороточных IgM или IgG, в) комбинированный дефицит IgM и IgG.

3) *имеются лабораторно подтвержденные дефекты функционирования иммунной системы, но отсутствуют клинические признаки втИД* – иммуномодулирующая терапия *не проводится*, пациент должен быть отнесен в *группу риска* и находиться под наблюдением специалиста – клинического иммунолога.

Иммунотерапия, заместительная или иммуномодулирующая, проводимая у пациентов с острым, впервые возникшим втИД, может носить однократный, но обязательно адекватный характер, т.е. учитывать все особенности поражения иммунной системы. Курсовое лечение таких пациентов может длиться от 7-10 до 14 дней.

При длительно существующих вторичных ИД с инфекционным синдромом подходы к проведению иммунотерапии несколько иные. На первых этапах проведения иммунотерапии, возможно, ее использование с заместительной целью. Однако, основной задачей является достаточно длительное (2,5 - 3 месяца и более) проведение восстановления дефектно функционирующих звеньев иммунной системы с применением направленной иммуномодулирующей терапии (по точкам преимущественного приложения иммуотропного препарата).

Рисунок 2. Классификация дефектов в системе интерферонов

Вопросы для самоконтроля

1. Какой принцип лежит в основе современной классификации вторичных иммунодефицитов?
2. Какое звено иммунной системы реагирует первым при контакте с вирусными патогенами?
3. Количество каких субпопуляций Т лимфоцитов увеличивается при вирус-индуцированном иммунном ответе?
4. Перечислите основные клетки иммунной системы, принимающие участие в реализации противовирусного иммунного ответа.

5. Возможна ли постановка диагноза втИД только на основании данных лабораторного обследования пациента?

3. Особенности клинических синдромов, ассоциированных с вторичными иммунодефицитами

В практике различных специалистов: терапевтов, пульмонологов, отоларингологов, урологов, гинекологов, хирургов достаточно часто встречаются заболевания, клинические проявления которых ассоциированы со втИД. При этом по частоте встречаемости на первом месте стоит «инфекционный синдром».

Вирусный инфекционный синдром чаще всего представлен возвратными ОРВИ, с частотой острых эпизодов у детей от 8-10 до 16-24 и более в год. У взрослых от 4-6 до 16-24 и более в год. Этиологические факторы вирусного инфекционного синдрома представлены риновирусами, аденовирусами, риносинцитиальной вирусной инфекцией и т.д. Другим проявлением вирусного инфекционного синдрома, ассоциированного со втИД, являются рецидивирующие вирусные герпетические тонзиллиты, тонзиллофарингиты, вызываемые вирусами простого герпеса 1, реже 2 типа, вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом человеческого герпеса 6 типа (ВЧГ6). По существу, - это

воспалительные процессы различной этиологии. Одним из обязательных условий проведения иммуномодулирующей терапии при втИД с инфекционным синдромом, является выполнение ее в рамках традиционного лечения. При этом на начальных этапах, в зависимости от вида инфекционного синдрома, иммуномодулирующая терапия должна обязательно сочетаться с антибактериальной, противовирусной и/или противогрибковой терапией

Тактика проведения иммунотерапии при втИД:

1) имеются ***клинические признаки ИД и лабораторно подтвержденные дефекты*** функционирования иммунной системы – ***проводится*** иммуномодулирующая терапия;

2) имеются ***клинические признаки ИД, но лабораторно подтвержденных дефектов*** иммунной системы ***не выявлено*** – ***проводится*** иммуномодулирующая терапия, ориентированная на клинические признаки, свидетельствующие о нарушении функционирования того, или иного звена иммунной системы, например, 1) при рецидивирующих вирусных инфекциях чаще всего имеются дефектность функционирования системы интерферонов, дефицит Т цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов, дефицит естественных киллерных клеток; 2) при рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и/или подкожно-жировой клетчатки чаще всего имеются: а) нейтропения и/или нарушение

аутоиммунных процессов при проведении различных иммунотерапевтических мероприятий.

В связи с изложенным становится очевидной необходимость разработки стратегии и тактики проведения иммунотерапии у лиц со вТИДС с инфекционным синдромом.

Стратегия проведения иммунотерапии

1. Пациенты, страдающие вТИД с инфекционным синдромом, представленным вирусной, бактериальной, грибковой или ассоциированными инфекциями в остром периоде болезни или в периоде обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса, должны получать не только рациональную противоинфекционную (антибактериальную, противовирусную, антимикотическую) терапию, но и соответствующую профилю, виду и комбинации поражений иммунной системы, иммунотерапию. Иммунотерапия должна проводиться в рамках программы иммунореабилитационных мероприятий на фоне постоянного мониторингирования иммунного статуса.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ - «золотой стандарт» иммунотерапии. Результатом ее влияния при вТИД с инфекционным синдромом является восстановление работы дефектных звеньев иммунной системы, нивелирование гиперэргических реакций, восстановление адекватности реагирования иммунной системы на имеющиеся инфекционно-

постоянно персистирующая герпес-вирусная инфекция, прогрессирование которой во времени вызывает присоединение новых повреждений иммунной системы, т.е. усугубление уже имеющегося вТИД. При этом стандартная терапия не профилактирует возникновение новых эпизодов ОРВИ или обострений хронического герпес-вирусного тонзиллита.

Клинические критерии вторичного иммунодефицита с вирусным инфекционным синдромом:

- ❖ Повторные эпизоды ОРВИ у взрослых пациентов с частотой от 4 до 24 и более в год, у детей от 8-10 до 24 и более раз в год;
- ❖ Хронические герпес-вирусные инфекции, рецидивирующего или упорно-рецидивирующего течения, вызываемые вирусом простого герпеса I или вирусом простого герпеса II, вирусом опоясывающего лишая (герпетический тонзиллит, герпетический фарингит, герпетический стоматит, герпетический глоссит и т.д.);
- ❖ Инфекционный мононуклеоз, вызываемый вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, вирусом человеческого герпеса 6 типа;
- ❖ Хроническая активная инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, вирусом человеческого герпеса 6 типа, возникшая после «банального» ОРВИ или после перенесенного мононуклеоза;

- ❖ Хроническая папилломавирусная инфекция, в т.ч. папилломатоз гортани;

В тоже время имеются пациенты из диспансерной группы ЧДБ, которые страдают острыми или хроническими респираторными инфекциями верхних дыхательных путей только бактериальной этиологии. У таких пациентов втИД ассоциирован с синдромом бактериальных инфекций. Эти пациенты страдают хроническим тонзиллитом с частыми обострениями, хроническим фарингитом с частыми обострениями, хроническим синуситом или пансинуситом, рецидивирующего течения, хроническим ринитом с частыми обострениями и хроническим отитом, рецидивирующего течения рецидивирующим хроническим бронхитом, повторными пневмониями, упорно-рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного и урогенитального тракта. Бактериальная флора, являющаяся причинно-значимыми этиологическими факторами, разнообразна и часто представлена двумя или тремя ко-инфекциями.

4. Могут ли быть мишенями для действия моноклональных антител растворимые рецепторы?
5. Можно ли плазмаферез отнести к иммунотерапевтическим мероприятиям?

5. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитов

Проблема проведения рациональной иммунотерапии у пациентов, страдающих втИД с различными инфекционными синдромами, – проблема комплексная и должна решаться комплексно с четким пониманием того, что в основе всех клинических особенностей различных инфекционно-воспалительных заболеваний моно- или комбинированной этиологии, лежит, в основном, комбинированное поражение иммунной системы, приведшее к нарушению противовирусных, противобактериальных и противогрибковых механизмов защиты. Недопонимание тончайших механизмов нарушений иммунной системы, неадекватная санация всех существующих очагов хронической бактериальной или, к примеру, упорно-рецидивирующей вирусной инфекции, отсутствие учета других синдромов, сопровождающих вторичный ИД, - аллергического, аутоиммунного, нейроэндокринного может привести к негативным последствиям,- обострению неучтенных хронических очагов инфекции, запуску или обострению

1.1. ИЛ-1 β (Беталейкин), ИЛ-2 (Ронколейкин);

2. Колонистимулирующие факторы (КСФ)

2.1. Гранулоцитарный (Г-КСФ) - **Нейпоген, Граноцит**;

2.2. Гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ) - **Лейкомакс**.

3. Антицитокиновая терапия

1. Моноклональные антитела: против цитокинов и их рецепторов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО α и т.д.)

2. Фармакокоррекция гиперпродукции ФНО α

2.1. Ингибиторы транскрипции - **Пентоксифеллин**;

2.2. Ингибиторы трансляции - **глюкокортикоиды**;

2.3. Препарат, укорачивающий период полужизни ФНО α , - **Талидамид**;

2.4. Ингибиторы активатора фактора транскрипции ФНО α - **антиоксиданты**;

2.5. Ингибиторы синтеза ФНО α - **простаноиды, аденозин**;

2.6. Ингибиторы процессинга ФНО α - **металлопротеазы**.

2.7. Моноклональные антитела - антагонисты ФНО α - растворимые рецепторы и антитела (**Ремикейд, Инфликсимаб**).

Вопросы для самоконтроля

1. Какие виды иммуотропных воздействий выделяют в настоящее время?

2. Что подразумевает под собой термин иммунопрофилактика?

3. Возможно ли использование вакцин для пассивной иммунизации?

Клинические критерии синдрома бактериальных инфекций, ассоциированных со втИД:

- ❖ хронический тонзиллит с частыми обострениями;
- ❖ хронический фарингит с частыми обострениями;
- ❖ хроническим синусит или пансинусит, рецидивирующего или упорно-рецидивирующего течения;
- ❖ хроническим ринит с частыми обострениями;
- ❖ хронический отит, рецидивирующего или упорно-рецидивирующего течения;
- ❖ Хронический рецидивирующий бронхит;
- ❖ Повторные пневмонии;
- ❖ Сепсис;
- ❖ Перитонит;
- ❖ Острый деструктивный панкреатит;
- ❖ Деструктивная пневмония;

- ❖ Хроническая пиодермия, упорно-рецидивирующего течения;
- ❖ Хронический фурункулез, упорно-рецидивирующее течение;
- ❖ Хронические инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта, упорно-рецидивирующего течения;
- ❖ Хронические инфекционно-воспалительные заболевания желудочно-кишечного о тракта, упорно-рецидивирующего течения;

Наш практический опыт и опыт других исследователей свидетельствует о том, что наиболее сложными пациентами являются лица со ВИД, ассоциированным с различными заболеваниями вирусно-бактериального этиологии. У таких пациентов ОРВИ, как правило осложняется присоединением острых бактериальных осложнений, или обострениями хронических инфекций бактериальной этиологии. При проведении клинко-иммунологического обследования этой группы пациентов выявлены нарушения как мукозального, так и системного иммунитета: угнетение функций макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, Т и В лимфоцитов, гуморального звена, индуцированной продукции ИФН, нарушения цитокиновой регуляции. Наиболее частым вариантом нарушения функционирования иммунной системы при инфекционном синдроме является вторичный комбинированный ИД.

2. Получаемые с использованием биотехнологических генно-инженерных методов (рекомбинантные)

- 2.1. ИФН-альфа2 - **Реаферон, Реальдирон, Виферон, Роферон, Интрон, Инрек;**
- 2.2. ИФН-бета - **Берофор, Бета-ферон;**
- 2.3. ИФН-гамма - **Гамма-ферон, Ингарон.**

Д. Синтетические препараты с поливалентными эффектами

1. Производные полиэтиленпиперазина: **Полиоксидоний**
2. Производные мурамилдипептида: **Ликопид**
3. Производные имидазола: **Левамизол-Декарис**

Е. Препараты нуклеиновых кислот естественного и синтетического происхождения

1. Дрожжевого происхождения: **Нуклеинат натрия**
2. Пиримидиновые производные: **Пентоксил, Метилурацил**
3. Синтетические двуцепочечные полинуклеотиды (искусственно синтезированные РНК)
 - 3.1. Полирибоадениловая кислота (поли а);
 - 3.2. Полирибоуридиловая кислота (поли у);
 - 3.3. Полирибоцитидиловая кислота (поли ц);
 - 3.4. Полирибоинозиновая кислота (поли и);
 - 3.5. **Полудан:** полирибоадениловая (поли а) - полирибоуридиловая (поли у)
 - 3.6. **Полигуацил:** полирибоцитидиловая (поли ц) - полирибогуаниловая (поли г).

Ж. Цитокины

1. Интерлейкины рекомбинантные

2.3. Препараты дрожжевой РНК;

2.3.1. **Нуклеинат натрия;**

2.4. Низкоиммуногенные вакцины:

2.4.1. Бактериального происхождения, повышающие специфический иммунитет: **Бронхо-ваксом, Бронхомунал, ИРС-19, Имудон, Исмиген, Солкоуравак** и.т.д.;

2.4.2. Рибосомального происхождения: **Рибомунил** и.т.д.

В. Препараты, восстанавливающие систему нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов-макрофагов

1. Рекомбинантные колониестимулирующие факторы

1.1. **Нейпоген, Грасальва, Зарсио, Иммуграст, Лейкостим, Миеластра, Теваграсим, Филграстим, Граноген** и.т.д.

2. Синтетические препараты

2.1. **Левамизол-декарис, Ликопид, Полиоксидоний, Метилурацил, Пентоксил**

3. **Интерфероны**

3.1. Человеческие;

3.2. Рекомбинантные;

Г. Интерфероны

1. Получаемые из человеческой крови (природные)

1.1. ИФН-альфа - лейкоцитарные: **Вэллферон, Эгиферон, человеческий лейкоцитарный интерферон;**

1.2. ИФН-бета - фибробластный - **Ферон, человеческий фибробластный ИФН;**

1.3. ИФН-гамма - человеческий иммунный ИФН, ИФН-γ;

Персистирующая вирусная инфекция (ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-6, ВЭБ, ЦМВ и др.), протекающая на фоне вТИД, часто осложняется бактериальной суперинфекцией, а в ряде случаев и оппортунистическими инфекциями, либо наоборот. Отягощающим моментом в усугублении вТИД является широко используемая на практике некорректная антибактериальная терапия. вТИД могут возникать, как остро, транзиторно, так и длительно негативно эволюционировать, переходя в хроническую форму, под влиянием, как экзо- так и эндогенных влияний. Кроме того, это приводит к развитию других клинических синдромов, в частности аллергического и аутоиммунного, что провоцирует частые затяжные обострения хронической патологии, резистентные к антибактериальной терапии. При этом зачастую на первый план выступает другой клинический синдром, маскируя первопричинный, например аллергический, что еще более затрудняет его диагностику, «путает клинические маски», осложняет течение и отягощает исход.

**Дефекты функционирования иммунной системы при вТИД с различными инфекционными синдромами
(частота встречаемости нарушений в %):**

1. вТИД с синдромом бактериальной инфекции

1.1. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов (82,92%)

1.1.1.Нейтропения

1.1.2.Нарушения фагоцитарной функции:

-хемотаксиса

-экспрессии рецепторов CD11b, CD18, CD16, CD32, CD63, CD62L, CD95 и т.д.

- процессов поглощения и переваривания;

- микробицидных систем (миелопероксидазы, дефенсины-КБ, эластазы, оксидазных систем);

1.1.3.Нарушение ответа в нагрузочных тестах in vitro:

- стимулированный NBT-тест;

- нагрузочный тест по расходу миелопероксидазы;

- нагрузочный тест реализации катионных белков;

- нагрузочный тест по расходу хлор-ацетат-AS-D-

эстеразы;1.2.Дефекты гуморального иммунитета (74,92%)

1.2.1. Дефицит В лимфоцитов;

1.2.2. Селективный дефицит IgG;

1.2.3. Селективный дефицит IgA;

1.2.4. Селективный дефицит IgM;

1.2.5. Дисиммуноглобулинемия;

1.2.6. Пангипоиммуноглобулинемия;1.3.Дефекты Т

лимфоцитов(49,95%)

1.3.1. Дефицит CD3⁺ ;

1.3.2. Дефицит CD3⁺CD4⁺;

1.3.3. Дефицит Th1;

1.3.4. Нарушение спонтанного и/или индуцированного митогенного ответа;

2.2. Инозины: инозин-пранобекс: **Гроприносин, Изопринозин,**

Б. Препараты, восстанавливающие гуморальный иммунитет

1. Иммуноглобулины для пассивной заместительной иммунотерапии:

1.1. Иммуноглобулины для внутривенного введения:

1.1.1. IgG – обогащенные: **Биавен В.И. Бивигам, Вигам, Габриглобин, Гаманорм, Гаммагарт, Каримун, Кедрион, Интратект, Иммуновенин, Имбиоглобулин, И.Г.Вена Н.И.В., Иммуноглобулин G, Октагам, Панглобулин, Полигам, Привиджен, Сандоглобулин, Флебогамма, Эндоглобулин,** и т.

1.1.2. Поликлональные IgM – обогащенные иммуноглобулины: **Пентаглобин;**

1.1.3. Специфические внутривенные иммуноглобулины обогащенные антителами против ЦМВ – **Неоцитотект** и против вируса гепатита В **-Неогепатект** и т.д.;

1.2. Иммуноглобулины для местного применения: комплексный иммуноглобулиновый препарат, обогащенный IgM (**КИП**), **Чигаин** и т.д.;

1.3. Иммуноглобулины для внутримышечного использования;

2. Препараты, модулирующие гуморальный иммунитет:

2.1. Синтетические иммуностимуляторы с поливалентным действием:

2.2.1. **Полиоксидоний;**

2.2.2. Мурамилдипептиды: **Ликопид** и т.д.;

относительной избирательности фармакодинамического эффекта. В соответствии с этой классификацией все препараты подразделяются по преимущественному влиянию на основные популяции и субпопуляции иммунокомпетентных клеток и неспецифические факторы защиты.

Несколько лет назад нами была сделана попытка классифицировать все многообразие иммуотропных фармпрепаратов (И.В.Нестерова, Р.И.Сепиашвили, 2000), обладающих позитивными иммуотропными эффектами, наиболее часто используемых в нашей стране для проведения позитивной иммунотерапии. Ниже приведена та же, но систематизированная краткая классификация с некоторыми новыми дополнительными данными, полученными за последние годы. Так как предлагаемая ниже классификация разработана как по происхождению, так и по точкам приложения иммуноактивных препаратов, часть из них одновременно оказались представлены в двух и более группах (Нестерова И.В., 2002, 2016, 2018).

А. Тимические факторы

1. Гормоноподобные тимические факторы

1.1. Биологические: **Тактивин, Тималин, Тимоптин;**

1.2. Синтетические: **Имунофан, Тимоген, Бестим, Гепон;**

2. Синтетические тимомиметики.

2.1. Имидозольные соединения: **Левамизол-декарис, Метронидазол,**

1.3.5. Дефицит цитотоксических $CD3^+ CD8^+$;

1.3.6. Дефицит $CD3^+CD56^+$;

1.3.7. Преобладание супрессорных влияний $CD3^+CD4$ $CD25^+Foxp3^+$;

1.4. Дефекты продукции цитокинов (100%)

1.4.1. Индуцированный ИФН $\square\square(100\%)$;

$\square$.4.2. Индуцированный ИФН $\square\square\square\square\square\square\square\square\square\square$

$\square\square$ 1.5. Дефициты в системе комплемента (48,66%

1.5.1 Дефицит C3;

1.5.2.Дефицит C5-9 - литического комплекса;

1.5.3. Дефицит C4;

1.5.5.Угнетение общей комплементарной активности на 90%;

1.5.6.Дефицит CR3 и CR4;

1.5.7.Блокада C3 конвертазной активности, ведущая к снижению процессов опсонизации и депрессии фагоцитоза через C3bi-Rc;

2. Вм ИД, сопровождающиеся вирусным синдромом

2.1.Дефекты продукции цитокинов (96,95%):

2.1.1. индуцированный IFN $\square\square\square\square\square\square\square\square\square\square$

2.1.2.индуцированный IFN $\square\square\square\square\square\square\square\square\square\square$

2.1.3 сывороточный IFN (24,33%);

2.2.Дефекты гуморального звена (37,47%):

2.2.1. дефицит sIgA, сывороточных IgA, IgG, IgM; 2.2.2.дефицит В-лимфоцитов;

2.3. Дефицит NK ($CD3^+CD16^+CD56^+$; $CD3^+CD16^-CD56^+$; $CD56^+DR^+$), (35,75%)

2.4. Дефицит Т-лимфоцитов (77,27%) 2.4.1. дефицит $CD3^+CD4^+$, Th1, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD56^+$;

2.4.2. нарушение митогенного ответа;

2.5. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов (54,86%)

2.5.1. нейтропения;

2.5.2. дефекты фагоцитоза;

2.5.3. нарушения кислородзависимых микробицидных механизмов;

3. ВТИД с синдромом инфицирования грибами

3.1. Дефекты Т лимфоцитов (78,40%)

3.1.1. дефицит $CD3^+CD4^+$; Th1;

3.1.2. нарушение митогенного ответа;

3.2. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов (50,00%):

а) нейтропения;

б) дефекты фагоцитоза;

в) нарушения кислородзависимых микробицидных механизмов;

3.3. Нарушения в моноцитарно-макрофагальной системе;

3.4. Нарушение продукции цитокинов:

Г-КСФ, ГМ-КСФ;

4. ВТИД с синдромом ассоциированных инфекций

использование энтеросорбентов, выводящих из организма патогенные бактерии и вирусы, соли тяжелых металлов, антигены, аллергены, радионуклеиды, нитраты и нитриты, токсины и т.д..

Существует огромное количество классификаций иммуноактивных препаратов. Их подразделяют на подгруппы по происхождению, способам получения, химической структуре, влиянию на звенья иммунной системы и т.д. Чаще всего выделяют биологические препараты (микробного, вирусного, грибкового, растительного, животного происхождения, клетки культуры тканей) и химические вещества природного происхождения или химически синтезированные. По происхождению иммуностимулирующие лекарственные средства можно разделить на три группы: полимерные, экзогенные и эндогенные. В классификации J.W.Hadden (1993) используется патогенетический подход, предусматривающий действие различных иммуностимуляторов на основные звенья иммунной системы. Необходимость такой классификации диктуется запросами практики, поскольку клинко-иммунологическая разнородность иммунозависимых заболеваний определяет дифференцированный подход к терапии. Однако, попытка разделения иммуностимулирующих препаратов по избирательности действия осложняется отсутствием селективности действия существующих препаратов. В основу классификации иммуностимулирующих средств В.С. Ширинского (1997) положены свойства иммуностимулирующих препаратов по

тракта с частыми обострениями, в том числе лица часто и длительно болеющие (ЧДБ) респираторными инфекциями; рецидивирующие и упорно-рецидивирующие герпетические инфекции (ВПГ1 и ВПГ2, ВОЛ), хронические активные герпес-вирусные инфекции (ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ и т.д.); рецидивирующие бактериальные внутриклеточные инфекции: хламидийная, микоплазменная и т.д.; упорно-рецидивирующая хеликобактериальная инфекция.

3.3. Таргетная иммуносупрессивная терапия направленного действия применяется в настоящее время в лечении:

- аутоиммунных болезней крови, соединительной ткани, нервной системы эндокринной системы и т.д.;
- онкологических, в том числе и лимфопролиферативных заболеваний;
- аллергических заболеваний;

4. Местная, или локальная, иммунотерапия, в т.ч. интерферонами, цитокинами, иммунобиологическими препаратами вирусного и бактериального происхождения, бактериофагами (вирусы бактерий) и эу- или пробиотиками.

Общим принципом применения иммуномодулирующей терапии является ее проведение на фоне полноценного питания, приема витаминных препаратов, микро- и макроэлементов. Некоторые из них обладают опосредованным позитивным иммуномодулирующим действием, что необходимо соотносить с характером иммунных нарушений у пациентов. Важным компонентом иммунореабилитационных мероприятий является

4.1. Синдром вирусно-бактериальных инфекций

- 4.1.1. Дефекты системы ИФН – 96,26%;
- 4.1.2. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов - 82,92%;
- 4.1.3. Дефекты гуморального звена - 74,90%;
- 4.1.4. Дефекты Т лимфоцитов - 77,27%;
- 4.1.5. Дефекты в системе комплемента - 4,80%;

4.2. Синдром вирусно-бактериально-грибковых инфекций

- 4.2.1. Дефекты системы ИФН – 100 %;
- 4.2.2. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов – 96,26%;
- 4.2.3. Дефекты гуморального звена - 74,90%;
- 4.2.4. Дефекты Т лимфоцитов - 77,27%;
- 4.2.5. Дефекты в системе комплемента - 9,60%;

Следующим по значимости и распространенности стоит **«аллергический синдром»**. Известно, что частота и тяжесть течения аллергических заболеваний в последние годы имеют тенденцию к нарастанию. В условиях ухудшения экологической обстановки и увеличения токсической и антигенной нагрузки на организм расширяется спектр причинно-значимых аллергенов - пищевых, бытовых, бактериальных, лекарственных и др. Утяжеляется течение заболеваний в виде поливалентных аллергий, при которых в развитии иммунопатологических процессов играет роль не один, а несколько аллергенов одной или разных групп. Различные продукты питания могут вызвать одни и те же аллергические реакции как изолированно, так и в сочетании с растительной пылью, патогенными грибами или

бактериями, антибиотиками или другими лекарственными веществами. Степень выраженности аллергических заболеваний коррелирует с нарастанием количества выявляемых аллергенов и степенью повреждений иммунной системы. Наиболее распространенными проявлениями аллергического синдрома при ВИД являются аллергический ринит, аллергический фарингит, аллергический синусит, аллергический дерматит, бронхиальная астма и пищевая аллергия.

Клинические критерии аллергического синдрома при вторичном иммунодефиците с фенотипом эозинофильным, IgE-зависимым, нейтрофильным, смешанным, которые могут проявляться следующими нозологическими формами:

- ❖ аллергический конъюнктивит;
- ❖ круглогодичный или сезонный аллергический ринит;
- ❖ аллергический фарингит;
- ❖ аллергический синусит;
- ❖ атопический дерматит;
- ❖ бронхиальная астма;
- ❖ пищевая аллергия;
- ❖ эозинофильная пневмония;
- ❖ эозинофильный эзофагит;
- ❖ эозинофильный гранулематозный васкулит

Нарушения функционирования иммунной системы при аллергическом синдроме могут носить самый разнообразный характер. Встречаться на уровне локального поражения -

1.2. Профилактика заболеваемости респираторными вирусно-бактериальными инфекциями в больших коллективах (ОРВИ, гриппом и другими респираторными инфекциями) с использованием различных препаратов интерферона и его индукторов, адаптогенов, антиоксидантов и витаминов.

2. Специфическая аллергенспецифическая иммунотерапия - гипосенсибилизация в лечении аллергических IgE-опосредованных заболеваний.

3. Системная иммунотерапия (СИ)

3.1. Пассивная - заместительная;

3.2. Активная — системная модулирующая, корригирующая/корректирующая, стимулирующая иммунотерапия, действие которой направлено на восстановление дефектно функционирующей иммунной системы при различных иммунозависимых заболеваниях, не отвечающих позитивной клинической динамикой на проводимое лечение в соответствии со стандартами терапии: упорно-рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции, персистирующие вирусные инфекции с частыми обострениями, хронические инфекции кожи, подкожно-жировой клетчатки различных органов и систем с частыми обострениями; тяжелые гнойно-септические заболевания, в том числе сепсис, перитонит, острый гематогенный остеомиелит, острая гнойная деструктивная пневмония, острый деструктивный панкреатит; хронические болезни мочеполовой системы с частыми обострениями; хронический заболевания ЖКТ и респираторного

было сказано, может носить характер активной и пассивной терапии. К средствам пассивной заместительной иммунотерапии, кстати, можно отнести не только внутривенные иммуноглобулины, но и в ряде случаев тимические факторы, интерлейкины (ИЛ), интерфероны (ИФН), колониестимулирующие факторы (КСФ) и другие цитокины. Кроме того, следует подчеркнуть, что к иммунотерапевтическим мероприятиям относятся также методы плазма- и иммунофереза, гемосорбции, каскадной плазмафильтрации, пересадка костного мозга, ЛАК-терапия, тканевая терапия и т. д. В настоящее время под иммунотерапией также понимают иммунопрофилактику - вакцинацию, аллергенспецифическую иммунотерапию - гипосенсибилизацию, используемую в клинической аллергологии, иммуносупрессивную терапию, используемую в лечении аутоиммунных заболеваний, неопластических процессов (Нестерова И.В. и соавт., 2002).

Ниже приведена современная классификация видов существующей в настоящее время позитивной иммунотропной терапии (иммунотерапии).

1. Иммунопрофилактика

1.1. Вакциноterapia: плановая иммунизация вакцинами против детских инфекций, туберкулеза, гепатита В и С; иммунизация специфическими вакцинами в эндемических очагах, например против вирусов клещевого энцефалита, желтой лихорадки и т.д.; избирательная иммунизация вакцинами в преддверии грядущих эпидемий, например против гриппа;

нарушение мукозального иммунитета орофарингеальной зоны или системного иммунитета. Они могут носить характер изолированных или комбинированных нарушений иммунной системы. Наиболее часто выявляются повреждение сочетанного характера в виде комбинированных вИД: дефицит Т лимфоцитов с преобладанием дефицита Th1, дисиммуноглобулинемия за счет дефицита секреторного IgA, сывороточных IgG, IgM, IgA, нейтропения, депрессия фагоцитарной активности с нарушением процессов переваривания и подавлением хемотаксиса нейтрофилов, дисбаланс цитокинового профиля с преобладанием ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. В настоящее время выделяют различные фенотипы аллергических заболеваний: атопический, ассоциированный с повышением уровня IgE на фоне гиперпродукции ИЛ-4 и ИЛ-13, эозинофильный фенотип, ассоциированный с гиперпродукцией ИЛ-5, смешанный IgE-зависимый и эозинофильный фенотип, нейтрофильный фенотип. При этом лишь у небольшой части больных имеет место гипер-IgE-синдром (уровень IgE составляет более 2000МЕ/мл) и гиперэозинофильный синдром, когда уровень эозинофилов в периферической крови составляет более 1500-5000 эозинофилов в мм³ крови. Стандартный уровень эозинофилов в периферической крови – это 350-400/мл у взрослых и 700/мл у детей. Гиперэозинофильный синдром имеет на 3 степени тяжести: мягкий (600-1500 клеток в мм³ периферической крови), умеренный (1500-5000 клеток в мм³), тяжелый (свыше 5000 клеток в мм³ периферической

крови). В настоящее время убедительно доказано, что респираторные вирусные инфекции с проявлениями острого ринофарингита или острого риносинусита провоцируют обострение круглогодичных аллергических-IgE-зависимых ринитов, аллергических-IgE-зависимых фарингитов, аллергических-IgE-зависимых синуситов, аллергических-IgE-зависимых отитов, бронхиальной IgE-зависимой астмы.

Особая проблема – это ЧДБ дети или ЧДБ взрослые пациенты, которые страдают повторными ОРВИ с высокой степенью частоты, с проявлениями острого вирусного риносинусита, и имеют сенсibilизацию к бытовым аллергенам (домашняя и библиотечная пыль, пух и перо, эпидермальные аллергены (эпидермис или шерсть кошки и/или собаки, овечья шерсть), грибковым или бактериальным аллергенам. У таких пациентов после перенесенного на фоне ОРВИ острого ринофарингита часто имеет место длительное обострение аллергического ринита и/или аллергического фарингита, вирусиндуцированной IgE-зависимой бронхиальной астмы.

Для следующего по частоте встречаемости **«аутоиммунного синдрома»** характерны дискордантные изменения функционирования иммунной системы, которые с одной стороны сопровождаются дефицитом Т лимфоцитов с супрессорной активностью, с другой - поликлональной активацией В-лимфоцитов с характерной наработкой больших количеств аномальных иммуноглобулинов - аутоантител,

полного выздоровления при различных заболеваниях, протекающих на фоне иммунопатологических состояний различного происхождения и различного характера. В основе существующих в настоящее время классификаций методов иммунотерапии лежат виды, предложенные G.Mathe (1967,1980), - *пассивный, адоптивный и активный* виды иммунотерапии. *Пассивная* иммунотерапия представляет собой введение в организм сывороток доноров и больных, внутривенных иммуноглобулинов, в результате чего повышается уровень защитных противoinфекционных антител в крови больного. *Адоптивная* иммунотерапия - вариант, использующий принцип пассивной иммунотерапии, при котором вместо антител используются различные клетки иммунной системы. *Активная* иммунотерапия – это иммуномодулирующая терапия, действие которой направлено на восстановление нормального функционирования иммунной системы.

Иммунопрофилактика - иммунизации вакцинами, профилактика возникновения респираторных вирусных и бактериальных инфекций с использованием различных иммуномодуляторов.

Чаще всего иммунотерапия осуществляется посредством фармакологического воздействия препаратами естественного или синтетического происхождения, генно-инженерной природы и другими, обладающими различными по направленности иммунотропными эффектами. Она, как уже

препараты, восстанавливающие функционирование фагоцитарного или гуморального звеньев иммунной системы.

- при наличии упорно-рецидивирующих или тяжело протекающих острых и хронических вирусных инфекций препаратами выбора являются интерферон- $\alpha 2b$ в комбинации с антиоксидантами, иммуномодуляторы, восстанавливающие количество и активность естественных киллерных клеток или цитотоксических Т лимфоцитов (при отсутствии противопоказаний).

3. Иммуотропную терапию необходимо проводить на фоне мониторингирования иммунного статуса вне зависимости от выявленных или не выявленных исходных изменений в иммунной системе.

4. Наличие значительного снижения какого-либо параметра, характеризующего состояние иммунной системы у данного индивидуума, и выявленного, как «случайная находка» при проведении иммунодиагностического исследования у практически здорового человека, не является основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии. Такие люди должны находиться на учете в соответствующем лечебно-профилактическом учреждении и наблюдаться у клинического иммунолога

Иммунотерапия в клинической иммунологии - сложный лечебный процесс, направленный на восстановление нормального функционирования иммунной системы и достижение полноценной клинической ремиссии, вплоть до

гиперфункцией нейтрофилов в реакциях локального иммунного ответа и депрессией фагоцитарной активности НГ при прогрессировании аутоиммунного процесса в реакциях общего иммунного ответа, интерлейкин-2 зависимыми иммунодефицитами, недостаточностью ИФН и другими нарушениями. Пациенты из диспансерной группы ЧДБ достаточно часто страдают аутоиммунным тиреоидитом, который может развиваться на фоне возвратных респираторных вирусных инфекций. Таким пациентам противопоказано проведение иммуотропной терапии топическими иммуномодуляторами бактериального происхождения, мурамилдипептидами, парентеральными интерферонами.

При этом следует отметить, что на фоне проведения длительной и достаточно мощной терапии кортикостероидами, цитостатиками и гепарином возможны проявления вторичных по отношению к началу заболевания, дополнительных «ятрогенных» поражений иммунной системы, например, усугубление Т дефицита за счет дефицита Т-хелперов, дисиммуноглобулинемия за счет дефицита одного из классов иммуноглобулинов, нарушение рецепторного аппарата НГ, усугубление депрессии фагоцитарной активности, одно- или двухкомпонентная гранулоцитопатии.

Таким образом, при формировании вТИД у больных с различными синдромами или их сочетанием имеют место как изолированные, так и комбинированные повреждения иммунной системы. Сочетание синдромов однозначно оказывает влияние

на выраженность и характер изменений иммунного статуса. При этом одни клинические синдромы «навязывают» свой иммунологический профиль комбинациям повреждений иммунной системы, другие клинические синдромы оказываются более инертными. Комбинации нарушений функционирования иммунной системы, влияют более на выраженность, чем на характер иммунозависимых заболеваний с одноклеточным иммунопатогенезом. Комбинации нарушений функционирования иммунной системы оказываются менее активными, чем патологические процессы с различными механизмами формирования.

Очерченный круг вопросов позволяет понять насколько широко распространены в настоящее время вторичные иммунодефициты, насколько велика необходимость систематизации знаний в отношении их возникновения, развития и прогрессирования, насколько важным является дальнейшее совершенствование классификаций ВИД для разработки новых подходов к их диагностике и выработке тактики комплексного лечебного воздействия.

Вопросы для самоконтроля

1. Каковы клинические критерии синдрома бактериальных инфекций, ассоциированных со ВИД?

для иммунодефицита, так как большинство антибиотиков сами не убивают микроорганизмы, а лишь блокируют их жизненный цикл. Распознать и уничтожить патоген все равно должна иммунная система. В случае ее несостоятельности отмена антибиотика приведет к новому витку размножения бактерий, вирусов или грибов и продолжению инфекционного процесса. Именно поэтому в данном случае иммуномодулирующая терапия может дать необходимый толчок для адекватного ответа на патоген.

При назначении иммуностимулирующей терапии необходимо руководствоваться следующими принципами применения иммуностимулирующих препаратов у больных с нарушениями противобактериальной, противовирусной и противогрибковой защиты:

1. Иммуностимуляция на первом этапе лечения назначается в комплексной терапии обязательно с одновременным применением антибактериальных, противовирусных, противогрибковых и противопаразитарных препаратов.
2. Отсутствие изменений в иммунограмме при наличии клинических критериев иммунокомпрометированности не является противопоказанием для назначения иммуномодуляторов. Специалист должен ориентироваться на клиническую симптоматику:
 - при наличии тяжелых острых бактериальных инфекций или при обострении хронических гнойных инфекций, рецидивирующего характера назначаются иммуностимуляторы

прошедшие классическую первичную специализацию по клинической иммунологии и имеющие соответствующий сертификат специалиста, получившие возможность квалифицированно помогать пациентам в рамках своей основной специальности. Иммунотерапия должна выполняться на фоне обязательного контрольного мониторингирования иммунного статуса. Только при таком подходе можно избежать серьезных негативных последствий и получать прекрасные результаты от применяемой иммунотропной терапии.

В большинстве случаев заподозрить возникновение иммунодефицита можно по характерным клиническим признакам, обычно связанным с развитием инфекционно-воспалительной, в т.ч. гнойно-воспалительной патологии. Это в особенности касается проявлений первичных иммунодефицитов у детей, но может служить признаком нарушений функционирования иммунной системы в любом возрасте. Согласно рекомендациям ВОЗ, существуют несколько настораживающих клинических признаков, позволяющих заподозрить иммунодефицит. К ним относятся: несколько подтвержденных отитов или синуситов (не менее 4-6 раз в течение года); более двух подтвержденных пневмоний либо глубоких инфекций, таких как менингит, остеомиелит, сепсис; повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов; персистирующие грибковые заболевания; потребность в длительной терапии антибиотиками (особенно внутривенными) для купирования инфекции. Последнее особенно показательно

2. Перечислите наиболее распространенные проявления аллергического синдрома при ВИД?
3. Какие изменения функционирования иммунной системы характерны для «аутоиммунного синдрома»?
4. Какие клинические синдромы наиболее часто ассоциированы с развитием ВИД?
5. Укажите особенности инфекционного синдрома при ВИД?

4.Классификация иммунотропных препаратов.

Под иммунотерапией понимают применение иммунотропных препаратов, оказывающих различные влияния на иммунную систему с целью нормализации ее функционирования, что необходимо для достижения регрессии клинических проявлений патологического процесса при разных иммунозависимых заболеваниях. Лекарственные препараты, модулирующие процессы происходящие в иммунной системе, получили название иммуномодуляторов. Р.М. Хаитов и Б.В. Пинегин (2000 г.) уточнили ряд дефиниций, используемых в клинической иммунологии. Иммунотропность - избирательное действие на иммунную систему. Иммуномодуляторы - лекарственные средства, обладающие иммунотропностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы, обеспечивая эффективную иммунную

защиту. Иммуномодулирующие воздействия - воздействия (в том числе лекарственные), обладающие иммуотропностью, которые нормализуют функционирование и восстанавливают количественное равновесие конкретно нарушенного звена иммунной системы (популяций и субпопуляций Т лимфоцитов, гуморального звена, нейтрофильных гранулоцитов, естественных киллерных клеток, интерферонов, компонентов системы комплемента). Иммуностимуляторы – лекарственные средства, усиливающие иммунный ответ - стимулирующие иммунные процессы. Иммунодепрессанты - средства, подавляющие иммунный ответ, в т.ч. лекарственные препараты, обладающие иммуотропностью и угнетающие иммунные процессы (Нестерова И.В., Сепиашвили РИ, 2000; Нестерова И.В. 2002, 2004, 2010,2014; 2018; Сепиашвили Р.И. 2001; 2003, 2016, 2018).

Виды иммуотропных воздействий

1. **Иммуномодулирующее** - иммуотропные влияния вызывают эффект возвращения из любого положения к нормальному уровню функционирования дефектно функционирующей иммунной системы как при различных ИД вторичного характера, так и при гиперэргических иммунопатологических состояниях, при этом уровень нормально функционирующих звеньев иммунной системы не меняется или колеблется в нормальных пределах.

2. **Иммунокорригирующее (иммунокорректирующее)** - воздействие, исправляющее дефекты функционирования иммунной системы при ВИД.

3. **Иммуностимулирующее** - вызывающее эффект повышения активности как поврежденных- депрессированных, - так и неповрежденных звеньев иммунной системы.

4. **Иммунодепрессивное** - угнетающее активность различных звеньев иммунной системы.

Все виды иммуотропных влияний могут подразделяться на позитивные и негативные. К позитивным иммуотропным влияниям относятся: иммуномодулирующее, иммунокорригирующее, иммуностимулирующее. К негативным - иммунодепрессивное. При этом следует особо подчеркнуть, что из всех видов позитивных иммуотропных воздействий наиболее оптимальным является иммуномодулирующее - «золотой стандарт» эффектов влияния на иммунную систему. Во-первых, - по своей безопасности; во-вторых, по эффектам модулирования функционирования иммунной системы в адекватном режиме для каждой конкретной клинической ситуации.

Иммунотерапия, используемая в клинической иммунологии, - сложная манипуляция, которой в совершенстве должны владеть, во-первых, клинические иммунологи широкого профиля, во-вторых, узкие специалисты: неонатологи, педиатры, терапевты, инфекционисты, онкологи, акушеры-гинекологи, хирурги, пульмонологи, и врачи иных специальностей,