

## ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ. ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА К НАЗНАЧЕНИЮ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Л.В. Лусс

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, Россия

*В обзоре представлены современные представления о вторичной иммунной недостаточности, особенностях ее формирования и клинико-иммунологических характеристиках. Обсуждаются вопросы назначения иммуномодулирующей терапии, показаниях и противопоказаниях к ее использованию, особенности выбора иммуномодуляторов при различных проявлениях иммунной недостаточности.*

*Ключевые слова: иммунная система, вторичные иммунодефицитные состояния, иммуномодуляторы, иммуномодулирующая терапия.*

## Secondary immunodeficiency in children. The clinician's view on immunomodulators prescription

L.V. Luss

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

*The review presents modern ideas about secondary immune deficiency, peculiarities of its formation and clinical and immunological characteristics. The questions of immunomodulators therapy prescription, indications and contraindications to its use, peculiarities of immunomodulators' choice in different manifestations of immune deficiency are discussed.*

*Keywords: immune system, secondary immunodeficiency, immunomodulators.*

Одной из важнейших характеристик для всех живых организмов, созданных природой в процессе эволюции, является иммунитет. Место и роль иммунной системы (ИС) в формировании и сохранении здоровья человека хорошо известны, но исследования по выявлению факторов, оказывающих негативное влияние на развитие ее дисфункций, а также разработка патогенетических и методических подходов к устранению «поломок» в ИС постоянно и повсеместно продолжают. Безусловно, на исходный уровень здоровья человека оказывают влияние наследственные и средовые факторы, такие как экология, климат, уровень медицинского обслуживания, уровень культуры и санитарно-гигиенических навыков и т.п. Но не менее важное значение в сохранении здоровья человека имеет наследственно закрепленная способность адаптироваться и приспосабливаться к изменяющимся условиям среды, а также сохранение нормальной жизнедеятельности человека в изменившихся условиях [1–3].

Сохранение здоровья и биологическая индивидуальность организма, как известно, зависят прежде всего от гармоничного взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. Тем не менее в практическом здравоохранении, говоря о здоровье, в первую очередь предполагают его зависимость от нормального функционирования ИС.

Негативное воздействие неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов даже на здорового человека может приводить к дисфункциям ИС, известным в практическом здравоохранении как иммунная недостаточность (ИН) или иммунодефицитные состояния (ИДС), чаще имеющие обратимый характер [4, 5].

В связи с многообразием причин и факторов формирования дисфункций ИС унифицированной и общепризнанной классификации таких расстройств пока нет.

Кроме того, в зависимости от специализации и определенных профессиональных предпочтений (клинические врачи аллергологи-иммунологи,

специалисты в области фундаментальной иммунологии, в области лабораторной иммунологии, преподаватели и т.д.), в клинической практике используют во многом различающиеся подходы и критерии к определению дисфункций ИС. Это невольно вносит разногласия, разночтения и трудности для практического врача первичного звена в решении вопросов верификации диагноза и методических подходов к контролю за симптомами ИН.

Тем не менее среди дисфункций ИС выделяют врожденные (первичные ИДС) и приобретенные (вторичные ИДС или иммунная недостаточность – ВИН). Кроме того, условно выделяют еще и так называемые «физиологические» или возрастные ИДС, встречающиеся в определенных возрастных группах: ранний детский возраст и пожилой или старческий возраст. Например, у новорожденных, особенно недоношенных детей, формирование дисфункций ИС обусловлено возрастной незрелостью и незавершенностью функций гуморального и клеточного иммунитета иснижением способности к дифференцированной выработке антител (АТ) разного изотипа, клинически проявляющихся повышенной восприимчивостью к инфекциям.

У лиц пожилого и старческого возраста часто рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) могут быть обусловлены инволюцией тимуса и связанного с этим снижением секреции его гормонов, развитием необратимых изменений в системе гуморального и клеточного иммунитета.

### ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИС В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДАХ

ИС человека начинает формироваться на 4–5 неделе развития эмбриона, и к моменту рождения организм уже приобретает способность к развитию иммунных реакций в ответ на различные воздействия факторов окружающей среды (ОС).

В различных возрастных периодах имеются свои особенности функционирования ИС, которые необходимо учитывать при оценке как показателей параметров иммунного статуса и его нормы, так и состояния здоровья человека и выбора адекватной терапии.

Так, в период новорожденности (28 дней), ребенок способен защищаться от некоторых инфекций в основном за счет приобретенного от матери иммунитета во время внутриутробного развития. Однако материнские АТ плод получает в основном в последнем триместре, в связи с чем недоношенные детине защищены материнскими АТ и особенно подвержены инфекциям и отрицательному влиянию ОС. Фагоцитоз у новорожденных носит незавершенный характер, хемотаксис и миграция фагоцитов снижены, отмечается низкая активность системы комплемента и других показателей иммунитета. Этот период – один из ответственных в жизни человека, когда неправильная оценка тяжести клинических симптомов, гипер- и гиподиагностика заболеваний приводят либо к необоснованным назначениям фармакотерапии со всеми вытекающими негативными последствиями, либо недооценке тяжести состояния и несвоевременному проведению адекватной терапии, включая иммуностимулирующую.

К причинам и факторам, способствующим ослаблению функций иммунитета и развитию ВИН у детей на фоне нормально функционирующей ИС во время беременности и после родов, могут быть: недоношенность; внутриутробная гипотрофия плода; внутриутробная гипоксия вследствие кислородного голодания плода; внутриутробное инфицирование плода (грипп, цитомегаловирус, мононуклеоз, герпес, гепатиты, сифилис, хламидиоз, токсоплазмоз, микоплазмоз и пр.); родовая травма (повреждение головного и спинного мозга), постнатальная энцефалопатия или детский церебральный паралич (ДЦП); резус-конфликт, гемолитическая болезнь новорожденного и др.

Через 4–6 месяцев после рождения материнские АТ начинают исчезать, и отмечается ослабление пассивного гуморального иммунитета, тогда как приобретенный иммунитет еще не сформирован. В периферической крови грудных детей отмечается выраженный лимфоцитоз, низкая активность иммунокомпетентных клеток. Уровень сывороточных иммуноглобулинов у грудных детей снижен и составляет  $\approx 50\text{--}60\%$  от количества IgG и только  $\approx 30\%$  IgA от средних значений у взрос-

#### Сведения об авторе:

*Лусс Людмила Васильевна* – д.м.н., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: lusslv@yandex.ru.

лых. Секреторные IgA появляются в секретах только после 3-го месяца жизни ребенка.

В связи с этим у грудного ребенка повышена восприимчивость к различным инфекциям. Дети такого возраста особенно подвержены воспалительным процессам респираторного тракта, кишечным инфекциям, поражениям кожи, формируется пищевая аллергия и псевдоаллергические реакции на пищу. В грудном возрасте проявляются ранние клинические признаки первичных ИДС.

Для формирования активного иммунитета против определенных видов инфекций и здоровья, в этом возрасте особенно важна вакцинация с последующей ревакцинацией.

У детей от 1 до 3 лет происходит переключение синтеза АТ класса IgM на класс IgG. Дети по-прежнему восприимчивы и склонны к повторным вирусным и бактериальным заболеваниям респираторного тракта. Но к концу второго года жизни содержание IgM и IgG у детей составляет уже около 80% от значений у взрослых, а IgA – около 40%.

В периферической крови у них сохраняется абсолютный и относительный лимфоцитоз (физиологический).

На протяжении первых четырех лет жизни ребенка отмечаются низкие показатели функциональной активности мукозального иммунитета (содержание SIgA в слюне, назальных секретах в 4–5 раз ниже, чем у взрослых).

После 4–6 лет у детей, благодаря вакцинации и перенесенным вирусным и другим инфекционным заболеваниям, формируется и повышается активность клеточных и гуморальных иммунологических показателей. Однако в этом возрасте возможно развитие многих хронических заболеваний, чаще обусловленных поздней диагностикой и несвоевременным назначением адекватной терапии ИВЗ.

Особое внимание следует уделить вероятности формирования дисфункций ИС, обусловленных неоправданными назначениями антибиотиков, противовирусных и других лекарственных средств (ЛС).

У детей младшего школьного возраста продолжается активное формирование ИС, постепенно приобретающей черты зрелости. В крови начинает постепенно снижаться абсолютное и относительное количество лимфоцитов. Уровни сывороточных IgM и IgG приближаются к нормальным

значениям у взрослых, но уровень IgA, все еще остается более низким.

Сохраняющаяся недостаточность мукозального иммунитета способствует высокой восприимчивости к инфекциям. Острые респираторные инфекции (ОРИ) у детей могут возникать до 10 раз в год. Однако важно помнить, что частые обострения так называемых «простудных заболеваний или ОРВИ» у ребенка не всегда являются показателями недостаточности иммунитета, и требуется обязательное обследование для верификации диагноза, а необоснованное назначение или самостоятельный прием иммуностропных препаратов может привести к дисфункциям ИС.

Особенностью старшего школьного возраста (12–15 лет) является то, что созревание и повышение функциональной активности ИС протекает на фоне бурной гормональной перестройки. Более того, начавшаяся повышенная секреция половых гормонов может служить причиной супрессии клеточных механизмов иммунитета. В этом возрасте дети и подростки впервые могут приобретать вредные привычки (курение, алкоголь и др.), что негативно отражается на формировании и функциональной активности ИС.

У лиц пожилого и старческого возраста в ИС отмечаются: снижение количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+; снижение количества В-лимфоцитов, определяемых по маркеру CD19+; снижение аффинности анти-ОАД (общая антигенная детерминанта) антител; снижение функциональной гемолитической активности комплемента; повышение сывороточного уровня IgA; повышение циркулирующих иммунных комплексов и др. [6–8].

Здоровый человек при нормальном функционировании ИС способен самостоятельно справляться с различными инфекциями, болезнями и негативными воздействиями ОС. Больному же человеку требуется включение всех адаптивных механизмов, необходимых для борьбы не только с различными болезнями, но и трудностями, обусловленными неблагоприятным влиянием факторов ОС.

Дисфункции ИС как врожденного, так и приобретенного механизма характеризуются дефицитом способности распознавать, удалять из внутренней среды организма и запоминать агенты чужеродной генетической природы: инфекции

(бактерии, вирусы, грибы), химические и другие агенты.

В механизме формирования ВИН особо важное значение имеют:

- тотальная или избирательная гибель клеток ИС, например, при воздействии химических факторов, ионизирующей радиации, введении цитотоксических ЛС и т.п.;
- дефекты функций иммуноцитов. Эта группа ВИН встречается наиболее часто. Механизмы их формирования практически не изучены.
- несбалансированное преобладание активности регуляторных клеток и супрессорных факторов [2, 9, 10].

Дисфункции ИС, в частности ВИН, являются наиболее частой причиной формирования более тяжелого клинического течения и ухудшения прогноза при различных заболеваниях.

ВИН характеризуется расстройством функционирования ИС, обусловленного нарушением процессов дифференцировки, пролиферации и адаптации клеток ИС, не связанных с генетическими дефектами. ВИН развивается на фоне ранее нормально функционирующей ИС и может появляться в любом возрасте [2, 4, 5, 9].

В практическом здравоохранении ВИН представляет большую медико-социальную проблему. Это обусловлено тем, что ВИН составляет чисто клиническое понятие, и такой диагноз в МКБ не существует (кроме СПИДа).

Отсутствие официального диагноза ВИН приводит к гипо- и гипердиагностике этих состояний, порождает множество мифов о вторичных ИДС (от полного отрицания таких состояний до гипердиагностики), а также является причиной отсутствия унифицированных подходов к их терапии, в том числе – иммуномодулирующей.

Тем не менее игнорировать проблему ВИН в будущем не только не удастся, но ее значимость с каждым годом будет возрастать. Уже сегодня у трети пациентов с часто рецидивирующими ИВЗ, протекающими с осложнениями, отсутствие достаточного клинического эффекта обусловлено наличием ВИН.

ВИН встречается в клинике значительно чаще, чем первичные ИДС (ПИДС), но реже диагностируется. Более того, ВИН является междисциплинарной проблемой и встречается в практике врача первичного звена любой специальности. Мы

можем сколь угодно часто и много рассуждать о несовершенстве службы клинической иммунологии, отсутствии единых подходов к терминологии и классификации ВИН и иммуномодуляторов (ИМ), несовершенстве критериев для назначения иммуномодулирующей терапии (ИМТ), но практическому врачу необходимо сегодня и сейчас решать эти проблемы.

В связи с этим к одним из актуальных проблем в клинической иммунологии, особенно в педиатрии, относятся верификация ВИН при заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы и обоснование показаний и противопоказаний к назначению ИМТ.

Важнейший клинический признак ВИН – повышенная инфекционная заболеваемость, обусловлена: снижением количества и функциональной активности клеток ИС; нарушением процессов их дифференцировки, пролиферации и адаптации; нарушением медиаторного взаимодействия.

### **КАКИЕ ЖЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОГУТ СВИДЕТЕЛЬСТВОВАТЬ О НАЛИЧИИ ИЛИ ФОРМИРОВАНИИ У ПАЦИЕНТА ВИН?**

Предположение о возможном наличии у больного ВИН основывается на результатах анализа комплексного обследования, включающего: подробный сбор анамнеза жизни, анализ истории болезни, оценку клинических проявлений заболевания, результатов клинико-лабораторного иммунологического (если для этого имеются показания) обследования [10].

Грамотно собранный анамнез и изучение медицинской документации позволяют выявить клинико-лабораторные проявления ВИН: наличие генетического дефекта; повышенной инфекционной заболеваемости; торпидность к проводимой адекватной стандартной терапии; наличие субфебрилитета, лимфоаденопатии (при исключении соответствующих патологий); изменения лабораторных показателей, соответствующих нозологической форме заболевания и др. (таблица).

К особенностям и сложностям ВИН относятся отсутствие специфических и стабильных нарушений в иммунограмме, более того, они вообще могут отсутствовать. Однако это может быть связано с

Таблица. *Клинико-лабораторная характеристика ВИН*

| Характерный признак                                 | Вторичная иммунная недостаточность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Наличие генетического дефекта                       | Отсутствует                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Восприимчивость к инфекциям                         | Характерны повторные не осложненные локальные инфекции (так называемые ДБ и ЧБД, рецидивирующий фурункулез).<br>Частые обострения хронических воспалительных заболеваний (ХВЗ) различной этиологии (бактерии, грибы, вирусы) и локализации (ВДП, НДП, урогенитальный тракт, кожа и др.).<br>Частые ОРВИ (как правило, более 6 раз в год у взрослых и 10 раз у детей), рецидивирующие герпес-вирусные и другие инфекции.<br>Хронические инфекции чаще моноочаговые (средний отит, синусит, конъюнктивит, остеомиелит и др.).<br>Обострения инфекций провоцируются внешним контактом связаны с патогенной флорой. |
| Время и возраст проявления иммунной недостаточности | Зависит от действия провоцирующего фактора.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Лечение                                             | Устранение провоцирующего фактора. Своевременное проведение адекватной терапии и контроля за симптомами сопутствующих заболеваний.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Иммуномодулирующая терапия                          | Назначается наиболее часто; при соблюдении показаний к назначению и адекватных методов проведения – эффективна.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Наличие иммунологических нарушений                  | Возможны: снижение содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови, снижение функциональной активности фагоцитов, комплемента, продукции интерферонов, аффинности АТ к ОАД бактерий, дисбаланс синтеза цитокинов Th1- и Th2-клетками и др. Изменения в иммунном статусе могут отсутствовать, нередко имеют случайный характер, часто невоспроизводимы в повторных исследованиях, глубина дефектов незначительна (менее 20% от нормы).<br>Для назначения исследования иммунного статуса необходимы веские показания, после консультации иммунолога.                                                                   |
| Отдаленный прогноз                                  | Как правило, благоприятный, нередко отмечается спонтанное улучшение/выздоровление.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

тем, что на современном уровне нам неизвестны все возможные нарушения в ИС при ИН. Более того, некоторые показатели, которые сегодня мы оцениваем как проявление ВИН, в действительности являются проявлением врожденных дефектов ИС – ПИДС.

Тем не менее на первом этапе практическому врачу любой специальности для лабораторной диагностики ВИН рекомендовано использовать простые, доступные для любого медицинского учреждения, но в то же время информативные методы, например гемограмма (в которой, в частности, можно выявить снижение содержания форменных элементов периферической крови и т.п.),

определение уровня сывороточных иммуноглобулинов (снижение содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке) и др.

Поскольку повышенная инфекционная заболеваемость характерна и для ПИДС, и для ВИН, пациентам с признаками ИН рекомендуется консультация врача аллерголога-иммунолога, который определит необходимость исследования ИС, какие конкретно показатели следует исследовать (показатели фагоцитоза, уровень Ig в сыворотке, интерферон (ИФН), система комплемента и т.п.) и назначит адекватные методы лечения.



Основные усилия врача при лечении различных заболеваний направлены на оптимизацию этиотропной терапии, нормализацию сниженных функций иммунитета (иммунотропная терапия) и профилактику осложнений.

Иммуотропная терапия включает специфические и неспецифические методы регуляции иммунного ответа с использованием препаратов химической или биологической природы, обладающих способностью восстанавливать нарушенный иммунный ответ [2, 4, 5, 9, 10, 11].

Специфические методы направлены на регуляцию иммунного ответа в отношении только определенного антигена или конкретных групп антигенов. К ним относятся вакцинация, введение специфических иммуноглобулинов и сывороток, специфическая адаптивная клеточная иммунотерапия.

Неспецифические методы направлены на неспецифическую коррекцию дисфункций ИС путем включения иммуномодуляторов (ИМ).

Учитывая большую актуальность, клиническую значимость иммуномодуляторов и ответственность врача при их назначении в практическом здравоохранении, особое значение приобретают вопросы обоснованности их назначения в клинике и практике врача первичного звена, особенно, в педиатрии.

При любых заболеваниях, протекающих в сочетании с проявлениями ВИН, врач должен ответить на три основных вопроса:

- Имеется ли необходимость включения ИМ в комплексную терапию?
- Как правильно выбрать иммуномодулятор?
- Нужно ли использовать ИМ для профилактики заболеваний?

Если человек здоров, а заболевания возникают не часто и протекают «обычно», без осложнений, необходимости в назначении ИМ нет.

Объективными показаниями к назначению иммуномодуляторов являются:

- наличие клинических признаков ВИН, которые были представлены выше;
- профилактика инфекций и восстановление иммунного ответа после радио- и химиотерапии у онкологических больных;
- профилактика инфекций и восстановление функций иммунитета у ЧДБ лиц, подвергающихся постоянному воздействию малых доз радиации или химических факторов (работни-

ки химических предприятий, АЭС и население, проживающее вблизи расположения этих предприятий и т.п.);

- септические состояния;
- перед проведением аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) у лиц с аллергическими заболеваниями (АЗ) в сочетании с ВИН, затрудняющих проведение специфического лечения и др.

Сложность проблемы назначения ИМТ заключается в том, что в клинике отсутствуют унифицированные подходы к назначению ИМ [5,10-12].

Основными целями включения ИМ в комплексную терапию заболеваний являются:

- повышение эффективности этиотропной противoinфекционной терапии;
- увеличение длительности ремиссии и снижение частоты обострений (и госпитализаций) при хронических рецидивирующих ИВЗ;
- профилактика инфекционных осложнений при использовании иммуносупрессивной терапии у лиц групп риска по ВИН.

В настоящее время фармрынок перенасыщен ЛС с иммуностимулирующими или иммуномодулирующими эффектами. Их количество исчисляются сотнями и ежегодно растет, что создает большие проблемы для практического врача при выборе необходимости и необходимого для конкретного пациента ИМ. Негативную роль играют и средства массовой информации, нередко искажающие информацию об ИМ, что способствует повышению частоты ошибок и неадекватного их применения в клинике [12].

В основе подбора патогенетически обоснованного ИМ и тактики проведения ИМТ лежит оценка особенностей и выявление ведущего звена в нарушениях функций ИС. Подбор конкретного ИМ должен осуществляться на основании особенностей его строения, свойств, механизма действия, направленного на восстановление иммунной защиты из-за нарушенного иммунного ответа.

ИС осуществляет защиту организма от негативного влияния повреждающих факторов с помощью реакций врожденного или естественного приобретенного (адаптивного, специфического) иммунитета.

Реакции врожденного иммунитета осуществляются через различные клеточные элементы (макрофаги, дендритные клетки (ДК), нейтрофи-

лы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, НК-клетки, NKT-клетки, некоторые негемопоэтические клетки) и через гуморальные факторы (естественные АТ, цитокины, комплемент, катионные противомикробные пептиды, лизоцим и др.).

Приобретенный или адаптивный (антигенспецифический) иммунитет осуществляет работу на более высоком уровне. При этом к конкретным антигенам вырабатываются АТ и созревают клоны клеток памяти только к этим конкретным АГ (бактерии, вирусы, грибы, аллергены и т.п.).

ИМ должны воздействовать и восстанавливать именно нарушенные реакции иммунитета [2, 4, 5, 9-11].

В настоящее время наблюдается рост причин и факторов, способствующих снижению защитных функций иммунитета и уменьшается число факторов, восстанавливающих нормальный иммунный ответ.

К факторам, способствующим развитию ВИН у детей и взрослых, относятся: экологические; нерациональное питание; гиповитаминоз; возрастные изменения (незрелость и старение ИС); стресс острый и хронический; полипрагмазия и бесконтрольный прием медикаментов (антибактериальных, противовирусных, гормональных, иммуностимуляторов и других препаратов); хронические рецидивирующие ИВЗ (вирусные, бактериальные, грибковые) и др.

Механизм формирования ВИН при рецидивирующих вирусных инфекциях обусловлен особенностями свойств вирусов: тропность к иммунокомпетентным клеткам (лимфоцитам и макрофагам), подавление функциональной активности лимфоцитов и макрофагов, подавление способности к синтезу цитокинов, АТ, разрушению клеток-мишеней, подавление способности макрофагов к поглощению и перевариванию чужеродных антигенов и др. [13–16].

При рецидивирующих бактериальных инфекциях формирование ВИН обусловлено способностью бактерий снижать: поглотительную активность фагоцитов при бактериальных процессах (преимущественно при генерализованных инфекциях), бактерицидную активность фагоцитов крови (при длительных бактериальных инфекциях), активность системы комплемента, его отдельных компонентов, уровня пропердина. Снижение бактерицидности приводит к вторично-

му инфицированию слизистых и кожи (стафилококком, кишечной палочкой, грибами *Aspergillus*, *Candida* и др.), кроме того, ряд бактерий (стафилококки, стрептококки, сальмонелла, иерсинии, менингококки и др.) могут размножаться внутри фагоцитирующих клеток. Это является одной из основных причин возникновения затяжных и хронических форм бактериальных инфекций, длительного бактерионосительства [13–17].

Рецидивирующие грибковые инфекции (слизисто-кожные, висцеральные микозы и др.) способствуют формированию недостаточности Т-клеточного звена иммунитета и/или снижению функциональной активности фагоцитирующих клеток, приводящих, в конечном итоге, к развитию ВИН.

Следует обратить внимание на то, что в остром периоде заболевания могут наблюдаться изменения в ИС, которые, как правило, соответствуют и отражают стадию и степень тяжести настоящей болезни, а не являются показателем проявления ВИН (и назначения ИМ).

К периоду клинического выздоровления показатели ИС у таких пациентов нормализуются. Однако в случае формирующейся ИН восстановление показателей иммунитета может затянуться на месяцы, а заболевание приобретает затяжной характер, склонность к рецидивам, торпидность к проводимой терапии, т.е. к формированию ВИН, требующей коррекции проводимой терапии, в частности включения в комплексную терапию ИМ.

К основным преимуществам ИМ относятся [13, 14]:

- большинство ИМ не обладают этиотропной активностью и не оказывают непосредственного воздействия на микроорганизмы, но они позволяют обойти проблему развития резистентности. Сегодня развитие резистентности к антибиотикам, противовирусным, противогрибковым и другим ЛС составляет огромную проблему для здравоохранения многих государств;
- ИМ позволяют повысить эффективность комплексной терапии и добиться достаточного клинического эффекта у пациентов с ослабленным иммунитетом (группы риска по ВИН), у которых традиционные ЛС были неэффективны;
- некоторые ИМ, наряду с иммуномодулирующим эффектом, обладают потенциалом широкого спектра действия: противовирусный и про-

тивогрибковый, а также антибактериальный, например, интерфероны, синтетические ИМ.

Особенности химического строения и механизмов действия ИМ на различные звенья иммунного ответа легли в основу современной классификации ИМ [4, 5, 9, 10, 17, 18].

Совершенно очевидно, что в рамках одного обзора осветить все проблемы ВИН и назначения ИМ практически невозможно, мы подробнее остановимся лишь на некоторых из них, которые имеют хорошую исследовательскую и доказательную базу и много лет эффективно используются в клинике. Несомненно, будут появляться другие, может быть, более эффективные и безопасные ИМ, но это – в будущем.

В настоящее время в клинической практике чаще используются три группы ИМ, различающиеся строением и механизмами действия: экзогенного происхождения, эндогенного происхождения и группа химически чистых, синтетических ИМ.

Среди современных экзогенных иммуномодуляторов наиболее часто используются препараты, представляющие рибосомы (например, рибомунил), лизаты (в частности, бронхомунал, бронховаксом, ИРС-19, имудон и др.) бактерий или их синтетические аналоги (глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – липоид);

Группа ИМ эндогенного происхождения включает:

- иммунорегуляторные пептиды тимического и костномозгового происхождения;
- ИМ из группы цитокинов.

Иммуномодуляторы из группы химически чистых, синтетических, среди которых выделяют низкомолекулярные и высокомолекулярные.

### ЭКЗОГЕННЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Назначение экзогенных ИМ рекомендовано при нарушениях Т-клеточных и макрофагально-моноцитарных реакций, клинически проявляющихся рецидивирующими ИВЗ, гнойно-воспалительными процессами и т.п.

В основе механизма действия экзогенных ИМ лежит стимуляция функциональной активности фагоцитов, усиление фагоцитоза и внутриклеточного киллинга поглощённых бактерий, повышение продукции провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и кле-

точного иммунитета и др. Это опосредованно может приводить к усилению продукции антител, активации образования АГ-специфических Т-хелперов и Т-киллеров и достижение клинического эффекта.

Клинико-иммунологическая эффективность ИМ бактериального происхождения (рибомунил, бронхомунал, имудон, ИРС-19, бронховаксом и др.) широко представлена в медицинской печати [9,17-23].

Известно, что одной из основных причин частого возникновения ОРВИ и более тяжелого течения ИВЗ, особенно у детей, является несостоятельность системы местной защиты – мукозального иммунитета, обеспечивающего защиту от проникновения патогенных микроорганизмов в организм человека. Для активации мукозального иммунитета применяются ИМ местного действия.

В патогенезе ИМ местного действия особую роль имеют такие их способности, как:

- увеличение числа антител-продуцирующих клеток в слизистой оболочке, приводящего к усилению гуморального иммунного ответа;
- индукция синтеза антиген – специфических секреторных антител;
- формирование на слизистых защитной пленки из секреторных иммуноглобулинов;
- стимуляция процессов фагоцитоза и презентации антигена;
- усиление продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.);
- способность развивать адьювантный эффект.

В настоящее время среди ИМ местного действия наиболее часто применяются:

- бактериальные лизаты: лизаты бактерий *Candida albicans*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Fusobacterium nucleatum subsp.*, *Klebsiella pneumonia subsp. Pneumoni. Nucleatum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactus*, *Streptococcus pyogenes groupe A*, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus aureus subsp. Aureus* (ИРС-19, имудон и др.) [24–27];
- полимерные: Азоксимербромил (Полиоксидоний, ПО) [28, 29] и другие.

Особенно предпочтительны местные ИМ у детей и у пациентов пожилого и старческого возраста.



Как указано выше, среди современных экзогенных ИМ наиболее часто используются препараты, представляющие синтетические аналоги бактерий, в частности – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), торговое название – Ликопид.

Синтетический ИМ ГМДП является аналогом минимального биологически активного фрагмента пептидогликана клеточной стенки Gr(+) & Gr(-) бактерий. Он был выделен в Институте биоорганической химии АН СССР в 1975 году, имеет большую доказательную базу и уже много лет успешно применяется в клинике. ГМДП (Ликопид) используется не только у взрослых, но и в педиатрии, в том числе в неонатологии, что, безусловно, относится к его достоинствам.

Клинико-иммунологическая эффективность ГМДП доказана в тестах *in vivo* и *in vitro* [30–35]. Попадая внутрь клеток, ГМДП связывается с рецептором NOD2, который является молекулярной мишенью для ликопида в ИС и активирует фактор транскрипции NFκ-B, индуцирующий продукцию цитокинов воспаления (ИЛ-1, ФНО-α, ИФН-γ, КСФ, ИЛ-12).

К настоящему времени накоплен большой опыт эффективного клинического применения ГМДП у детей и взрослых при различных заболеваниях, сопровождающихся часто рецидивирующими ИВЗ с клиническими проявлениями ВИН [30–35].

Во всех исследованиях показана клиническая эффективность ГМДП при использовании различных схем (старая схема по инструкции до 2011 года, стандартная схема по инструкции с ноября 2011 года и оптимизированная схема, применяемая до настоящего времени), и достоверная нормализация иммунологических показателей.

Клиническая эффективность ГМДП характеризовалась: сокращением длительности заболеваний, уменьшением частоты осложнений, в том числе инфекционной этиологии, повышением эффективности этиотропной терапии (антибактериальных и противовирусных препаратов), снижением частоты рецидивов.

Динамика иммунологических показателей в группах пациентов, получавших ГМДП (Ликопид) характеризовалась: нормализацией сниженных до исследования показателей CD3+, CD4+ лимфоцитов, повышением уровня IgA в сыворотке, нормализацией концентрации активированных Т-лим-

фоцитов (CD25+, CD3+HLA-DR+), снижением или отсутствием динамики уровня IgE у пациентов, имевших изначально повышенный уровень IgE до исследования [30–35].

## ЭНДОГЕННЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Эндогенные ИМ включают препараты из группы иммунорегуляторных пептидов тимического и костномозгового происхождения и цитокины.

Показаниями для назначения эндогенных ИМ служат наличие преимущественных нарушений Т-клеточных иммунных реакций, нарушения синтеза и продукции антител, следствием которых являются часто рецидивирующие ИВЗ, торпидные к традиционным методам терапии.

Наиболее изучены и часто назначаются эндогенные ИМ из группы иммунорегуляторных пептидов тимического происхождения: Т-активин, тималин, тимоптин и др., тимоген, вилон, тимодепрессин, бестим, неоген и др.

Основные фармакологические эффекты ИМ тимического происхождения обусловлены их способностью к усилению поглощения и гибели захваченных лейкоцитами бактерий, к усилению продукции лимфоцитами IL-2, продукции ФНО, стимуляции *in vitro* образования IgG, IgA, IgM, и др. В связи с этим ИМ тимического происхождения нашли применение в комплексной терапии рецидивирующих ИВЗ различной этиологии и локализации, протекающих в сочетании с признаками ВИН [36].

В случаях преимущественного нарушения синтеза и продукции антител эффективны иммунорегуляторные пептиды костномозгового происхождения: миелопид, серамил, бивален и др. [37]. Основной мишенью ИМ костномозгового происхождения в организме являются В-лимфоциты. Эта группа ИМ обладает способностью усиливать общую митотическую активность клеток костного мозга и их дифференцировку в сторону зрелых В-лимфоцитов, усиливать дифференцировку костномозговых клеток в сторону зрелых Т-лимфоцитов, гранулоцитопоз и функциональную активность фагоцитов, экспрессию пан-В-клеточных антигенов, HLA-DR-антигенов, снижать экспрессию ранних В-клеточных маркеров (Sc-1 антигена). Миелопид у детей не применяется (убедительные данные отсутствуют).

## ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ИЗ ГРУППЫ ЦИТОКИНОВ

При рецидивирующих инфекциях различного генеза (в том числе вирусного), протекающих в сочетании с клиническими проявлениями ВИН, патогенетически обоснованным является применение ИМ из группы цитокинов, представляющих белки активированных клеток ИС и обеспечивающие межклеточные взаимодействия. К цитокинам относятся интерлейкины (IL), интерфероны (ИФН), индукторы интерферонов (амиксин, циклоферон и др.), колониестимулирующий фактор (КСФ), фактор некроза опухоли (ФНО) и др.

**Интерлейкины.** Среди IL выделяют препараты естественного происхождения (Лейкинферон, Суперлимф и др.) и рекомбинантные (Ронколейкин, Беталейкин, Лейкомакс, Нейпоген и др.). Примером рекомбинантной формы IL-2 человека является Ронколейкин, механизм действия которого обусловлен способностью препарата стимулировать пролиферацию, дифференцировку, активацию Т-киллеров, НК-клеток, В-лимфоцитов, что способствует усилению антибактериальной, противовирусной, антигрибковой активности.

Беталейкин представляет рекомбинантную форму IL-1 человека, который обладает способностью индуцировать синтез КСФ, стимулировать пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активацию лейкопоэза.

**Интерфероны.** По способу получения выделяют природные (или естественные) и рекомбинантные ИФН. Природные ИФН получают из культуры клеток лейкоцитов человека, стимулированных вирусами. Рекомбинантные (генно-инженерные) ИФН продуцируются бактериями, в геном которых встроен ген ИФН. Отличительной особенностью рекомбинантных ИФН является то, что они получены вне организма человека, что значительно удешевляет производство ИФН и исключает вероятность передачи какой-либо инфекции от донора.

В России зарегистрированы ряд лекарственных форм ИФН с иммуномодулирующим эффектом для применения пер орального, местного, наружного и ректального использования: интерферон альфа-2b (Виферон), Реаферон – ЕС-Липинт, Кипферон, Инфагель, Гриппферон, Герпферон, Офталмферон и др.

ИФН с иммуномодулирующим эффектом, предназначенные для лечения рецидивирующих, хронических ИВЗ, сопряженных с ВИН, должны соответствовать следующим требованиям:

- возможность применения в любом возрасте при различных заболеваниях любой стадии и степени тяжести болезни;
- совместимость с другими ЛС (антибактериальные, противовирусные, противогрибковые средства, сердечно-сосудистые и другие);
- возможность использования у больных с АЗ;
- возможность использования у беременных.

Этим требованиям соответствует  $\alpha 2b$  ИФН (Виферон) рекомбинантный человеческий с комплексом антиоксидантов, полученный при помощи современных технологий (генная инженерия) без использования компонентов крови. Внутри обычной клетки *E. coli* специальным способом помещается плаزمид рSX50, которая, находясь внутри клетки, начинает вырабатывать рекомбинантный лейкоцитарный альфа-2b ИФН, по своим характеристикам абсолютно идентичный ИФН, вырабатываемому в норме человеческим организмом.

Фармакокинетика  $\alpha 2b$  ИФН при ректальном введении близка по профилю к парентеральному введению. При этом, при ректальном введении даже высоких доз  $\alpha 2b$  ИФН, антиинтерфероновые антитела не появляются. Включение комплекса витамина Е и аскорбиновой кислоты в состав Виферона является научно обоснованным для применения в комплексной терапии вирусных инфекций и заболеваний респираторного тракта (грипп, ОРВИ, ЛОР-патология и др.) у детей и взрослых [36–38].

$\alpha 2b$  ИФН рекомбинантный человеческий с комплексом антиоксидантов (Виферон) обладает комбинированными свойствами: этиотропным и иммуномодулирующим эффектом, что определяет выбор его включения в комплексную терапию больных с частыми сезонными ОРВИ. Следует отметить, что у детей в возрасте от периода новорожденности, включая недоношенных, до 3-х лет при вирусных инфекциях применяется преимущественно Виферон [36–38].

Индукторы ИФН стимулируют образование эндогенного ИФН, которые оказывают более длительный эффект и, в отличие от экзогенного ИФН, не угнетают выработку собственных аутологических ИФН [39].

## ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ИЗ ГРУППЫ ХИМИЧЕСКИ ЧИСТЫХ, СИНТЕТИЧЕСКИХ

Химически чистые, синтетические ИМ, несомненно, имеют ряд преимуществ. Прежде всего, при химическом синтезе в молекулу ИМ закладывают те свойства, которые хотят получить. Химически синтезированные ИМ отличаются чистотой.

ИМ биологического происхождения, конечно, обладают изначально присущими им иммуномодулирующими свойствами, но содержат балластные примеси и другие патогенные факторы, что может являться причиной развития побочных реакций (например, аллергических реакций).

Химически чистые ИМ, однозначно, более безопасны. Эту группу препаратов также можно рассматривать как экзогенные ИМ, так как они синтезируются путем направленного синтеза.

К низкомолекулярным химически чистым ИМ относятся: Аминодигидрофалазиндион натрия, 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фалазиндион натрия (Галавит), Треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат (Гепон), Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия (Глуто-ксим), Гистидин-глицин-валин-серин-глицин-гистидин-глицин-глутамин-гистидин-глицин-валин-гистидин-глицин (Аллоферон), Пидотимод (имунорикс) – синтетический дипептид, стимулирующий активность факторов врожденного и приобретенного иммунного ответа многие другие [40–46].

К высокомолекулярным ИМ относится азоксимера бромид (Полиоксидоний, ПО), обладающий комплексным действием: иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным и детоксицирующим [47].

Иммуномодулирующая активность азоксимера бромида опосредуется через стимуляцию Т-клеточного ответа, активацию фагоцитоза и антителообразования.

Особенности иммуномодулирующего эффекта азоксимера бромида следующие.

ПО активирует синтез цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО только при исходно пониженных уровнях их продукции, на исходно высокий уровень он не влияет или несколько понижает их продукцию, что исключает минимальную возможность гиперактивации ИС.

Стимуляция иммунитета с помощью ПО не истощает резервных возможностей кроветворной системы. Разовое или курсовое применение Азоксимера бромида для стимуляции иммунных реакций здорового организма с нормальными показателями иммунного статуса не приводит к изменению клеточного состава периферической крови.

Стимулируя иммунные реакции, азоксимера бромид не нарушает естественных механизмов их торможения (нормально происходит как формирование, так и функционирование уже сформировавшихся Т-супрессоров).

В отсутствие антигенного стимула азоксимера бромид не вызывает множественных циклов клеточных делений В- и Т-лимфоцитов. ПО стимулирует защитные иммунные реакции, усиливая продукцию антител классов IgG, IgA, IgM. Но при аллергических заболеваниях атопического фенотипа азоксимера бромид снижает продукцию IgE-антител. Таким образом, ПО усиливает иммунную защиту от инфекций, но не влияет (не усиливает) аллергическую реакцию [48]. Азоксимера бромид не обладает гистамин-высвобождающей активностью *in vitro*.

В экспериментах, при инкубации базофилов с азоксимера бромидом, даже при высоких концентрациях ПО высвобождение гистамина было существенно ниже уровней положительных контролей (анти-IgE и ионофор A23187). Только при превышении дозы ПО (при перерасчете на человека весом 70 кг), в 10000 раз отмечался эффект гистаминолиберации. Эти данные объясняют отсутствие побочных реакций и свидетельствуют о высокой безопасности применения ПО в клинической практике [49].

Азоксимера бромид стимулирует синтез ИФН- $\gamma$  и увеличение его содержания в сыворотке крови, увеличение числа Th1-клеток, являющихся главными продуцентами ИФН- $\gamma$  при развитии адаптивного иммунного ответа. ИФН- $\gamma$ , синтезируемый Th1-клетками, подавляет функциональную активность Th2-клеток и, следовательно, тормозит образование IgE-антител [50].

Азоксимера бромид, являясь химически чистым препаратом, хорошо переносится, сочетается с любыми ЛС, не несет на себе чужеродной антигенной нагрузки, не содержит растительных компонентов, поэтому может применяться даже у паци-

ентов, страдающих различными формами аллергопатологии, аутоиммунной и онкопатологией.

Врач может назначить азоксимера бромид в комплексной терапии любого заболевания и любому пациенту с клиническими проявлениями ВИН.

В практическом здравоохранении были установлены как клинический (в комплексной терапии), так и профилактический эффект применения ПО у ЧБД [47–50].

Азоксимера бромид имеет большую доказательную базу в тестах *in vivo* и *in vitro* [51–53], подтверждающую высокую клинко-иммунологическую эффективность у детей и взрослых при различных методах доставки препарата (местное, внутримышечное, внутривенное). Более того, его клиническая и профилактическая эффективность подтверждается проводимыми пострегистрационными исследованиями.

В частности, в недавнем исследовании (2016 год, Словения, многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование) были получены и подтверждены данные о высокой безопасности и клинической эффективности ПО (таблетки, 12 мг) при лечении ОРВИ у детей от 3-х до 14 лет.

### **ПРИ ДЕФЕКТАХ В ГУМОРАЛЬНОМ ЗВЕНЕ ИММУНИТЕТА ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ – ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ (ВВИГ)**

Кратность введения ВВИГ и дозы зависят от особенностей клинического течения заболевания, степени тяжести и исходного уровня иммуноглобулинов.

Наиболее широко используются стандартные ВВИГ, содержащие IgG или обогащенные, которые содержат все три класса иммуноглобулинов.

При тяжелых системных воспалительных заболеваниях, включая сепсис, введение ВВИГ является единственным доказанным в многоцентровых исследованиях эффективным методом иммунокоррекции, повышающим выживаемость. Стандартный режим введения ВВИГ предполагает трехдневный курс [10]. Суммарные дозы ВВИГ определяются индивидуально в зависимости от степени тяжести болезни и иммунного статуса (содержания иммуноглобулинов). Чрезвычайно

важно начать своевременное введение ИГ, от этого может зависеть жизнь пациента. Наиболее подробно тактика проведения терапии ВВИГ представлена в клинических рекомендациях для врачей первичного звена: Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М., 2015.

### **НАЗНАЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

ИМ при АЗ назначаются только в тех случаях, когда в течении АЗ важную роль играет инфекционный компонент и отмечается снижение противоинфекционного иммунитета. В частности, когда АЗ протекает в сочетании с рецидивирующими ИВЗ (хронический гнойно-обструктивный бронхит, хронический гнойный гайморит, слизисто-кожный кандидоз, рецидивирующая герпетическая инфекция и др.), а также при невозможности проведения АСИТ в связи с частыми респираторными инфекциями (РИ) [54–56].

### **ЧТО НЕ ДОЛЖЕН ДЕЛАТЬ ВРАЧ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА?**

Иммуномодуляторы не должны назначаться здоровым лицам для профилактики мифических инфекций.

Нельзя назначать ИМ при отсутствии клинических проявлений ВИН.

Иммуномодуляторы не должны подбираться на основании тестов *in vitro*, которые не информативны.

Иммуномодуляторы назначаются не вместо, а вместе с этиотропной терапией.

Больной с признаками ВИН подлежит наблюдению врачей первичного звена (педиатр, терапевт, ЛОР-врач и др.), консультации аллерголога-иммунолога.

Если подтверждено наличие ВИН, врачу следует определить показания к назначению иммуномодулирующей терапии, выбрать схему и продолжить иммуностропной терапии и выбрать схему контроля иммунологических маркеров, позволяющих оценить эффективность лечения.

За 2–3 недели до сезонных вспышек инфекций, для пациентов с признаками ВИН рекомендовано проведение диспансеризации с целью контроля за адекватностью терапии сопутствующей



щих заболеваний и, при необходимости, коррекция терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Геотар-Медиа, 2013. 528 с.
2. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: Геотар-Медиа, 2010. 752 с.
3. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания. Пермь. Пермский нац. исслед. политехн. ун-т. 2016. 300 с.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. 1999. № 1. С. 46–51.
5. Иммунопатология и аллергология. Алгоритмы диагностики и лечения // Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, И.С. Гуцин и др. М.: Геотар-Медиа, 2003. 112 с.
6. Мастернак Ю.А. Особенности клинико-иммунологической характеристики вторичной иммунной недостаточности у пожилых людей и перспективы иммуномодулирующей терапии : Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2003. 24 с.
7. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В., Аршинова С.С. Особенности иммунного статуса лиц пожилого возраста / Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. М.: ВИНТИ, 2002. 94 с.
8. Мазуров Д.В., Мастернак Ю.А., Пинегин Б.В. Возрастные изменения Т-лимфоцитов человека, несущих маркеры CD45RO и HLA-DR // Иммунология. 2002. №5. С. 268–271.
9. Иммуноterapia: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп./ под ред. Р.М.Хаитова, Р.И.Атауллаханова, А.Е. Шульженко. ГЭОТАР-Медиа, 2018. 768 с.
10. Клиническая иммунология и аллергология: федеральные клинические рекомендации /под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М., 2015. 91 с.
11. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии // Consilium Medicum. Педиатрия : прил. 2006. № 1. С. 9–15.
12. Козлов И.Г. Критический взгляд на рынок иммуномодуляторов в России // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. №4. С. 94–100.
13. Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Immunomodulation National Academy of Sciences. 2006. USA. ISBN: 0-309-65490-4. 103 pages.
14. Degne M. Interaction between viral and bacterial infection in the respiratory tract // Scand. J. Infect. Dis. suppl. 1986. Vol. 49. P. 140–145.
15. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. М.: Мир, 2006. 320 с.
16. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. 2-е изд. Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1989. 343 с.
17. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Основные принципы их применения // Иммунология. 2000. № 5. С. 4–7.
18. Баранова И.Д., Снимщикова И.А. Эффективность бактериальных иммуномодуляторов у детей с хроническими заболеваниями респираторного тракта / Ученые записки. Том 2. Здоровоохранение. Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии / под ред. И.А.Снимщиковой, С.М. Юдиной. Орел, 2004. С. 21–25.
19. Опыт применения рибомунила / Н.В.Хорошилова, Н.Ф.Снегова, Н.И. Ильина и др. // Иммунология. 2001. №4. С. 37–41.
20. Современные подходы к ведению больных детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом с применением иммунокорригирующей терапии / М.С.Сокурова, Ф.П. Романюк и др. // Детские инфекции. 2011. №1. С. 45–52.
21. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Отечественные иммуностропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения // Лечащий врач. 1998. № 4. С. 46–51.
22. Местный иммуномодулятор ИРС19 в комплексной терапии ОРЗ / О.В.Кладова, В.Ф.Учайкин, Е.Д. Демина и др. // Детские инфекции. 2006. № 3. С. 51–55.
23. Учайкин В.Ф. Опыт применения препарата Имудон у детей с тонзиллофарингитами на фоне ОРВИ // Детские инфекции. 2005. №1. С. 64–65.
24. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунные реакции небных миндалин при хроническом



- тонзиллите и возможности иммунной реабилитации Имудонем // Вестник оториноларингологии. 2012. №6. С.66–69.
25. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоглоточного кольца /В.П. Вавилова, О.С. Чернюк, Т.А. Караульнова и др. //Лечащий врач. 2011. № 6. С.1-4.
  26. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидония /А.А.Михайленко, О.С.Макаренко, О.А. Самошину др.// Иммунология. 2005. № 4. С. 215–217.
  27. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидония/ А.А.Михайленко, О.С.Макаренко, О.А. Самошину др.// Иммунология. 2005.№ 4. С. 215–217.
  28. Серков И.Л., Серкова Н.А., Кулаков А.В. Профилактика сезонной заболеваемости у взрослых Ликопидом // Иммунология. 2000.№ 3. С. 62-63.
  29. Иммуномодуляторы бактериальной природы, зарегистрированные в Российской Федерации /Т.И. Немировская, В.П. Ковтун, М.В. Абрамцева и др. // Биопрепараты. 2014. №3. С. 19–26.
  30. Маркова Т.П. Бактериальные лизаты в практике врача-педиатра//Вопросы практической педиатрии. 2013. Т. 8,№2. С. 35–40.
  31. Мановицкая А.В., Марова Е.И., Шульженко А.Е. Использование иммуномодуляторов Полиоксидония и Ликопида у больных эндогенным гиперкортицизмом при наличии клиники вторичного иммунодефицита// РАЖ. 2007. Т. 15, №11 (292). С. 905–910.
  32. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Швецов М.Ю. Ликопид. Современный подход к профилактике и лечению иммунодефицитных состояний. М.: Тактик-Студия, 2004. 82 с.
  33. Резайкина С.Ю. Ликопид (глюкозаминилмурамиддипептид) в комплексной терапии больных atopическим дерматитом на основе исследования опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов :Автореф. дис. канд. мед. наук. М.: 1999, 24 с.
  34. Арион В.Я. Выделение, физико-химические свойства и биологическая активность Т-активина / Итоги науки и техники. Сер.Иммунология. Т. 10. ВИНТИ, 1982. С. 45–53.
  35. Михайлова А.А. Индивидуальные миелопептиды – лекарства «нового поколения», используемые для иммунореабилитации //Int. J. Immunorehabil. 1996. № 2. С. 27–31.
  36. Дети с рекуррентными инфекциями респираторного тракта: модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций/ Т.А. Чеботарева и др.//Лечащий врач. 2012. №6.С.20-23.
  37. Эффективность препарата Виферон 150000 в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций /М.В.Дегтярева, И.Г. Солдатова и др. // Вестник Ферона. 2015. №1.С.28.
  38. Лусс Л.В. Интерфероны в комплексной терапии вторичной иммунной недостаточности и респираторных инфекций у детей и взрослых.За и против// Российский аллергологический журнал. 2012. №4. С.64–71.
  39. Нестерова И.В. Иммуномодулирующая терапия направленного таргетного действия: сегодняшняя реальность и перспективы // Аллергология и иммунология. 2016.Т. 17, №1.С. 18–20.
  40. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарства). М.: ГЕОТАР- Медиа, 2005. 356 с.
  41. Усиление образования антител под влиянием иммуномодулятора гепона /Р.И.Атауллаханов, А.В.Катлинский, Р.Д. Холмс и др. // Иммунология. 2003. Т. 24,№1. С. 9–11.
  42. Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия Иммуномакса/ Р.И.Атауллаханов, А.В.Пичугин, Н.М. Шишкова и др. // Иммунология. 2005. Т. 26,№2. С. 111–120.
  43. Локишина Э.Э., Кравченко О.В., Зайцева О.В. Применение пидотимода при терапии детей с острой респираторной инфекцией, сопровождающейся рецидивирующим бронхообструктивным синдромом // Вопросы современной педиатрии.2011.Т. 10, №1. С. 28–35.
  44. Evaluation of the effect of pidotimod on the in vitro production of interferons /A.Pugliese et al. // Int. J. Immunotherapy. 1995.Vol. 11.P. 71–76.
  45. Careddu P. Role of immunoactivation with pidotimod in recurrent respiratory infections in childho-

- od // *Arzneim Forsch Drug-Res.* 1994.Vol. 44. P. 1506–1511.
46. Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей/ Л.С. Намазова-Баранова и др. // *Вопросы современной педиатрии.* 2010. Т. 9, №2.С. 40–44.
  47. Лусс Л.В. Место иммуномодуляторов в педиатрической практике // *Consilium Medicum.* Педиатрия :прил. 2010. № 3. С. 72–76.
  48. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения /Р.В. Петров, Р.М.Хаитов, А.В.Некрасов и др. // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* 1999. №3. С. 3–6.
  49. Аллерген-специфическая иммунотерапия химически модифицированными аллергенами. Часть 1. Аллергенность и иммуногенность суццинилизированного аллергена и его комплексов с иммуномодулятором полиоксидонием /А.А. Бабахин, С.М. Андреев, К.К. Бабиевский и др.// *Физиология и патология иммунной системы.Иммунофармакогеномика.*2011. №7. С.17–37.
  50. Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферона // *Лечащий врач.*2010. №10. С. 2–5.
  51. The effect of polyoxidonium on the phagocytic activity of human peripheral blood leukocytes /S.V. Dambaeva, D.M. Mazurov, N.M. Golubeva et al. // *Centr. Eur. J. Immunol.* 2003. №28. P.47–53.
  52. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells /Dyakonova V.A., Dambaeva S.V., Pinegin B.V. et al.// *International Immunopharmacology.* 2004. №4. P.16150–16153.
  53. Морозова С.В. Применение иммунокорригирующего препарата Полиоксидоний при острой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов // *РМЖ.* 2010. Т.18, № 24.С.1453–1455.
  54. Кузнецова Н.И., Балаболкин И.И., Кузнецова О.Ю. Применение полиоксидония при бронхиальной астме у детей // *Иммунология.* 2003. Т.24, №5. С. 293–296.
  55. Латышева Т.В., Романова О.В. Полиоксидоний в комплексной терапии больных с тяжелой формой бронхиальной астмы / Новые данные о механизме действия и клиническом применении иммуномодулятора Полиоксидония.М., 2003.С.28–33.
  56. Шогенова М.С. Методические подходы к повышению эффективности АСИТ у больных бронхиальной астмой// *Физиология и патология иммунной системы.* 2005. №2.С. 3–9. ■

## ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРАВИЛЬНАЯ ДИЕТОТЕРАПИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Т.А. Филатова<sup>1,2</sup>, М.Г. Ипатова<sup>1,2</sup>, Ю.Г. Мухина<sup>1</sup>, Н.Н. Таран<sup>1,3</sup>, Е.А. Антонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий», г. Москва, Россия

Аллергические заболевания – глобальная проблема здравоохранения. Из аллергических заболеваний пищевая аллергия (ПА) – наиболее сложное состояние. Питание – это основной фактор, определяющий развитие и состояние здоровья ребенка. Для нормального развития детям требуется сбалансированное питание, содержащее достаточное количество белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ. У детей с пищевой аллергией основным лечением является строгая элиминационная диета с исключением из рациона питания причинно-значимых продуктов, что может приводить к развитию нутритивной недостаточности и дефицитных состояний различной степени тяжести. В статье описаны два клинических наблюдения детей с ПА и нутритивной недостаточностью на фоне неправильного ведения, отсутствия правильной элиминационной диеты, с правильной коррекцией и дотацией лечебного питания.