

Интегративные принципы адаптивной медицинской иммунологии в лечении вторичных иммунодефицитов: актуальность междисциплинарных взаимодействий

© И.В. НЕСТЕРОВА

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация;
²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

Резюме

Нами в 2023 г. создано новое научное направление, которое успешно продолжает развиваться в настоящее время. Тесная взаимосвязь нормально функционирующих нервной, эндокринной и иммунной системы убедительно показана еще в 80—90-х гг. XX в. в экспериментальных исследованиях. Позднее в 15—20-х гг. XXI в. внимание ученых стала привлекать важность нормализации дисрегуляторных нарушений внутри нейроиммуноэндокринного интерфейса в клинической практике. Нами показано, что вторичные иммунодефициты, как у детей, так и у взрослых часто ассоциированы с различными заболеваниями нервной системы и эндокринопатиями. Вторичный иммунодефицит как болезнь иммунной системы является самостоятельной нозологической формой. Это означает необходимость определенных решений в области создания технологий диагностики, профилактики, лечения и реабилитации иммунной системы. Вместе с тем при сочетании вторичного иммунодефицита с патологией нервной и эндокринной систем для достижения полноценного восстановления функционирования иммунной системы необходим междисциплинарный подход. Применение принципов адаптивной медицинской иммунологии, заключающихся в персонализированном междисциплинарном подходе, позволяет достигать клинко-иммунологической эффективности за счет нормализации интерфейса нейроиммуноэндокринного комплекса и восстановления адаптивных возможностей иммунной системы, в первую очередь, в борьбе с патогенами. Это значительно улучшает состояние здоровья и качество жизни «проблемных», иммунокомпрометированных мультиморбидных пациентов.

Ключевые слова: нервная система, иммунная система, эндокринная система, вторичный иммунодефицит, иммуномодулирующая терапия, междисциплинарные взаимодействия, нейроиммуноэндокринный интерфейс.

Информация об авторе:

Нестерова И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6071-4409>

Автор, ответственный за переписку: Нестерова И.В. — e-mail: inesteroval@yandex.ru

Как цитировать:

Нестерова И.В. Интегративные принципы адаптивной медицинской иммунологии в лечении вторичных иммунодефицитов: актуальность междисциплинарных взаимодействий. *Адаптивная медицинская иммунология и вопросы общественного здоровья*. 2025;1(1):6–20. <https://doi.org/10.17116/immunology202510116>

Integrative principles of adaptive medical immunology in the treatment of secondary immunodeficiency: relevance of interdisciplinary interactions

© I.V. NESTEROVA

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation;
²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Abstract

In 2023, we created a new scientific direction — Adaptive medical immunology, which continues to develop successfully at the present time. The close relationship between the normally functioning nervous, endocrine, and immune systems was convincingly demonstrated in experimental studies back in the 80^s and 90^s of the 20th century. Later, in the 15—20^s of the 21st century, the attention of scientists began to attract the importance of normalizing dysregulatory disorders within the neuroimmunoendocrine interface in clinical practice. We have shown that secondary immunodeficiency in both children and adults is often associated with various diseases of the nervous system and endocrinopathies. Today, we have convincingly shown that secondary immunodeficiency, as a disease of the immune system, is an independent nosological form, which requires certain solutions in the field of creating technologies for diagnostics, prevention, treatment and rehabilitation of the immune system. For more than 30 years, we have developed various methods to restore the immune system in patients with secondary immunodeficiency. These methods include immunomodulatory therapy or targeted immunomodulatory therapy to treat secondary immunodeficiency. On the other

hand, when secondary immunodeficiency is combined with pathology of the nervous and endocrine systems, an interdisciplinary approach is needed to achieve full restoration of immune system function. The application of the principles of adaptive medical immunology, consisting in a personalized interdisciplinary approach, makes it possible to achieve positive clinical and immunological effectiveness by normalizing the interface of the neuroimmunoendocrine complex and restoring the adaptive capabilities of the immune system, primarily in the fight against pathogens, which significantly improves the health and quality of life of “problematic”, immunocompromised multimorbid patients.

Keywords: *nervous, immune endocrine system, secondary immunodeficiency, immunomodulatory therapy, interdisciplinary interactions, neuro-immuno-endocrine interface*

Information about the author:

Nesterova I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6071-4409>

Corresponding author: Nesterova I.V. — e-mail: inesterova1@yandex.ru

To cite this article:

Nesterova IV. Integrative principles of adaptive medical immunology in the treatment of secondary immunodeficiencies: relevance of interdisciplinary interactions. *Journal of Adaptive Medical Immunology and Public Health Issues*. 2025;1(1):6–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/immunology202510116>

Введение

В 2023 г. нами обоснована необходимость создания нового перспективного научного направления — адаптивная медицинская иммунология [1, 2]. В его основе лежит изучение нарушений функционирования иммунной системы человека при остром или хроническом воздействии негативных внутренних и/или внешних факторов: экологических, в том числе урбанистических, социологических, стрессорных, инфекционных, ятрогенных (применение таргетной иммуносупрессивной терапии, включая использование биологических препаратов на основе моноклональных антител, побочные явления при использовании check-point (Ici) в лечении онкологических заболеваний) и других факторов, которые приводят к «сбою тончайшего взаимодействия» иммунной, нервной и эндокринной систем. В результате такого сбоя происходит срыв адаптационных возможностей иммунной системы, и возникают болезни иммунной системы, в том числе приобретенные иммунодефициты и связанные с ними иммунозависимые заболевания.

Процессы адаптации иммунной системы человека к позитивным и негативным внутренним и внешним воздействиям, в том числе к влияниям факторов внешней среды, контролируются и осуществляются нейроиммуноэндокринным комплексом (НИЭК). При нормальном функционировании НИЭК происходит тонкое, но очень четкое физиологическое взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем. Это позволяет иммунной системе функционировать нормально, оставаться устойчивой к различным негативным и индуцирующим влияниям и, таким образом, проявлять свои адаптационные возможности, сохраняя при этом способность отражать атаки патогенов, нивелировать аллергические и аутоиммунные реакции. При нарушениях нормального

функционирования НИЭК изменяются адаптационные процессы в иммунной системе, что может проявляться возникновением болезней иммунной системы, в том числе приобретенных, вторичных иммунодефицитов (ВИД) [1].

Одним из важнейших вопросов адаптивной медицинской иммунологии является применение комплексного — интегративного междисциплинарного подхода к реабилитации иммунной системы при вторичных, приобретенных иммунодефицитах, направленного на восстановление разбалансированной работы нейроиммуноэндокринного комплекса, т.е. взаимоотношений нарушений функционирования иммунной, нервной и эндокринной систем при различных мультиморбидных состояниях: атипично/нетипично протекающих вирусных, бактериальных, грибковых инфекциях у иммунокомпрометированных пациентов со вторичными иммунодефицитами, ассоциированными с заболеваниями нервной и эндокринной систем. Полагаем, что только комплексный — интегративный междисциплинарный подход позволяет проводить полноценную реабилитацию иммунной системы при ВИД у иммунокомпрометированных пациентов с различными мультиморбидными состояниями: атипично или нетипично протекающими вирусными, бактериальными, грибковыми инфекциями, ассоциированными с заболеваниями нервной и эндокринной систем [2].

Болезни иммунной системы: вторичные иммунодефициты — самостоятельная нозологическая форма

Иммунная система — такая же важная часть функциональных систем человеческого организма, как нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая и другие системы [3–5].

Подразделение всех существующих заболеваний на болезни нервной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, системы пищеварительного тракта и т.д. является общепризнанным. В то же время известны различные болезни иммунной системы и, в частности, вторичные (приобретенные) иммунодефициты [4, 5]. В мае 2019 г. на Ассамблее Всемирной организации здравоохранения принята Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 11-го пересмотра, МКБ-11 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 11th revision, ICD-11). В рубрике 04 впервые обозначены и сгруппированы болезни иммунной системы, в том числе вторичные иммунодефициты (рис. 1).

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты (ВИД) — это группа заболеваний иммунной системы, не связанных с генетическими дефектами, возникающих у детей и взрослых в процессе постнатального онтогенеза под влиянием негативных индуцирующих факторов, характеризующихся количественным и/или качественным нарушением функционирования одного или нескольких звеньев иммунной системы и неадекватным иммунным ответом на антигены, в большинстве случаев микробные. Это сопряжено с атипично или нетипично протекающими острыми или хроническими инфекциями и инфекционно-воспалительными заболеваниями, характеризующимися отсутствием адекватного ответа на лечение, проводимое в рамках стандартной терапии или Клинических рекомендаций Минздрава России [6].

Пациенты с первичными или вторичными иммунодефицитами — это **иммунокомпрометированные пациенты**. У них повышен риск возникновения атипично или нетипично протекающих инфекций или инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии (вирусной, бактериальной, грибковой) в виде рекуррентных или рецидивирующих, вяло и длительно текущих бактериальных и/или вирусных инфекций, тяжело или крайне тяжело протекающих бактериальных и/или вирусных инфекций, в том числе гнойно-септических заболеваний, адекватно не отвечающих на стандартные методы лечения или лечебные мероприятия в рамках клинических рекомендаций вследствие моно- или комбинированных дефектов функционирования механизмов противомикробной иммунной защиты, количественного или функционального характера, первичного или вторичного генеза.

Нетипично протекающие инфекции и инфекционно-воспалительные заболевания бактериальной, вирусной, грибковой этиологии у иммунокомпрометированных пациентов. Примерами могут служить рекуррентные острые респираторные инфекции (ОРИ), включая острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), от 4—6 до 24 эпизодов в год и более, вяло и длительно текущие хронические заболевания бактериальной этиологии, тяжело протекающие острые гнойно-септические процессы (деструктивная пневмония, острый гематогенный остеомиелит, острый деструктивный панкреатит, острый перитонит).



Рис. 1. Болезни иммунной системы (в соответствии с International classification of diseases-11).

Fig. 1. Diseases of the immune system (according to International classification of diseases-11).

нит), сепсис, рецидивирующие гнойно-воспалительные заболевания (хроническая пиодермия, хронический фурункулез, хронический абсцедирующий фурункулез, хронический остеомиелит и т.д.), адекватно не отвечающие на стандартные методы лечения или на лечебные мероприятия в рамках клинических рекомендаций, при этом проводимое комплексное лечение в остром периоде не предупреждает последующих обострений при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях [7–9].

Атипично протекающие герпес-вирусные инфекции.

К ним относятся рецидивирующие или упорно-рецидивирующие вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, ВОЛ герпес-вирусные инфекции, атипичные хронические активные герпес-вирусные инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна—Барр, цитомегаловирусом, вирусом герпеса человека 6-го типа, сопровождающиеся поствирусным синдромом хронической усталости, когнитивными расстройствами на фоне высокой репликативной активности герпес-вирусов, адекватно не отвечающие на стандартные методы лечения или на лечебные мероприятия в рамках клинических рекомендаций [10, 11].

Среди описанных выше болезней иммунной системы ведущее место занимают вторичные иммунодефициты, которые в настоящее время считают самостоятельной нозологической формой. При этом они чаще всего ассоциированы с «индикаторными» атипично или нетипично протекающими инфекциями или инфекционно-воспалительными заболева-

ниями бактериальной, вирусной или грибковой этиологии (рис. 2).

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 интерферонов (ИФН) и дендритные клетки. При этом адекватно вирусной нагрузке быстро повышается локальная и системная продукция ИФН α/β , в более поздние сроки возрастает продукция ИФН γ , а 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 IgM в сыворотке крови, 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.



Рис. 2. Болезни иммунной системы: иммунозависимые заболевания.

Fig. 2. Diseases of the immune system: immunodependent diseases.

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 IgM в сыворотке крови, 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 повышаются 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» вторичного иммунодефицита. 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 иммуно-

диагностики «лабораторно неизмененного» иммунного статуса, 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 вторичный иммунодефицит при проведении иммунодиагностики, с «уровня дефицита» «дотягивают до уровня» нормы на фоне контакта с патогенами.

При отсутствии клинических проявлений говорить о вторичном иммунодефиците 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 с ВИД, следует рассматривать, как состояние «риска развития клинических проявлений ВИД». Такие лица нуждаются в диспансерном наблюдении клинического иммунолога, соблюдении рационального режима питания, работы, отдыха и сна, в витаминотерапии. А в критические периоды жизни (предстоящие оперативные вмешательства,



Рис. 3. Классификация вторичных иммунодефицитов (Нестерова И.В., 2022).

Fig. 3. Classification of secondary immunodeficiencies (Nesterova I.V., 2022).

наркоз, политравма, ожоги, химио- или лучевая терапия и т.д.) данные индивидуумы нуждаются в проведении иммунопрофилактики и иммунореабилитации.

Приобретенные повреждения иммунной системы при ВИД могут быть различными: от повреждения какого-либо одного звена до вариативных комбинированных нарушений. В процессе иммунофенотипирования могут выявляться различные патологические лабораторные иммунофенотипы ВИД при иногда сходной клинической картине болезни.

Классификация приобретенных — вторичных иммунодефицитов впервые опубликована в 2004 г., а далее в зависимости от получения новых данных, представляемых в отечественной и зарубежной литературе, претерпевала ряд изменений [4, 6, 11].

Повреждения иммунной системы могут быть локальными (на уровне слизистых оболочек и кожи) и/или системными: моно- или комбинированными, острыми или персистирующими — хроническими (рис. 3).

Система нейроиммуноэндокринных взаимодействий — единый взаимообусловленно работающий комплекс — нейроиммуноэндокринный интерфейс

Впервые научное подтверждение взаимозависимости иммунологических и нейроэндокринных механизмов получено в основном в 70-х и 80-х гг. прошлого века, когда различные эксперименты подтвердили существование сети иммунонейроэндокринных взаимодействий. Впервые в 90-х гг. XX в. показано, что Т-лимфоциты могут продуцировать тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ) и некоторые молекулы, обладающие нейроэндокринной активностью.

С морфофункциональной точки зрения нейроиммуноэндокринный комплекс включает в себя:

- физиологические механизмы, присущие психике человека, и сопряженные органы нервной системы: гипоталамус, гипофиз, лимбическую систему;
- эндокринную систему (например, гипофиз и надпочечники, щитовидную железу, половые гормоны);
- иммунную систему (все органы и клетки иммунной системы, цитокины, хемокины и другие коммуникационные молекулы).

Адаптивная медицинская иммунология рассматривает организм человека как целостную систему, в которой состояние здоровья обусловлено тончайшими взаимодействиями нейроиммуноэндокринного комплекса, а нарушение в одной из систем в этой цепочке приводит к развитию иммунозависимых заболеваний. В связи с этим предполагается, что восстановление иммунной системы при ВИД, ассоциированных с заболеваниями нервной и эндокринной систем, должно проводиться комплексно и учитывать особенности необходимых междисциплинарных персонализированных терапевтических воздействий.

С точки зрения ученых, работающих в области нейроиммуноэндокринологии, нервная, эндокринная и иммунная системы контролируют биохимические, функциональные и физиологические процессы в организме, поддерживая гомеостаз как в период раннего развития организма, так и при старении. Этот взаимообусловленный контроль особенно важен при патологических состояниях, включая неврологические, инфекционные, воспалительные и метаболические заболевания. Существует определенное сходство между функционированием нервной, иммунной и эндокринной системам. Это сходство весьма существенно и включает систему рецепторов для взаимодействия с другими системами, сложные взаимовлияния на всех уровнях организма, а также многообразные регуляторные механизмы. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия осуществляются посредством двунаправленных влияний и действий высокоспециализированных сигнальных молекул, а именно нейротрансмиттеров, цитокинов, хемокинов и гормонов.

Иммунная и нейроэндокринная системы состоят из широко распространенных тканей, клеток, рецепторов, лигандов и молекул. Эти системы в высшей степени приспособлены к восприятию внешних сигналов из окружающей среды и передаче информации о них всем клеткам и органам организма. Иммунная, нервная и эндокринная системы широко взаимодействуют на многих уровнях. Их функционирование и взаимодействие в совокупности основано на влияниях общих нейропептидов и нейромедиаторов, используемых иммунной системой.

Определены и описаны нейроэндокринные оси, включающие гипоталамус-гипофиз и соответствующие органы-мишени, например, ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН), ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа (ГГЩЖ), ось гипоталамус-гипофиз-гонады (ГГГ), ось гипоталамус-нейрогипофиз (ГН), ось гипоталамус-гипофиз-печень (ГГП), ось гипоталамус-гипофиз-пролактин (ГГП) и ось гипоталамус-гипофиз-гормон роста (ГГГР) и т.д.

Среди иммунных мессенджеров цитокины/хемокины выделяются своим иммуномодулирующим действием на нейроэндокринные звенья в этой цепочке. Цитокины регулируют эндокринные реакции, например, стимулируют ось ГГН и жировую ткань или подавляют ось ГГП, ГГН и ГГП. Напротив, нарушение в цепи нейроэндокринных взаимодействий может привести к изменениям во многих звеньях иммунной системы, повлиять на развитие и функционирование Т-клеток в тимусе, а также на взаимодействие лимфоцитов с эпителиальными клетками тимуса, клетками селезенки и лимфатических узлов. В связи с большим разнообразием взаимодействий между нейроэндокринными и иммунными звеньями дисбаланс компонентов нейроиммуноэндокринной системы приводит к развитию ВИД и на этом

фоне к возникновению или обострению целого ряда заболеваний [12].

Повышенная восприимчивость к инфекционным патогенам и возникновение тяжелых острых и/или хронических рецидивирующих заболеваний возникает как негативный результат непрерывного динамического взаимодействия между внутренним гомеостазом человека и внешними негативными влияниями. Интеграция между иммунной и нейроэндокринной системами имеет решающее значение для поддержания внутреннего гомеостаза человека. Нейроиммуноэндокринная система обеспечивает жизненно важные ответы на негативные иммуносупрессирующие воздействия, в том числе и на экологические. Она обеспечивает жизненно важные эффективные ответы на различные негативные индуцирующие факторы, воздействующие на иммунную систему, поддерживая и сохраняя иммунный гомеостаз [12, 13].

Известно, что такие гормоны, как пролактин, гормон роста, кортизол и половые гормоны, регулируют и модулируют дифференцировку и функцию клеток иммунной системы, а также выработку цитокинов. Более того, некоторые из этих гормонов и их рецепторы экспрессируются различными клетками иммунной системы, что, как известно, приводит к возникновению ряда аутоиммунных и неопластических заболеваний. Кроме того, под влиянием некоторых гормонов может изменяться биологическое поведение некоторых аутоиммунных заболеваний. При этом нервная, иммунная и эндокринная системы являются ключевыми регуляторами гомеостаза и могут рассматриваться как межклеточные коммуникационные сети, состоящие из лигандов, рецепторов и сигнальных путей.

Показано, что гипофиз может быть подвержен аутоиммунному повреждению, будь то в результате первичного лимфоцитарного гипофизита, в рамках IgG4-зависимого заболевания или как результат побочного действия ингибиторов контрольных точек иммунитета (ICi), используемых в лечении некоторых онкологических заболеваний. Описано, что аденомы гипофиза часто инфильтрируются различными клетками иммунной системы, и это явление может быть связано со степенью инвазивности этих поражений. Многие авторы полагают, что очень важно изучить и критически проанализировать нейроиммуноэндокринный интерфейс с биологической и с клинической точки зрения, как у здоровых людей, так и при многих иммунозависимых заболеваниях [14].

Такой эндокринный орган, как щитовидная железа, находится на перекрестке сигнальных путей взаимодействия иммунной и эндокринной систем. В настоящее время известно, что клеточные и молекулярные сигнальные пути, участвующие в перекрестном взаимодействии между щитовидной железой, врожденным и адаптивным иммунитетом, играют большую роль в формировании иммунопатологических процессов, включая рак и аутоиммунные поражения

щитовидной железы. Этиопатогенетические механизмы, вовлеченные как в иммунозависимые заболевания щитовидной железы, так и в иммунные нарушения, связанные с дисфункциями щитовидной железы, в настоящее время хорошо изучены. Дальнейшие исследования сфокусированы на определенных субпопуляциях клеток иммунной системы. Эти исследования невероятно важны, поскольку полученные данные могут предоставить в дальнейшем ценные инструменты для манипулирования иммуногенным потенциалом клеток врожденного иммунитета с целью позитивной регуляции формирования протективного иммунитета или для осуществления иммуносупрессивных регуляторных воздействий, которые позволят контролировать возникновение аутоиммунного воспаления в щитовидной железе [15].

Вилочковая железа (тимус) — орган интеграции иммунной, нервной и эндокринной систем организма. В результате сложных внутренних структурно-функциональных взаимосвязей тимус играет важнейшую роль в гормональном равновесии, действуя синхронно с гипофизарно-надпочечниковым комплексом на иммуногенез и лимфопоэз. Основными гормонами, продуцируемыми тимусом, являются тимозин, тимопоэтин, тимулин. Гормоны тимуса влияют на процессы синтеза клеточных рецепторов к медиаторам и гормонам, стимулируют разрушение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, регулируют состояние углеводного и белкового обмена, а также обмена кальция, функции щитовидной и половых желез, модулируют эффекты глюкокортикоидов, тироксина (антагонизм) и соматотропина (синергизм).

Различные взаимодействия между клетками микроокружения и дифференцирующимися тимоцитами находятся под нейроэндокринным контролем. Получены данные, свидетельствующие о плеiotропном влиянии гормонов и нейропептидов на физиологию тимуса. Эти молекулы модулируют экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости клетками микроокружения и взаимодействуют с внеклеточным матриксом, что приводит к усилению адгезии тимоцитов к эпителиальным клеткам тимуса. Продукция цитокинов и эндокринная функция тимуса контролируются различными гормонами. Существует двунаправленный контур этой регуляции, поскольку пептиды, вырабатываемые тимусом, также модулируют продукцию гормонов. Помимо своей роли в пролиферации и апоптозе клеток тимуса, гормоны и нейропептиды также модулируют интратимическую дифференцировку Т-клеток, влияя на формирование репертуара Т-клеток. Нейроэндокринная регуляция тимуса представляется чрезвычайно сложной, с возможным влиянием биологических контуров, включающих интратимическую продукцию различных гормонов и нейропептидов и экспрессию их соответствующих рецепторов клетками тимуса.

Тимус является обязательной точкой пересечения для взаимодействия нервной, эндокринной и иммун-

ной систем через межклеточные сигнальные процессы, а соматотропному гормону и другим гипофизарным гормонам отводят при этом роль регуляторных сигналов. При этом следует отметить, что гормон тимуса тимопоэтин необходим для правильного функционирования иммунной, нервной и эндокринной систем [16].

Поскольку иммунная и нейроэндокринная системы характеризуются многообразием тканей, клеток, рецепторов, лигандов, молекул, они хорошо приспособлены к активному восприятию внешних сигналов из окружающей среды и взаимодействуют между собой на многих уровнях. Функционирование иммунной, нервной и эндокринной систем в совокупности основано на общих нейропептидах и нейромедиаторах, используемых иммунной системой. Функционируя в едином комплексе, эти системы в высшей степени способны не только к восприятию внешних сигналов из окружающей среды, но и к передаче информации о полученных сигналах всем клеткам, тканям и органам [17, 18].

Нарушение тонкого взаимодействия между нервной, иммунной и эндокринной системами может возникать на фоне стрессорных воздействий разной степени интенсивности. Стресс может быть психоэмоциональным, физическим, связанными с негативными социальными влияниями, острым и длительным, хроническим, а также носить характер суперстресса. При этом в первую очередь страдает нервная система, далее гормо-

нальная и вследствие этих нейроэндокринных нарушений возникают достаточно быстрые повреждения различных звеньев иммунной системы. Возникает ВИД, который клинически проявляется острым инфекционным процессом, обострением хронического вирусного заболевания, например, хронического генитального герпеса. Иными словами, на фоне стресса происходят дисрегуляция нейроиммуноэндокринного комплекса и срыв адаптации иммунной системы, который приводит к манифестации ВИД (рис. 4).

Интегративная программа реабилитации иммунной системы, включающая таргетную иммуномодулирующую терапию

Лечение пациентов с ВИД — сложный многогранный процесс, базирующийся на уточнении особенностей нарушений функционирования не только иммунной системы, но и при необходимости, нервной и эндокринной систем.

Проведение комплексной иммунодиагностики позволяет уточнить иммунофенотипические характеристики моно- или комбинированных нарушений функционирования иммунной системы с формированием патологического лабораторного иммунофенотипа ВИД, что позволяет в дальнейшем проводить

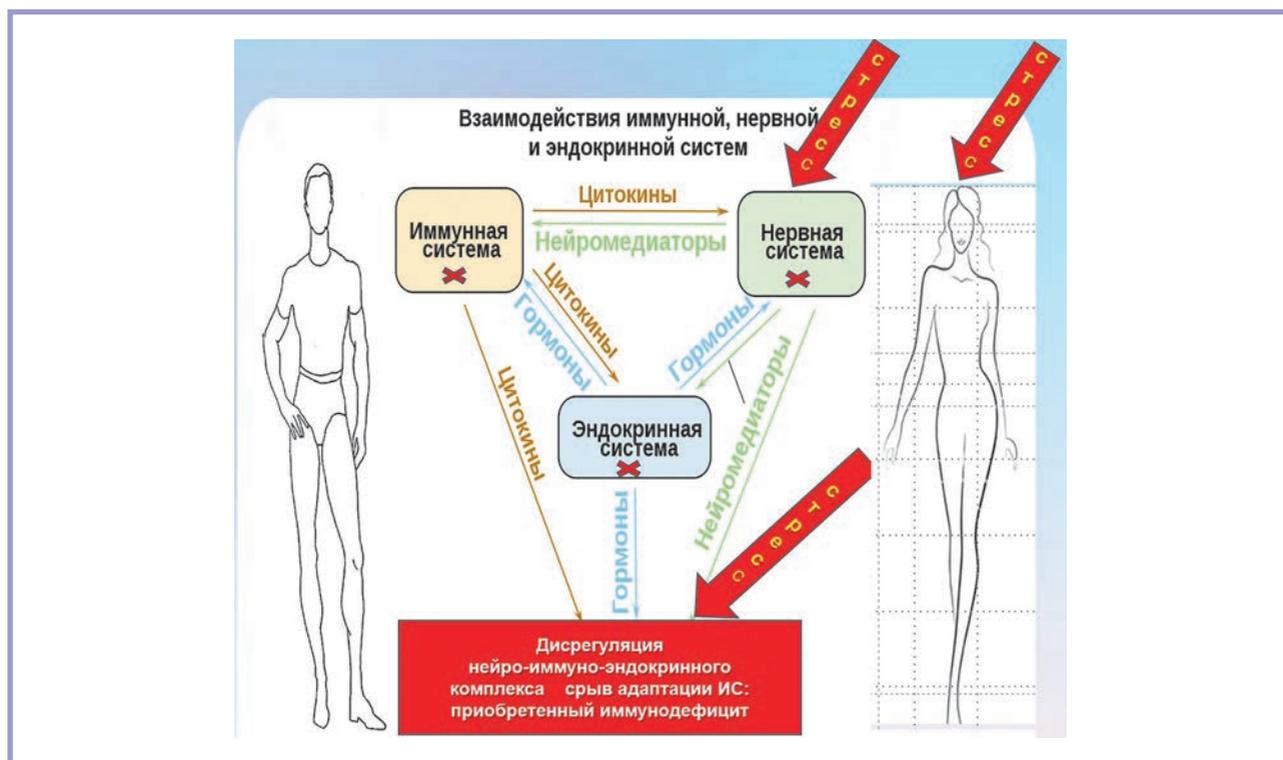


Рис. 4. Негативное влияние стресса на состояние нейроиммуноэндокринного комплекса ведет к срыву адаптационных возможностей иммунной системы и возникновению клинических проявлений вторичного иммунодефицита.
Fig. 4. Negative impact of stress on the status of the neuroimmunoendocrine complex leads to a breakdown of the immune system adaptive capability and the emergence of clinical manifestations of secondary immunodeficiency.

иммуноориентированную таргетную иммунотерапию. Таргетная иммуномодулирующая терапия — «золотой стандарт» иммуностропной терапии при ВИД. Она базируется на применении иммуномодулирующих препаратов, основными действующими субстанциями которых являются иммуностропные субстанции, способные точно (таргетно) связываться с определенной целью (target), т.е. с определенными рецепторными структурами на клетках иммунной системы и, модулируя, восстанавливать их функционирование [7, 8, 19–22].

Субстанции некоторых современных иммуномодуляторов точно направленного (таргетного) действия [1, 2, 4, 6, 8, 9, 11, 19]

Интерфероны: ИФН $\alpha 2\beta$ связывается с рецепторами к IFNAR1 и IFNAR2, ИФН β связывается с теми же рецепторами к IFNAR1, IFNAR2, ИФН γ связывается с рецептором IFN γ R;

Мурамилпептиды: глюкозаминилмурамилдипептид связываются с NOD2 — цитоплазматическим рецептором, комплекс мурамилпептидов связывается с NOD1 и NOD2 — цитоплазматическими рецепторами;

Тексапептид Arginil-alfa-aspartil-lysil-valil-tyrosil-arginine: синтетический аналог активного центра гормона тимуса тимопэтина, связывается с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (NACHR), экспрессируемыми Т-лимфоцитами, нейтрофильными гранулоцитами, клетками нейронального типа, а также с HLA-DR II класса главного комплекса гистосовместимости.

Колонистимулирующие факторы (КСФ): Г-КСФ связывается с рецептором к Г-КСФ, ГМ-КСФ — с рецептором к ГМ-КСФ.

Имуноглобулины для внутривенного введения: IgG-обогащенные связываются с рецепторами Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, экспрессируемыми нейтрофильными гранулоцитами.

Цитокины: интерлейкин (IL)-1 β , IL-2, IL-7, IL-15, Г-КСФ, ГМ-КСФ и т.д. связываются с соответствующими рецепторами на клетках иммунной системы (рис. 5).

Основные препараты таргетного иммуномодулирующего действия

Проблема проведения рациональной иммунотерапии у пациентов с ВИД и различными инфекцион-



Рис. 5. Препараты таргетного иммуномодулирующего действия.
Fig. 5. Drugs of targeted immunomodulatory action.

ными синдромами — 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 очагов хронической бактериальной или, к примеру, упорнорецидивирующей вирусной инфекции, отсутствие учета других синдромов, сопровождающих ВИД (аллергического, аутоиммунного, нейроэндокринного), может привести к негативным последствиям — обострению незамеченных и неучтенных хронических очагов инфекции, запуску или обострению аутоиммунных процессов при проведении иммунотерапевтических мероприятий.

В связи с изложенным становится очевидной необходимость разработки персонализированной стратегии и тактики проведения иммунотерапии ВИД, ассоциированных с инфекционными и инфекционно-воспалительными заболеваниями, которые формируют инфекционный синдром ВИД.

Стратегия проведения иммунотерапии

Пациенты с ВИД и 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 противои инфекционную (антибактериальную, противовирусную, антимикотическую) терапию, но и соответствующую профилю, виду и комбинации поражений иммунной системы иммуномодулирующую терапию. Иммунотерапия должна проводиться в рамках Интеграционной программы реабилитации иммунной системы на фоне постоянного мониторинга иммунного статуса. Иммуномодулирующая терапия — «золотой стандарт» иммунотерапии. Результатом ее влияния при ВИД с инфекционным синдромом является восстановление работы дефектных звеньев иммунной системы, нивелирование гиперэргических реакций, восстановление адекватности реагирования иммунной системы на имеющиеся инфекционно-воспалительные процессы различной этиологии. Одним из обязательных условий проведения иммуномодулирующей терапии при ВИД 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 [23, 24].

Тактика проведения иммунотерапии при ВИД

1. Имеются клинические признаки ВИД и лабораторно подтвержденные дефекты функционирования иммунной системы — проводится иммуномодулирующая терапия.

2. Имеются клинические признаки ВИД, но лабораторно подтвержденных дефектов иммунной системы нет — 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 ИФН, 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 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 ВИД — иммуномодулирующая терапия не проводится, пациент должен быть включен в группу риска и находиться под наблюдением специалиста — клинического иммунолога.

Иммунотерапия, заместительная или иммуномодулирующая, проводимая у пациентов с острым, впервые возникшим ВИД, 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 ВИД с инфекционным синдромом подходы к проведению иммунотерапии несколько иные. На первом этапе возможно использование иммунотерапии с заместительной целью. Однако основной задачей является длительное (2,5—3 мес и более) проведение восстановления дефектно функционирующих звеньев иммунной системы с применением направленной иммуномодулирующей терапии (по точкам преимущественного приложения иммунотропного препарата).

Иммунотропные препараты для направленной (таргетной) иммунотерапии (по точкам приложения) [5, 11, 20]

1. **Восстановление системы интерферонов:** рекомбинантный ИФН $\alpha 2\beta$ в комбинации с аниоксидантами: Виферон.
2. **Восстановление количества и функциональной активности фагоцитов (нейтрофильных гранулоцитов):** Ликопид, Полиоксидоний.

3. **Восстановление количества и функциональной активности естественных киллерных клеток:** Ликопид, Полиоксидоний, Изопринозин, Гроприносин.
4. **Восстановление гуморального звена:** иммуноглобулины для внутривенного введения.
5. **Восстановление количества и функций Т-лимфоцитов:** Имунофан, Тимоген, Бестим, Изопринозин.

Основные принципы восстановления вторичных дефектов в системе интерферонов

При ВИД с вирусным инфекционным синдромом (рекуррентные ОРВИ, рецидивирующие и/или атипичные хронические активные герпес-вирусные инфекции, рецидивирующие инфекции, вызванные папилломавирусами, вирусом контагиозного моллюска и т.д.) применяется локально и/или системно рекомбинантный ИФН $\alpha 2\beta$ в комбинации с антиоксидантами с персонализированным подбором начальной дозы, зависящей от выраженности дефицита ИФН α , далее происходит постепенное снижение дозы каждые 2—4 недели вплоть до полной отмены [23, 25, 26].

Принципы комбинированной иммунотерапии при ВИД с синдромом ассоциированных инфекций

1. ВИД с синдромом вирусно-бактериальных инфекций:

- 1) восстановление ИФН-статуса;
- 2) восстановление системы нейтрофильных гранулоцитов и естественных киллеров;
- 3) восстановление Т-лимфоцитов.

Обратить внимание! Восстановление системы ИФН проводится непрерывно на протяжении 2,5—4,5 мес, при этом препараты, назначенные для восстановления количества и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и естественных киллерных клеток с перерывом 7—10 дней чередуются с иммуностропными препаратами, выбранными для восстановления количества и функциональной активности Т-лимфоцитов.

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. ВИД с синдромом вирусно-бактериально-грибковых инфекций:

- 1) иммуномодулирующая терапия рекомбинантным ИФН $\alpha 2\beta$ в комбинации с антиоксидантами: локальная и системная терапия с использованием дифференцированного подхода и пролонгированного применения;

- 2) восстановление системы нейтрофильных гранулоцитов и естественных киллеров;
- 3) восстановление Т-клеточного звена.

Обратить внимание!

а) восстановление системы ИФН проводится непрерывно на протяжении 2,5—4,5 мес, при этом иммуномодулирующие препараты, назначенные для восстановления количества и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и естественных киллерных клеток, применяют с перерывом 7—10 дней, чередуются с иммуностропными 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 иммуностропной 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.

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 интерфероно- и иммунотерапии. Иммунотерапия и интерферонотерапия органично включаются в интеграционную программу реабилитации иммунной системы.

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 первом этапе проведения иммунотерапии возможно ее использование с заместительной целью. Однако основной задачей является проведение восстановления дефектно функционирующих звеньев иммунной системы с применением таргетной иммуномодулирующей терапии, направленной на точки преимущественного приложения основной субстанции, входящей в состав иммуностропного препарата.

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 клеточ-

ного и гуморального иммунитета, системы фагоцитоза и комплемента, определять особенности цитокинового профиля здорового и больного человека, проводить диагностику медленных вирусных и бактериальных инфекций, тестируя с помощью моноклональных антител как наличие самих антигенов, так и специфических антител класса IgM и IgG. Базируясь на результатах фундаментальной науки, исследователи получили абсолютно новые, не известные ранее иммуотропные препараты, позволяющие корректировать, модулировать или супрессировать неадекватно функционирующую иммунную систему человека.

На основании анализа результатов проведенных исследований по изучению частоты выявления ВИД и уточнения ассоциированности ВИД с заболеваниями нервной и эндокринной систем, нами **разработаны основные принципы Интеграционной программы реабилитации иммунной системы**, в которые органично встраиваются иммунокорректирующая, иммуномодулирующая и/или иммуносупрессивная терапия. У 30—40% пациентов с ВИД наблюдаются сопряженные заболевания нервной системы (поствирусный синдром хронической усталости, ассоциированный с когнитивными расстройствами, «панические

атаки», психогенная депрессия, нейродегенеративные расстройства и т.д.) и/или заболевания эндокринной системы — различные эндокринопатии (дефицит тестостерона и кортизола у мужчин, или гипер-тестостеронемия, гиперпролактинемия, а также дефицит эстрогенов и кортизола у женщин). С учетом изложенного Интеграционная программа реабилитации иммунной системы, разрабатываемая персонально для таких пациентов, должна включать лечебные рекомендации неврологов или психотерапевтов и эндокринологов. Наш опыт показывает оправданность междисциплинарных дифференцированных подходов к проведению интеграционной реабилитации иммунной системы при ВИД, ассоциированных с различными нейро- и эндокринопатиями. Использование различных программ интегративной реабилитации иммунной системы с учетом необходимых междисциплинарных лечебных технологий позволяет в течение 3—12 мес достичь положительного 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



Рис. 6. Интеграционная программа реабилитации иммунной системы.
Fig. 6. Integrative program of the immune system rehabilitation.

сократить длительность течения инфекционного синдрома, ликвидировать склонность к постинфекционным осложнениям, значительно (в 2,5—5,5 раза) удлинить клинико-иммунологическую ремиссию; у 45,68% больных 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 основных симптомов и тяжесть клинических проявлений при возникающих обострениях, удлинить в 4—5 раз клинико-иммунологическую ремиссию.

Нами еще в 1992 г. создана программа реабилитации иммунной системы — программа иммунореабилитации, которой мы пользовались в течение более чем 25 лет. Основные принципы этой программы (Нестерова И.В., 1992) приведены ниже:

I. Режим антигенного (АГ) щажения:

- исключение или ограничение контактов с носителями экзогенных вирусных и бактериальных АГ;
- 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 аллерген-специфической иммунотерапии;
- уменьшение потока вирусных и бактериальных АГ эндогенного происхождения (санация очагов хронической инфекции);
- селективная деконтаминация патогенов вирусного и бактериального происхождения на открытых слизистых оболочках (носовые ходы, ротоглотка, респираторный тракт) и закрытых слизистых оболочках (желудочно-кишечный тракт, урогенитальный тракт).

II. Режим аллергенного (АЛ) щажения:

элиминация специфических АЛ (пищевых, бытовых, пыльцевых и др.).

III. Восстановление нормального микробиоценоза слизистых оболочек открытых систем (респираторного) и закрытых систем (пищеварительный и урогенитальный тракт) с использованием основных компонентов нормальной микрофлоры кишечника: лактобацилл, бифидобактерий, нормальной кишечной палочки. Проведение элиминации патогенной или условно-патогенной флоры с использованием на первом этапе бактериофагов и, при необходимости антибактериальной терапии, подобранной с учетом чувствительности к бактериофагам и антибиотикам.

IV. Восстановление нарушенного микроэлементного состава при микроэлементозах: цинка, железа, меди, кобальта, лития и т.д.

V. Сбалансированная по белкам, углеводам, жирам (в том числе полиненасыщенными жирными кислотами) и витаминам диета; антиоксидантная терапия (витамины А, Е, С, селен и т.д.).

VI. Таргетная интерфероно- и/или иммунотерапия.

VII. Адекватная задачам **антибактериальная терапия** при синдроме бактериальной инфекции.

VIII. Адекватная задачам **противовирусная терапия** при вирусном инфекционном синдроме.

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

X. Адекватная задачам **терапия аллергических заболеваний**.

XI. Адекватная задачам **терапия аутоиммунных заболеваний**.

XII. Мониторинг иммунного статуса не реже, чем 1 раз в 3—4 нед.

XIII. Пролонгированность (до 2,5—4,5 мес) и цикличность повторения курсов иммунореабилитации (от 2 до 3 и более раз в год) в зависимости от получаемого клинико-иммунологического эффекта.

В 2022 г. нами опубликована модифицированная Интеграционная программа реабилитации иммунной системы, в которой изложен четкий алгоритм клинико-anamnestических и диагностических приемов, в том числе иммунодиагностических, на базе которых разрабатываются подходы к проведению таргетной моно- или комбинированной иммуномодулирующей терапии ВИД, а также «терапии сопровождения», которая наряду с режимом антигенного щажения, санацией хронических очагов инфекции, восстановлением микробиоценоза открытых и закрытых слизистых оболочек (кожи, кишечника) включает лечебные мероприятия, направленные на восстановление баланса нейроиммуноэндокринного комплекса, что предусматривает междисциплинарное взаимодействие специалистов (**рис. 6**).

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что болезни иммунной системы, ВИД, являются объективной реальностью. Для проведения полноценной верификации диагноза необходимо проведение корректной комплексной диагностики, включающей клинико-anamnestический анализ, иммунодиагностику, детекцию патогенов и тестирование ответа иммунной системы на их внедрение (серодиагностика). Не вызывает сомнений, что именно корректная комплексная диагностика позволяет подобрать не только адекватную этиотропную, но и адекватную иммунотропную терапию.

Придерживаясь принципов стратегии и тактики адаптивной медицинской иммунологии с учетом их междисциплинарной направленности и иммунотерапии, можно достигать позитивных клинико-иммунологических эффектов в лечении сложных пациентов с ВИД.

Заключение

Эффективность применения в клинической практике принципов адаптивной медицинской иммунологии, а именно, принципов междисциплинарных взаимодействий, зависит от искусства врачевания, базирующегося не только на научных достижениях современной иммунологии, неврологии и эндокринологии, но и на знаниях, опыте и взаимопонимании врачей аллергологов-иммунологов, эндокринологов, неврологов, а также врачей других специальностей, которые, используя персонализированный подход к пациенту, смогут диагностировать и корректно восстанавливать нарушен-

ную работу нейроиммуноэндокринного комплекса, в том числе корректировать дефектное функционирование иммунной системы у пациентов со вторичными иммунодефицитами и интерференопатиями, нейро- и эндокринопатиями. Применение персонализированного междисциплинарного подхода позволяет достичь высокой клинико-иммунологической эффективности и значительно улучшить состояние здоровья и качество жизни «проблемных», иммунокомпрометированных мультиморбидных пациентов.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нестерова И.В., Татаурщикова Н.С. Перспективы развития адаптивной медицинской иммунологии. *Медицинская иммунология*. 2023;25(6):1277-1288.
Nesterova IV, Tataurschikova NS. Prospects for the development of adaptive medical immunology. *Medicinskaya immunologiya*. 2023; 25(6):1277-1288. (In Russ.).
<https://doi.org/10.15789/1563-0625-PFT-2890>
2. Нестерова И.В., Татаурщикова Н.С. Адаптивная медицинская иммунология — перспективное научное направление. *Эффективная фармакология*. 2023;19(26):26-32.
Nesterova IV, Tataurschikova NS. Adaptive Medical Immunology Is a Promising Scientific Direction. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023; 19(26):26-32. (In Russ.).
<https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-26-26-32>
3. *Иммунотерапия*. Руководство для врачей. 2-е издание. Под редакцией Хайтова Р.М., Атауллаханова А.Е., Шульженко А.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
Immunoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachej. 2-e izdanie. Pod redakciej Xaitova RM, Attaulloxanovae AE, Shul'zhenko AE. M.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).
4. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Вторичные иммунодефициты: стратегия диагностики и тактика иммунотерапии. Учебное пособие. М., 2020.
Nesterova IV, Khalturina EO. *Vtorichny'e immunodeficyt'y: strategiya diagnostiki i taktika immunoterapii*. Uchebnoe posobie. M., 2020. (In Russ.).
5. Нестерова И.В. Глава 4. Вторичные иммунодефицитные состояния. *Справочник по иммунотерапии*. Под ред. А.С. Симбирцева. СПб.: «Диалог»; 2002: 72-86.
Nesterova IV. Glava 4. Vtorichny'e immunodeficyt'ny'e sostoyaniya. *Spravochnik po immunoterapii*. Pod red. A.S. Simbirceva. SPb.: «Dialog»; 2002: 72-86. (In Russ.).
6. Нестерова И.В. Глава 4. Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции. *Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта*. Под ред. А.С. Симбирцева, Г.В. Лавреновой. СПб.: «Диалог»; 2022: 116-177.
Nesterova IV. Glava 4. Vtorichny'e immunodeficyt'y i metody' ix korekciei. *Immunoterapiya v praktike LOR-vracha i terapevta*. Pod red. A.S. Simbirceva, G.V. Lavrenovoj. SPb.: «Dialog»; 2022: 116-177. (In Russ.).
7. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н., Ковалева, Л.В. Ломтатидзе, Тетерин Ю.В., Барова Н.К., В.А. Тараканов. Таргетная иммунокоррекция двух негативно трансформированных субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при острой деструктивной пневмонии у детей раннего возраста. *Эффективная фармакология*. 2022;18(12):36-43.
Nesterova IV, Chudilova GA, Chapurina VN, Kovaleva SV, Lomtadize LV, Teterin YuV, Barova NK, Tarakanov VA. The Target Immunocorrection of Two Negatively Transformed Subsets of Neutrophilic Granulocytes of Young Children with Acute Destructive Pneumonia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(12):36-43. (In Russ.).
<https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-18-12-36-43>
8. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Пиктурно С.Н., Крутова В.А., Малиновская В.В. Роль интеграционной реабилитации иммунной системы будущих матерей в профилактике рекуррентных респираторных инфекций у их детей. *Эффективная фармакология*. 2022;18(44):8-17.
Nesterova IV, Kovaleva SV, Chudilova GA, Lomtadize LV, Pikturno SN, Krutova VA, Malinovskaya VV. The Role of the Integration Rehabilitation of the Immune System of Expectant Mothers in the Prevention of Recurrent Respiratory Infections in their Children. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(44):8-17. (In Russ.).
<https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-44-8-17>
9. 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;23(1):70-78.
Nesterova IV, Khalturina EO. The Main Clinical Syndromes Associated With Active Chronic Atypical Epstein-Barr Virus Infection: Created Algorithm Of Clinical And Laboratory Diagnostic. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Medicina*. 2019;23(1):70-78. (In Russ.).
<https://doi.org/10.22363/2313-0245-2019-23-1-70-78>
10. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Малиновская В. В. Алгоритм клинико-иммунологической диагностики вариантов патологических иммунофенотипов, ассоциированных с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Инфекционные болезни*. 2023;21(1):96-103.
Khalturina EO, Nesterova IV, Malinovskaya VV. Clinical and immunological diagnostic algorithm for the identification of pathological immunophenotypes associated with atypical chronic active herpesvirus infections. *Infekcionny'e bolezni*. 2023;21(1):96-103. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-1-96-103>
11. Нестерова И.В. Глава 2. Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции в практике врача-оториноларинголога. *Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта*. Под редакцией А.С. Симбирцева, Г.В. Лавреновой. СПб.: «Диалог»; 2018: 32-97.
Nesterova IV. Glava 2. Vtorichny'e immunodeficyt'y i metody' ix korekciei v praktike vracha-otolaringologa. *Immunoterapiya v praktike LOR-vracha i terapevta*. Pod redakciej A.S. Simbirceva, G.V. Lavrenovoj. SPb.: «Dialog»; 2018:32-97. (In Russ.).
12. Perez AR, Maya-Monteiro CM, Carvalho VF. Neuroendocrine-Immunological Interactions in health and disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:718893.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.718893>
13. Blom JMC, Ottaviani E. Immune-Neuroendocrine Interactions: Evolution, Ecology, and Susceptibility to Illness. *Medical Science Monitor Basic Research*. 2017;23:362-367.
<https://doi.org/10.12659/msmbr.907637.S>
14. Vela-Patiño S, Salazar MI, Remba-Shapiro I, Peña-Martínez E, Silva-Roman G, Andoneui-Elguera S, Ordoñez-García JJ, Taniguchi-

- Ponciano K, Bonifaz L, Aguilar-Flores C, Marrero-Rodríguez D, Mercado M. Neuroendocrine-immune Interface: Interactions of Two Complex Systems in Health and Disease. *Archives of Medical Research*. 2022;53(3):240-251.
https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.01.003
15. Montesinos MDM, Pellizas CG. Thyroid Hormone Action on Innate Immunity. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:350.
https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00350
16. Savino W, Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology. *Endocrine Reviews*. 2000;21 (4):412-443.
https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0402
17. Klein JR. Dynamic Interactions Between the Immune System and the Neuroendocrine System in Health and Disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:655982.
https://doi.org/10.3389/fendo.2021.655982
18. Kongsman JPP, Reyes TM. Neuroendocrine-Immune System Interactions. Springer; Springer International Publishing; 2023: 3-30.
19. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Эффективность дифференцированной таргетной интерферона и иммуномодулирующей терапии, ориентированной на патологические иммунофенотипы, у пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):165-175.
Nesterova IV, Khalturina EO. Efficacy of differentiated targeted interferon and immunomodulatory therapy focused on pathological immunophenotypes in patients with atypical chronic active herpesvirus infections. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii*. 2024;15(1):165-175. (In Russ.).
https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-165-175
20. 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 интерферона- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2014;93(3):66-72.
Nesterova IV, Kovaleva SV, Kleshchenko EI, Chudilova GA, Lomtadidze LV, Shinkareva ON, Parfenov VV, Koltsov VD. Optimization of interferon and immunotherapy tactics in the rehabilitation of immunocompromised children with recurrent respiratory and herpes viral infections. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2014;93(3):66-72. (In Russ.).
21. Нестерова И.В., Ковалева С. В., Пиктурно С.Н., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Чапурина В.Н., Ванян Д.Л., Чулкова А.М. Таргетная иммуномодулирующая терапия в коррекции различных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита у женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными генитального тракта. *Эффективная фармакотерапия*. 2025;21(13):14-22.
Nesterova IV, Kovaleva SV, Pikturno SN, Chudilova GA, Lomtadidze LV, Chapurina VN, Vanyan DL, Chulkova AM. Targeted Immunomodulatory Therapy in the Correction of Various Immunophenotypes of Secondary Immunodeficiency in Women with Atypically Occurring Chronic Infectious and Inflammatory Diseases of the Genital Direction. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2025;21 (13):14-22. (In Russ.).
https://doi.org/ 0.33978/2307-3586-2025-21-13-14-22
22. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Смерчинская Т.В., Чапурина В.Н. Влияние внутривенных иммуноглобулинов на негативно трансформированные субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов новорожденных с врожденной пневмонией и неонатальным сепсисом. *Медицинская иммунология*. 2024;26(1):107-120.
Nesterova IV, Kovaleva SV, Chudilova GA, Lomtadidze LV, Smerchinskaya TV, Chapurina VN. Effects of intravenous immunoglobulin on the negatively transformed subpopulations of neutrophilic granulocytes in newborns with congenital pneumonia and neonatal sepsis. *Medicinskaya immunologiya*. 2024;26(1):107-120. (In Russ.).
https://doi.org/10.15789/1563-0625-IOI-2597
23. Маркова Т.П. *Часто болеющие дети: взгляд иммунолога*. М.: Издательство ТОРУС ПРЕСС; 2014.
Markova TP. *Chasto boleyushhie deti: vzglyad immunologa*. М.: Izdatel'stvo TORUS PRESS; 2014. (In Russ.).
24. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. *Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия*. М.: Фармарус Принт; 2005.
Khaitov RM, Pinegin BV. *Sovremennyye immunomodulyatory. Klassifikatsiya. Mexanizm dejstviya*. М.: Farmarus Print; 2005. (In Russ.).
25. 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). М., 2012.
Uchaykin VF. Informacionnoe pis'mo. Usovershenstvovannyj sposob lecheniya ostry'x respiratorny'x virusny'x infekcij, v tom chisle gripa u detej, imeyushhix funkcional'ny'e i morfofunkcional'ny'e otkloneniya v sostoyanii zdorov'ya (otnosyashhixsya k II—IV gruppam zdorov'ya). М., 2012. (In Russ.).
26. Alsharif M, Regner M, Blanden R, Lobigs M, Lee E, Koskinen A, Mullbacher A. Exhaustion of type I interferon response following an acute viral infection. *Journal of Immunology*. 2006;177:3235-3241.
https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.5.3235

Поступила 18.08.2025

Received 18.08.2025

Принята к печати 23.09.2025

Accepted 23.09.2025