




# ИММУНОЛОГИЯ IMMUNOLOGY

DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-404-421

**ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ  
REVIEW**

## Иммунотерапия на современном этапе: виды и тактика применения

**А.А. Корженевский<sup>1,2</sup>  , Н.П. Корженевская<sup>1</sup> **<sup>1</sup> Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа, Российская Федерация<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация koral@ufanet.ru

**Аннотация.** Сумма воздействий всех отрицательных факторов на организм человека проявляется, в том числе в виде формирования дисбаланса в работе иммунной системы, что приводит к нарушению распознавания и элиминации чужеродных веществ самого разнообразного происхождения. Это проявляется в повышении частоты развития воспалительных процессов, риске их хронизации, развитии осложнений, выявлении в качестве возбудителя оппортунистической или условно-патогенной флоры, в том числе с атипичными биологическими свойствами и антибиотикорезистентностью. Использование в лечении только этиотропной химиотерапии не позволяет достичь достаточного контроля над многими инфекционными заболеваниями. Целью настоящего обзора являлся поиск дополнительных, альтернативных подходов воздействия на противоионфекционный иммунитет. Проведен анализ стратегии, основанной на использовании при лечении пациентов модуляции иммунного ответа и определены её преимущества перед традиционным антимикробным лечением. Обсуждается понятие «иммунотерапия», предполагающее разнообразные воздействия на иммунную систему с целью прекращения патологического процесса. В обзоре выделяются основные виды иммунотерапии — местная, общая, комбинированная и моноиммунотерапия, а также активная и пассивная, специфическая и неспецифическая. В обзоре приводятся убедительные данные о необходимости соответствия иммуномодуляторов ряду требованиям, анализируются различные способы их классификации и области применения. Подчеркивается необходимость применения иммуностропных препаратов на основании комплексного обследования, учитывая соответствие характера клинических проявлений выраженности изменений в иммунологических показателях. Проанализированные данные позволяют сделать вывод, что

© Корженевский А.А., Корженевская Н.П., 2022

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

иммуномодулирующая терапия может использоваться для восстановления функции иммунной системы до показателей физиологической нормы после тяжелого воспалительного процесса на этапе иммунореабилитации.

**Ключевые слова:** иммунитет, иммунотерапия, иммуномодуляторы, иммунокоррекция

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Вклад авторов:** А.А. Корженевский—концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов; Н.П. Корженевская — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение** — неприменимо.

**Благодарности.** Хотелось бы выразить слова признательности переводчику языковой школы Know and Speak (г. Уфа) Корженевской А.А.

**Информированное согласие на публикацию** — неприменимо.

Поступила 18.08.2022. Принята 21.09.2022.


**Для цитирования:** Корженевский А.А., Корженевская Н.П. Иммуноterapia на современном этапе: виды и тактика применения // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 4. С. 404—421. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-404-421

## Immunotherapy at the modern stage: types and tactics of application

Alexey A. Korzhenevsky<sup>1,2</sup>  , Nina P. Korzhenevskaya<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

 koral@ufanet.ru

**Abstract.** The sum of the effects of all negative factors on the human body is manifested, including in the form of an imbalance in the work of the immune system, which leads to a violation of the recognition and elimination of foreign substances of the most diverse origin. This is manifested in an increase in the frequency of development of inflammatory processes, the risk of their chronicity and the development of complications, the identification of opportunistic or conditionally pathogenic flora as a pathogen, including those with atypical biological properties and antibiotic resistance. The use of etiotropic chemotherapy alone in the treatment does not allow achieving sufficient control over many infectious diseases. The purpose of this review was to investigate additional, alternative approaches to influencing anti-infective immunity. An analysis of the strategy based on the use of modulation of the immune response in the treatment of patients was carried out and its advantages over traditional antimicrobial treatment were determined. The concept of «immunotherapy» is discussed, which implies a variety of effects on the immune system in order to stop the pathological process. The review highlights the main types of immunotherapy - local, general, combined and

monoimmunotherapy, as well as active and passive, specific and nonspecific. The review provides convincing data on the need for immunomodulators to meet a number of requirements, analyzes various ways of classifying them and their areas of application. The necessity of using immunotropic drugs on the basis of a comprehensive examination is emphasized, taking into account the correspondence between the nature of clinical manifestations and the severity of changes in immunological parameters. The analyzed data allow us to conclude that immunomodulatory therapy can be used to restore the function of the immune system to the physiological norm after a severe inflammatory process at the stage of immunorehabilitation.

**Key words:** immunity, immunotherapy, immunomodulators, immunocorrection

**Funding.** The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

**Author contributions.** A.A. Korzhenevsky—concept and design of the study, collection and processing of materials; N.P. Korzhenevskaya—analysis of the obtained data, writing the text. All authors have made significant contributions to the manuscript writing, read and approved final version before publication.

**Conflicts of interest statement.** Authors declare no conflict of interest.

**Ethics approval**—not applicable.

**Acknowledgements.** I would like to express my gratitude to the translator of the Know and Speak language school (Ufa) Korzhenevskaya A.A

**Consent for publication**—not applicable.

Received 18.08.2022. Accepted 21.09.2022.

**For citation:** Korzhenevsky A.A., Korzhenevskaya N.P. Immunotherapy at the modern stage: types and tactics of application. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):404—421. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-404-421

## Введение

Иммунная система (ИС) выполняет одну из важнейших функций в организме — обеспечение его генетического гомеостаза. Она выявляет, распознает и нейтрализует в организме патогенные вещества самого разнообразного происхождения — как экзогенной природы (микробы, вирусы, простейшие), так и эндогенно образующиеся (собственные измененные клетки, в т. ч. опухолевые) [1]. На состояние иммунобиологической защиты влияет множество факторов: образ жизни человека, состояние экологии, сбалансированность питания, наследственная предрасположенность, физическая активность, наличие стрессов и т. д. Она зависит также от правильности выбранной тактики терапии при развитии того или иного заболевания. Сумма воздействий всех отрицательных факторов на ор-

ганизм человека реализуется, в том числе в виде формирования дисбаланса в работе ИС. Это влечет за собой разнообразные негативные последствия. В государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» говорится: «В настоящее время отмечается неуклонный рост числа как хронических, аутоиммунных, так и разнообразных инфекционных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами» [2].

Актуальная на сегодня клинико-эпидемиологическая ситуация позволяет констатировать, что использование в лечении только этиотропной химиотерапии не позволяет достичь достаточного контроля над многими инфекционными заболеваниями. Этот вывод лежит в основе поиска дополнительных, альтернативных подходов воздействия на проти-

воинфекционный иммунитет (ИМ), в частности, основанных на его модуляции. Существуют серьезные резервы, позволяющие улучшить результаты лечения многих заболеваний. Это — создание безопасных и действенных лекарственных препаратов для осуществления иммунокоррекции, а также дальнейшее совершенствование методологии ее использования. Так, в согласительном документе, созданном международной экспертной группой в Комитете по изучению новых направлений в антимикробной химиотерапии, было подчеркнуто, что стратегия, основанная на использовании модуляции иммунного ответа (ИО) при лечении пациентов, характеризуется определенными преимуществами перед традиционным антимикробным лечением.

### Иммунотерапия

Понятие «иммунотерапия» (ИТ) предполагает разнообразные воздействия на ИС с целью прекращения патологического процесса. Под ИТ понимают также метод лечения различных инфекционных заболеваний через создание искусственного ИМ против них, или же усиление имеющегося.

Выделяют следующие виды иммунотерапии [3]:

– общая — введение в организм лекарственного препарата для осуществления его воздействия на всю лимфоидную систему;

– местная (или регионарная ИТ) — осуществляется введением лекарственного препарата или в очаг, или на очаг повреждения, что достигается использованием электрофореза, промывания полостей, использованием ингаляций и разнообразных методов воздействия на факторы местного иммунитета, к примеру, слизистые оболочки верхних дыхательных путей [4]. Данный вид ИТ позволяет снизить риск побочного негативного эффекта от проводимой ИТ при достижении максимальной концентрации препарата в зоне патологии;

– комбинированная — осуществляется введением нескольких лекарственных препаратов или использованием одновременно нескольких методов лечения с целью оказать позитивное воздействие на разные звенья ИМ; или совме-

ние разнообразных способов местного и общего воздействия;

– моноиммунотерапия — использование изолированно ИТ без сочетания с этиотропным лечением (чаще всего применяется на этапе иммунореабилитации).

Понятие «иммунокоррекция» предполагает различные способы терапии, способствующие коррекции в работе ее дефектных звеньев. Понятие «иммуномодуляция» предполагает воздействие на ИМ организма, которое заключается в достижении нормализации уровня различных показателей ИС путем повышения или снижения их значений.

Задачи иммунотерапии:

– замещение недостающих факторов иммунной реактивности;

– повышение недостаточной иммунной реактивности;

– снижение чрезмерно повышенной иммунореактивности или блокирование провоспалительных цитокинов и собственно Т- и В-клеток, которые потенциально участвуют в патогенезе заболевания (например, при аутоиммунной патологии и аллергии).

Применение того или иного метода ИТ необходимо тщательно обосновывать. Неоптимальный выбор тактики ИТ и выбор лекарственного препарата могут привести к нежелательным результатам. Например, необоснованное продолжительное использование иммуностимуляторов может вызвать подавление ИМ, спровоцировать аллергическую реакцию или запустить аутоиммунный процесс, а чрезмерное использование депрессантов вызовет избыточное ослабление ИМ, что чревато развитием или обострением инфекционных заболеваний, вплоть до сепсиса.

По механизму действия иммунотропные лекарственные препараты подразделяются на иммунодепрессанты, иммуностимуляторы и иммуномодуляторы [5, 6].

Иммунодепрессанты — иммунотропные лекарственные препараты, приводящие к угнетению ИО.

Иммуностимуляторы — иммунотропные лекарственные препараты, приводящие к усилению ИО [7].

Для чего применяются иммуномодуляторы? Они применяются тогда, когда при развитии патологического процесса возникает необходимость в восстановлении измененных функций ИС, что необходимо как для полного выздоровления, так и для ускорения этого процесса. Те иммуномодуляторы, которые обладают и иммунотропностью и способны при этом нормализовать негативные изменения конкретных звеньев ИС (фагоцитоза, клеточного или гуморального звена), относятся к группе иммунокорректоров (иммуномодуляторы непосредственного, или точечного действия). К иммуномодуляторам относятся лекарственные средства, которые характеризуются иммунотропной активностью и в терапевтических дозах способны восстанавливать функции ИС (в первую очередь — функцию защиты). Лечебный эффект от их применения существенно зависит от исходного уровня ИМ пациента.

Ранее считалось, что существуют три основные группы заболеваний, при которых целесообразно применение иммуномодуляторов: иммунодефициты, аллергические и аутоиммунные процессы [8]. Сейчас, учитывая последние достижения клинической иммунологии, к заболеваниям, при которых целесообразно применение иммуномодуляторов, стали относить и онкопатологию [9—11]. Развитие онкопатологии тесно связано с нарушениями в осуществлении контроля над онкогенными вирусами, а также с нарушениями в контроле над образующимися собственными аномальными клетками. ИТ опухолей направлена на угнетение опухолевого роста и активацию противоопухолевого ИО. Задача ИТ при ее применении при лечении злокачественных опухолей состоит в преодолении паралича цензорной функции ИС, восстановлении способности иммунологического надзора над опухолевыми антигенами и, как следствие, угнетения опухолевого роста.

Ранее считалось, что при аллергических заболеваниях применение иммуномодуляторов целесообразно только тогда, когда данная патология осложняется какими-либо клиническими проявлениями вторичной иммунной недостаточности. В этих ситу-

ациях воздействие иммуномодуляторов направлено на ликвидацию у пациента инфекционного очага, что порой позволяет улучшить клиническую динамику основного заболевания. Но в этой ситуации иммуномодулирующая терапия не выступает в качестве этиотропной и не направлена на основную причину заболевания.

### Иммунотропные лекарственные средства

С развитием технологии получения препаратов на основе моноклональных антител (МКАТ) появились лекарственные средства, воздействующие на ИС и успешно используемые для лечения аллергических заболеваний. Это, например, Дупилумаб, блокирующее передачу импульсов интерлейкином (ИЛ) -4 и -13 (применяется при атопическом дерматите, бронхиальной астме) [12, 13]; Реслизумаб, связывающее ИЛ-5, что приводит к прерыванию процессов активации, роста и дифференциации эозинофилов в дыхательных путях и снижению их содержания в крови (применяется при бронхиальной астме, аллергическом рините); Меполизумаб, нейтрализующее и связывающее эффекты ИЛ-5 (применяется при бронхиальной астме) [14].

В настоящее время при лечении аутоиммунных заболеваний широко применяются иммунотропные препараты, которые относятся к группе иммунодепрессантов. Их эффект направлен на подавление активности аутоиммунного воспалительного процесса, что сопровождается хорошим и быстрым клиническим эффектом. Но такое лечение направлено не на причину заболевания, а на патогенез, поэтому его нельзя считать этиотропным. На современном этапе в лечении аутоиммунной патологии широко используются лекарственные препараты, приводящие к глубокому угнетению ИС, что прямо или косвенно приводит к снижению интенсивности аутоиммунного воспаления, что обеспечивается, в том числе использованием и МКАТ.

Терапевтические МКАТ могут существенно отличаться друг от друга по способу воздействия. Как отмечает Е.М. Мерзляк с соавторами, «они

могут блокировать растворимый лиганд, угнетая его активность, или связываться с рецептором на поверхности клетки-мишени, тем самым блокируя взаимодействие рецептора с лигандом, угнетая транслирующий рецептором сигнал или вызывая апоптоз. Первыми МКАТ, разрешенными FDA для использования в лечении воспалительных аутоиммунных заболеваний (2002 г.) были препараты, содержащие МКАТ к фактору некроза опухоли (ФНО). За последнее время перечень мишеней, ассоциированных с развитием аутоиммунных заболеваний, против которых получены МКАТ, пополнился новыми цитокинами, такими как ИЛ -1, -6, -12, -15, -17, -18 и -23» [15].

На сегодня при лечении ревматоидных аутоиммунных заболеваний используется широкий ряд препаратов МКАТ против ФНО — Голимумаб, Цертолизумаб, Адалимумаб, Инфликсимаб. Использование в клинической практике МКАТ, блокирующих как ИЛ, так и их рецепторы, порой сопровождалось лучшим эффектом, чем применение классических иммунодепрессантов. Однако учитывая, что и те и другие препараты вызывают угнетение иммунного ответа, риск возникновения инфекционных осложнений присущ каждой из этих групп препаратов. При этом описанные препараты МКАТ, как и иммунодепрессанты, хоть и помогают достичь клинического эффекта, но не позволяют устранить причину развития самого аутоиммунного заболевания [15].

Получена группа МКАТ, которые способны взаимодействовать с поверхностными клеточными рецепторами, тем самым оказывая влияние на целые клеточные субпопуляции (CD 2, -3, -4, -8, -19, -20, -22). На основании результатов клинических испытаний первым препаратом на основе МКАТ к CD 20, проявившим свою эффективность в достижении замедления прогрессирования рассеянного склероза, стал Окрелизумаб. В 2017 г. он был зарегистрирован FDA в качестве препарата для лечения первично-прогрессирующего рассеянного склероза, и в тот же год он был разрешен к применению в РФ для лечения рецидивирующих форм и первично-прогрессирующего рассеянного склероза. Итогом его

применения является селективное уменьшение количества В-клеток. Препарат Ритуксимаб — МКАТ против CD 20-рецептора — применяется для лечения миастении, ревматоидного артрита, системной волчанки, рассеянного склероза, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунных васкулитов. Длительность клинического эффекта — около полугода. Интересно, что после использования данного препарата клинический эффект мог развиваться не сразу, а по истечению нескольких месяцев. Однако длительная ремиссия была отмечена только в 20 % случаях. Было установлено, что использование Теплизумаба и Отеликсизумаба, представляющих из себя препараты МКАТ против Т-лимфоцитов (направлены против CD 3-рецептора) при диабете 1-го типа, сопровождается временной приостановкой гибели  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Еще одним из направлений, позволяющих добиться улучшения результатов лечения аутоиммунных заболеваний, является целенаправленное увеличение содержания в крови *Treg* и синтеза ими супрессионных цитокинов. В системе ИМ присутствуют клетки *Treg*, так называемые регуляторные Т-лимфоциты, которые обеспечивают феномен иммунологической толерантности. Они супрессируют интенсивность ИО, что приводит к угнетению агрессивности аутоиммунного воспаления. Клетки, *Treg* характеризуются тем, что выделяют такие цитокины, как ИЛ-10, —35, *TGF $\beta$* , которые способны снижать уровень развившегося воспаления; эти клетки за счет активации гранзим/перфоринового механизма активируют в эффекторных клетках регулируемый процесс программируемой клеточной гибели; они подавляют функцию активность дендритных клеток. Одним из таких препаратов является Трегализумаб, клинически апробированный в 2016 г. Он связывается с уникальным эпитопом на мембране CD 4-клеток, что индуцирует дифференцировку CD 4+-лимфоцитов в направлении *Treg*.

Еще один препарат для лечения некоторых форм рассеянного склероза — Натализумаб. Это МКАТ — селективный ингибитор молекул адгезии. Итогом его применения является угнетение миграции мо-

нонуклеарных лейкоцитов через эндотелий сосудов в очаг воспаления.

### Задачи иммуотропной терапии

Иммуотропная терапия регулирует и восстанавливает нарушенный ИО, пользуясь специфическими и неспецифическими методами и разнообразными препаратами биологической и химической природы. В классификации иммуотропных препаратов в зависимости от происхождения, представленной А.В. Карауловым и соавторами, «выделяют две группы: препараты эндогенного происхождения (естественные), которые получены из компонентов, свойственных непосредственно организму (цитокины, антитела и другие активные в иммунологическом плане вещества), и препараты экзогенного происхождения, которые получены из растительного, микробного, животного материала или синтетического происхождения (различные иммуномодуляторы)» [16].

Основной точкой применения иммуномодуляторов являются вторичные иммунодефицитные состояния, которые проявляются частыми рецидивами заболевания, тяжело поддающимися терапии инфекционно-воспалительными заболеваниями любой локализации и различной этиологии. Под иммунной недостаточностью, или иммунодефицитным состоянием подразумевается недостаточная способность со стороны ИС в распознавании, элиминации и (или) запоминании антигенной структуры (т.е. снижении функции механизмов иммунологической памяти) чужеродных агентов (и прежде всего — инфекционных). Особенностью при этом является преобладание оппортунистической или условно-патогенной флоры в качестве возбудителя, а также выявление патогенной флоры, которая характеризуется атипичными биологическими свойствами, часто формирующейся антибиотикорезистентностью.

По мнению И.А. Новикова, «подозрение на наличие у пациента вторичной иммунной недостаточности должно основываться на результатах комплексного обследования — сбора подробного

анамнеза жизни, истории развития заболевания, оценке клинических проявлений патологического процесса, результатах клинико-лабораторного и иммунологического обследования» [17]. Для констатации и верификации иммунологических нарушений требуется их лабораторная диагностика [18]. В иммунологической лабораторной диагностике, используемой в клинической практике, принято выделять несколько этапов. Первый этап включает тесты начального исследовательского уровня, которые выявляют существенные дефекты в функционировании ИС. Этот этап еще называют ориентировочным. На втором этапе используют более сложные иммунологические тесты, проводится углубленный анализ состояния ИС. Он проводится при подозрении на редкие формы иммунной недостаточности. На этом этапе часто проводят тесты для анализа противоопухолевого, трансплантационного или противовирусного ИМ. Третий этап иммунологического исследования проводится в исследовательских лабораториях, где могут поставить реакцию бласттрансформации на стимуляторы-митогены, оценить особенности распределения белков в ответ на применение стимуляторов, а также провести молекулярно-генетические исследования.

Иммуномодуляторы должны соответствовать следующим требованиям [19]:

- обладать иммуотропной активностью;
- оказывать влияние на систему ИМ;
- восстанавливать функцию иммунной защиты;
- иметь хорошую совместимость с другими лекарственными средствами (в первую очередь антибактериальными, противовирусными, противомикотическими препаратами);
- иметь достаточный профиль эффективности и безопасности;
- иметь возможность использования в лечении пациентов с аллергической патологией;
- иметь минимальные возрастные ограничения;
- иметь минимум ограничений по использованию при сопутствующей патологии;
- желательно наличие нескольких лекарственных форм;

– препарат должен быть официально зарегистрирован в Фармакологическом государственном комитете в качестве иммуномодулятора [1, 5].

Как отмечают Р.М. Хаитов и Б.В. Пинегин (1997), оценивая необходимость применения иммуномодуляторов, среди пациентов можно выделить три группы:

1. имеющие одновременно клинические признаки нарушения работы ИМ и изменения иммунологических лабораторных показателей;

2. имеющие только клинические проявления иммунопатологии без изменений иммунологических показателей (выявляемых, как правило, тестами первого уровня);

3. у которых выявляются только лабораторные отклонения в показателях иммунного статуса без клинических проявлений нарушений со стороны ИС.

Очевидно, что проведение иммунокоррекции показано в первой клинической группе. Применение иммунокоррекции в комплексе лечения второй и третьей групп на первый взгляд не очевидно. Для пациентов второй группы необходимо оценить целесообразность и направление углубленного иммунологического обследования для выявления вероятных и более глубоких иммунологических нарушений. Прежде чем решать вопрос с ИТ, за пациентами третьей группы целесообразно организовать наблюдение с целью выявления возможных причин, которые вызвали изменение исходных иммунологических показателей. Если за время наблюдения на фоне стабильного клинического состояния у пациента будут сохраняться прежние изменения иммунологических показателей и не проявятся факторы, которые могли бы послужить причиной выявленных иммунологических изменений, то, вероятно, данные отклонения являются вариантом индивидуальной нормы. Если же выявленные изменения в иммунограмме были реакцией на какой-либо временный раздражитель, то со временем уже будет иметься положительная динамика иммунологических показателей.

При назначении иммуномодулирующей терапии целесообразно придерживаться следующих принципов [20]:

– применение иммуномодулирующей терапии не заменяет этиотропную;

– при назначении иммуномодулирующей терапии должна быть персонализация (по результатам исследования иммунного статуса);

– иммуномодулирующая терапия может назначаться как для лечения, так и для профилактики (например, длительных и частых ОРВИ у детей).

Иммуномодуляторы восстанавливают механизмы иммунорегуляторной защиты организма от инфекции. Они не могут выступать в качестве альтернативных средств в целевой иммунофармакотерапии. Они являются препаратами второй линии, которые обеспечивают повышение эффективности этиотропной терапии.

Иммуномодуляторы включают в комплекс терапии со следующими клиническими целями [21]:

– улучшить результаты от этиотропной противомикробной терапии;

– увеличить длительность ремиссии основного заболевания и снизить частоту и продолжительность его обострений;

– снизить риск появления инфекционно-воспалительных осложнений на фоне назначенной иммуносупрессии.

По мнению Лусс Л.В., «объективными показаниями к назначению иммуномодуляторов можно считать [21]:

– наличие клинических проявлений вторичной иммунной недостаточности;

– профилактика инфекционных осложнений и нормализация ИО после завершения химио- и радиотерапии у пациентов с онкологической патологией;

– профилактика инфекционных осложнений и нормализация ИО у часто болеющих людей; пациентов, получивших облучение малыми дозами радиации, контактирующих с агрессивными химическими факторами (во время профессиональной деятельности) или находящихся в условиях неблагоприятного экологического окружения;

– септическое состояние;

– перед назначением аллерген-специфической ИТ (АСИТ) у пациентов, страдающих аллергиче-



скими заболеваниями на фоне вторичной иммунной недостаточности, которая затрудняет проведение специфического лечения».

По мнению других авторов, абсолютными показаниями для назначения иммуноотропных препаратов считаются [20]:

– первичные иммунодефицитные состояния (исключением является селективная недостаточность IgA, в лечении которой не назначаются препараты иммуноглобулинов);

– трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга;

– сепсис;

– хронический кожно-слизистый кандидоз.

В.А. Ревякина с соавторами считает, что «относительными показаниями для назначения иммуномодулятора считаются:

– наличие клинических проявлений хронического инфекционно-воспалительного заболевания, которое трудно поддается традиционной терапии;

– лечение детей, которые болеют ОРВИ 9 и более раз в год, длительно и с осложнениями;

– лечение детей, страдающих атопическим дерматитом, с сопутствующей персистирующей инфекцией» [20].

Амбулаторно иммуноотропные препараты показаны следующим группам часто болеющему детскому населению [20]:

– при наличии хронических заболеваний рото- и носоглотки;

– при наличии хронических заболеваний дыхательных путей, как верхних, так и нижних;

– при наличии частых рецидивирующих инфекций, когда дети заболевают даже на фоне своевременного назначения и проведения адекватной терапии;

– с частыми персистирующими вирусными инфекциями, которые подтверждены лабораторно.

Установлено, что возможность человека противостоять возбудителям различных заболеваний инфекционной природы, в том числе и особо опасным, обусловлена не только возможностями специфического ИМ, но и неспецифическими защитными механизмами. Именно уровень исходного

состояния неспецифической резистентности организма в существенной степени оказывает влияние на исход и течение любой инфекционной патологии. В связи с этим был сформулирован еще один принцип назначения иммуномодулирующей терапии. Так, считается целесообразным ее назначение при экстренной профилактике инфекций, когда в условиях чрезвычайных обстоятельств (стресс на фоне техногенной катастрофы, стихийных бедствий и др.) у людей, как правило, формируются вторичные иммунодефицитные состояния. По мнению С.И. Жукова с соавторами, «для повышения эффективности проводимой экстренной профилактики инфекционных заболеваний необходимо комбинировать применение этиотропных лекарственных препаратов с иммуномодулирующими средствами» [22].

### Классификация иммуноотропных препаратов

Существует несколько вариантов классификаций иммуноотропных препаратов [16, 18, 23]. Вот одна из них:

I. Препараты бактериального происхождения: лизаты микроорганизмов — Рибомунил, Иммуновак-ВП-4, Исмиген, Биостим, ИРС-19, Имудон, Рузам, Флонивин-БС, Бронхо-Ваксом, Бронхо-Мунал и др.; препараты синтетического происхождения — Ликопид.

II. Препараты растительного происхождения: Иммунал, элеутерококк, китайский лимонник, женьшень, боярышник, левзея, эхинацея.

III. Мед и продукты пчеловодства: маточное молочко, прополис.

IV. Медиаторы, цитокины и гормоны:

1. Препараты тимуса: природного происхождения — Тималин, Тактивин, Тимотропин; синтетического происхождения — Имунофан, Тимоген.

2. Препараты костного мозга: синтетического происхождения — Серамил, природного происхождения — Миелопид.

3. Интерфероны (ИНФ): природного происхождения — Лейкинферон, ИНФ лейкоцитарный; рекомби-

нантные препараты—Реаферон, Интрон А, Виферон Реальдерон и др.

4. Индукторы синтеза ИНФ: синтетического происхождения—Амиксин, Полудан, Полигуацил, Амплиген, Циклоферон, природного происхождения—Ларифан, Ридостин, Гозалидон, Кагоцел, Мегасин, Рогасин, Саврац;

5. Интерлейкины: Ронколейкин, Беталейкин.

6. Моноцито-гранулоцито-макрофагальные колониестимулирующие факторы: лейкоцитарный Трансфер фактор, Нейпоген, Граноцит, Лейкомакс.

7. Фактор некроза опухоли.

V. Производные полиэтиленпиперазина: Полиоксидоний.

VI. Препараты, содержащие нуклеиновые кислоты: синтетического происхождения—Пентоксил, Метилурацил; природного происхождения—Зимозан, Нуклеинат натрия.

VII. Сульфопиримидиновые производные: Диуцифон.

VIII. Производные имидазола: Левамизол.

IX. Иммуноглобулины: иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин человека донорский, иммуноглобулин человека для в/венного введения, Актогамм, Цитотект, Интраглобин, иммуноглобулин противоаллергический.

X. Производные аминофталгидразида: Галавит.

XII. Моноклональные антитела: против *IgE* (Omalizumab), к ФНО- $\alpha$  (Infliximab) и др.

XIII. Иммунодепрессанты: Циклоспорин, антилимфоцитарный глобулин, Тимодепрессин и др.

По происхождению иммуномодуляторы подразделяют на экзогенные, эндогенные и химически чистые. Применение экзогенных иммуномодуляторов целесообразно при выявленных нарушениях в работе макрофагально-моноцитарного звена, состоянии Т- и В-клеточного звеньев ИС, что клинически проявляется рецидивирующими инфекционно- и гнойно-воспалительными заболеваниями в организме. Механизм их действия основан на стимуляции функциональной активности фагоцитов, усилении внутриклеточного киллинга поглощенных антигенов. Данные препараты вызывают повышение синтеза провоспалительных цитокинов, что обеспе-

чивает профиль поддержки клеточного и гуморального ИМ. С другой стороны, все это опосредованно способствует усилению продукции сывороточных и секреторных антител, увеличению содержания антигенспецифических Т-киллеров и Т-хелперов и достижению лучшего клинического эффекта.

Основные представители экзогенных иммуномодуляторов—это антигены (АГ) микробных клеток, которые являются продуктами микробного происхождения. Условно их можно разделить на 3 поколения. К первому поколению относится вакцина БЦЖ, которая применяется в клинической практике в США и в странах Европы в качестве иммуностимулятора с 1950 г. Вакцина БЦЖ характеризуется способностью активировать факторы как приобретенного, так и врожденного ИМ. В РФ при лечении рака мочевого пузыря используется Уро-БЦЖмедак (БЦЖ-вакцина) и Имурон-Вак.

Продигиозан и Пирогенал—иммуномодуляторы микробного происхождения первого поколения. Это полисахариды бактериальной стенки. Продигиозан—один из первых отечественных иммуномодуляторов, высокополимерный липополисахаридный комплекс. Его получают из микроорганизма *Bacillus prodigiosum*. В настоящее время Продигиозан применяется достаточно редко. Пирогенал способен активировать макрофаги, тем самым усиливать фагоцитоз, стимулировать продукцию ИЛ-1, который вызывает пролиферацию целого ряда клеток ИС, усиливает индукцию эндогенных ИНФ, ФНО, синтез ИЛ-2 (необходимого для роста лимфоцитов), продукцию активных форм кислорода.

К микробным препаратам первого поколения также относятся Постеризан и Постеризан форте. Данные препараты используются для местного применения. В их составе содержатся инактивированные компоненты микробных клеток *E.coli*. Препараты активируют Т-систему ИМ, а также фагоцитарную активность лейкоцитов и неспецифические факторы ИМ, активируют клетки ретикулоэндотелиальной системы, снижают экссудацию сосудов, нормализуют их проницаемость. Применение данных препаратов вызывает усиление регенеративной способности у поврежденных тканей.

Микробные экзогенные иммуномодуляторы второго поколения выпускаются в различных формах. Они имеют различный набор бактериальных лизатов, и, в зависимости от этого, разные показания к применению. Однако у всех препаратов данной группы общий механизм действия — все они способны оказывать специфический (вакцинирующий, т.е. против конкретных АГ бактерий) и неспецифический (иммуностимулирующий) эффект. К ним относятся: Бронхомунал, Рибомунил, Бронхо-Ваксом, Уро-Ваксом, Исмиген, ИРС-19, Имудон. Они представляют собой комплекс стандартизованных лизатов тех бактерий, которые наиболее часто являются этиологической причиной развития различных заболеваний. Установлено, что макромолекулы, которые получают при лизисе микробных клеток, оказывают стимулирующее действие на дендритные клетки, которые отвечают за активацию и врожденного, и приобретенного ИМ. Иммуномодуляторы, включающие в свой состав бактериальные лизаты, способны вызывать стимуляцию генерации активированных клеток, которые в последующем, после очередного контакта с АГ, становятся эффекторными клетками, вызывая тем самым индукцию ИМ против этих АГ.

Препараты ИРС-19, Бронхо-Ваксом и Бронхомунал содержат смесь бактериальных лизатов от 8 до 19 видов. Инструкция к данным препаратам рекомендует их использовать с целью профилактики и лечения как острых, так и рецидивирующих инфекционных заболеваний с поражением дыхательных путей. Уро-Ваксом и Солко-Уровак применяются в комплексе лечения и профилактике хронической инфекции мочевыводящих путей.

К микробным экзогенным иммуномодуляторам третьего поколения относится отечественный препарат Ликопид — препарат полусинтетического происхождения. Он обладает способностью стимулировать функциональную активность фагоцитоза (как бактерицидную, так и цитотоксическую); способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов; активирует гуморальное звено ИС, усиливая синтез специфических антител. Ликопид широко применяется в комплексе лечения патологий, сопрово-

ждающихся вторичными иммунодефицитными состояниями [24, 25].

В группу иммуномодуляторов эндогенного происхождения входят:

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

Лабораторными показаниями для назначения эндогенных иммуномодуляторов являются выявленные нарушения Т-клеточного ИО, недостаточность синтеза антител, следствием чего является частая манифестация хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, торпидных к традиционным методам лечения.

В случае выявленных нарушений в синтезе и продукции антител достаточно эффективным является применение в качестве иммуномодуляторов препаратов иммунорегуляторных пептидов костномозгового происхождения — Серамила, Миелопида, Бивалена. Основной мишенью для них являются В-лимфоциты. Данные препараты усиливают митотическую активность клеток костного мозга, стимулируют их дифференцировку в направлении зрелых В-лимфоцитов, а также вызывают усиление дифференцировки костномозговых клеток в сторону пре-Т-лимфоцитов, стимулируют гранулоцитопоз, активируют функциональную активность фагоцитов, экспрессию DR-антигенов.

Широко используются иммуномодуляторы из группы эндогенного происхождения — тимические иммунорегуляторные пептиды — Тимоген, Тимоптин, Тималин, Т-активин, Вилон и др. На их основе был синтезирован новый препарат — Имунофан, обладающий способностью усиливать реакции фагоцитоза, стимулировать клеточный и гуморальный ИМ, восстанавливать баланс окислительно-антиокислительных реакций организма, снижать продукцию медиаторов воспаления.

Иммуномодуляторы из группы цитокинов являются белками активированных клеток ИС и обеспечивают межклеточные взаимодействия. К этой группе относятся индукторы ИФН (Циклоферон,

Амиксин и др.), сами ИФН, ИЛ, колониестимулирующие факторы (КСФ), ФНО и др.

Среди ИЛ выделяют препараты естественного происхождения (Суперлимф, Лейкинферон и др.) и рекомбинантные (Ронколейкин, Беталейкин и др.). Ронколейкин стимулирует активацию, дифференцировку, пролиферацию НК-клеток, Т-, В-лимфоцитов, что сопровождается усилением антибактериальной, противовирусной и антигрибковой активности. Беталейкин индуцирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-клеток, синтез КСФ, что приводит к активации лейкопоэза. Препарат стимулирует клетки-предшественники различных ростков кроветворения к последующей пролиферации, способствует усилению фагоцитоза, стимуляции синтеза макрофагами: ИЛ-6,-8, ФНО- $\alpha$ ; стимуляции Т-лимфоцитами выработки ИЛ-2,-4, ИФН- $\gamma$ .

Природные ИФН продуцируются культурой клеток лейкоцитов человека, которые предварительно были простимулированы вирусами. Рекомбинантные, или генно-инженерные ИФН, продуцируются в лабораторных условиях бактериями, в геном которых для этих целей встроен ген ИФН. Отличительной особенностью препаратов данной подгруппы является то, что все они продуцируются вне человеческого организма. Это позволяет минимизировать стоимость производства ИФН и исключить риск передачи инфекционного материала от донора человеку.

Из группы ИФН для клинического использования в РФ зарегистрированы Офталмоферон, Герпферон, Гриппферон, Инфагель, Кипферон, Реаферон-ЕС Липинт, ИФН- $\alpha$ 2b (Виферон) и др. Данные препараты применяются для лечения часто рецидивирующих, хронических инфекционно-воспалительных заболеваний преимущественно вирусной этиологии, которые сопряжены с вторичными иммунодефицитными состояниями.

Индукторы синтеза ИФН стимулируют образование эндогенных ИФН. Считается, что они способны оказывать более длительный клинический эффект и, в отличие от экзогенного ИФН, не подавляют синтез собственных аутологических

ИФН. Индукторы ИФН проявляют противовирусные и иммуномодулирующие свойства, вызывают активацию клеток моноцитарно-макрофагального ряда, Т-цитотоксических лимфоцитов, активируют антителообразование. Считается, что данные иммуномодуляторы отличаются между собой по скорости индукции ИФН и составу индуцируемых ИФН разными клетками-мишенями. Спектр биологических эффектов препаратов данной группы сильно зависит от индивидуальной чувствительности к ним самого пациента, от способности препарата индуцировать синтез эндогенного ИФН различными клетками ИС, от скорости образования ИФН, от дозы препарата, от возраста пациента. Длительное и бесконтрольное применение препаратов ИФН или их индукторов без учета перечисленных факторов может быть сопряжено с негативным воздействием на иммунопоэз и проявиться парадоксальным эффектом, когда вместо активации ИС развивается иммуносупрессия. Препараты ИФН или их индукторы в высоких дозах способны подавлять клеточную пролиферацию. Это нашло свое применение при лечении ряда онкологических заболеваний.

К наиболее перспективным и эффективным иммуномодуляторам относится группа химически чистых веществ. Препараты из данной группы имеют ряд несомненных преимуществ перед другими иммуномодуляторами. Это обусловлено тем, что химическим синтезом в структуру лекарственного препарата закладываются именно те свойства, которые от него хотят получить. Данные препараты характеризуются по своему составу химической чистотой. Иммуномодуляторы биологического происхождения содержат в своем составе балластные примеси, которые могут быть причиной развития нежелательных реакций. Химически чистые лекарственные препараты в этом плане существенно более безопасны. По происхождению группу химически чистых иммуномодуляторов можно рассматривать как вариант экзогенных иммуномодуляторов, поскольку они синтезируются вне человеческого организма.

Среди химически чистых иммуномодуляторов можно выделить группы низкомолекулярных и вы-

сокомолекулярных препаратов. К первым относятся Галавит, Гепон, Глутоксим, Аллоферон, Имунорикс. Эти препараты способны стимулировать факторы врожденного и приобретенного ИМ. Ко второй группе химически чистых иммуномодуляторов относится Полиоксидоний, которому характерен комплексный эффект: иммуномодулирующий, детоксицирующий, антиоксидантный и противовоспалительный. Его иммуномодулирующие свойства реализуются через активацию фагоцитоза и антителообразования, а также стимуляцию Т-клеточного ИО. Полиоксидоний вызывает активацию синтеза ИЛ-1, -6, ФНО при условии их исходно сниженного содержания. Он не влияет на эти цитокины при их исходно высоком уровне (даже вызывает некоторое снижение продукции), что исключает возможность формирования гиперактивации ИС на фоне его приема. Стимуляция ИО Полиоксидонием не сопровождается истощением резервных возможностей гемопоэза. Применение Полиоксидония не сопровождается изменением клеточного состава крови в здоровом организме с исходно нормальными иммунологическими показателями. Препарат не вызывает нарушений в нормальных механизмах торможения иммунных реакций, не оказывает негативного влияния на естественные процессы формирования и функционирования имеющихся Т-супрессоров.

### Виды иммунотерапии

Классически ИТ подразделяется на следующие основные виды: активная и пассивная, специфическая и неспецифическая [26].

Неспецифическая ИТ — это применение иммунотропных лекарственных средств в комплексе лечения как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. Она предполагает использование разнообразных средств, оказывающих воздействие на различные звенья ИС, включая физические и химические факторы, но воздействующие именно неспецифически. Выделяют неспецифическую ИТ активную и пассивную.

Активная неспецифическая ИТ подразумевает воздействие на функционирование ИС факторами,

неспецифичными по отношению к АГ (возбудителю) заболевания. Она включает использование цельноклеточных микробных стимуляторов, низкомолекулярных иммуностимуляторов микробного происхождения, иммуномодуляторов немикробного происхождения (растительных, синтетических), пробиотиков, индукторов ИФН и цитокинов, а также могут использоваться нетрадиционные средства профилактики и терапии [27].

Активная неспецифическая ИТ, используемая для терапии опухолевого процесса, основана на применении некоторых производных бактериальных продуктов, цитокинов, синтетических гормонов и молекул. С этой целью используют ФНО- $\alpha$ , GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), ИФН- $\alpha$ , ИЛ-2, -7, -12, -15, -21 [10]. Первым цитокином, который официально начал применяться в лечении лейкемии и меланомы, стал ИФН- $\alpha$ , вторым — ИЛ-2, используемый для лечения меланомы.

Основным направлением пассивной неспецифической ИТ является использование адаптивной клеточной терапии, основанной на повышении активности эффекторных клеток, достигаемой вне организма, с последующим введением их в организм пациента. Она включает в себя применение цитокинов, препаратов, полученных из пептидов тимуса и из костного мозга, и их синтетические аналоги, нормальные иммуноглобулины, фактор переноса, стволовые клетки, клетки крови, клетки эмбриональной печени.

При пассивной неспецифической ИТ злокачественных новообразований в качестве субстрата используют лимфокинактивированные CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты (lymphokine-activated killer, LAK), которые получают из периферических моноклеарных клеток крови человека через культивирование *in vitro* с ИЛ-2; CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, которые получают из периферических моноклеарных клеток крови человека через активацию *in vitro* в присутствии ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, -2 и анти-CD3 МКАТ (cytokine-induced killer, CIK); CIK, которые изначально культивируют в присутствии дендритных клеток (DC—CIK); опухольинфильтрирующие лимфоциты (tumor-infiltrating

lymphocyte, TIL), которые получают от пациентов, уже страдающих опухолевым процессом, и др. [28]. Первые положительные результаты клинических исследований от применения опухольинфильтрирующих лимфоцитов у пациентов, страдающих метастатической меланомой, были получены в 1988 г. На сегодня успешно закончены испытания совместного использования опухольинфильтрирующих лимфоцитов с ИЛ-2 у пациентов с раком легкого и метастатической меланомой.

Специфическая ИТ предполагает использование препаратов АГ или антител, обладающих свойствами специфичности по отношению к аллергену или возбудителю. По механизму действия различают активную, когда ИС активно отвечает на введенный препарат (АГ или аллерген — применяется для лечения некоторых аллергических заболеваний с целью десенсибилизации эффекторных клеток; вакцины, получаемые методом полного или частичного обезвреживания вирусов и бактерий, но при этом с полным сохранением их иммуногенных свойств, используются для профилактики ряда хронических инфекций), и пассивную, когда в организм вводятся готовые защитные факторы — антитела в виде антисывороток или иммуноглобулинов (используются для лечения инфекционных заболеваний, при оказании неотложной помощи при отравлении ядами); использование препаратов, полученных на основании конъюгации специфических антител с эффекторными изотопами или токсинами — применяются при лечении новообразований; использование специфических антител с эффектом блокирующей активности по отношению к провоспалительным факторам — применяются при профилактике и лечении криза отторжения трансплантата, терапии аутоиммунных заболеваний.

Основным компонентом вакцин при активной специфической ИТ злокачественных новообразований являются вирусные либо опухолеассоциированные АГ. Ожидаемый эффект от этих препаратов заключается в индукции ИО, направленного против конкретной опухоли. Влияние данных препаратов нацелено на повышение эффективности презентации опухолеассоциированных АГ антигенпрезентирую-

щими клетками ИС для Т-лимфоцитов-эффекторов, на созревание специфически направленных против данных АГ эффекторных Т-лимфоцитов, формирование иммунологической памяти. Если основным компонентом вакцин являются вирусные АГ, то ожидаемый эффект заключается в предотвращении полномасштабной инфекции, вызванной данным вирусом [29]. Так, мишенью для превентивной противоопухолевой вакцинации против рака шейки матки является HPV (вирус папилломы человека), который ассоциируется с высоким риском развития данной патологии. В клинической практике широко применяются профилактические вакцины против вируса гепатита В. В доклинических исследованиях *in vivo* на мышах с развившемся колоректальным раком проявила эффективность вакцина против вируса кори MV (oncolytic measles virus).

С целью создания подобных вакцин применяются опухолеассоциированные антигены. Примером превентивной вакцины этого класса является вакцина, полученная на основе пептида E 75, ассоциированного с протеином HER 2/neu, который начинает интенсивно экспрессироваться при раке молочной железы.

Следует отметить, что все лечебные вакцины способны оказывать на ИС как специфическое, так и неспецифическое стимулирующее действие.

Пассивная специфическая ИТ в лечении онкологической патологии основана на введении в организм опухолеспецифичных антител, которые активированы опухолевыми АГ [30]. Особенность МКАТ является то, что они являются результатом деления одного клеточного клона, синтезируются плазмочитами против одного АГ, и способны только его специфически связывать. Введение в организм данных антител блокирует действие соответствующего рецептора, который участвует, например, в прогрессии опухолевого роста. К положительному эффекту в борьбе со злокачественными новообразованиями может привести блок таких рецепторов, как EGFR (рецептор эпидермального фактора роста, стимулятора злокачественной трансформации и клеточной пролиферации), VEGF-A (рецептор фактора роста сосудистого эндотелия, способного

стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток и усиливать проницаемость сосудов), IL-2Ra (CD25) (рецептор, который экспрессируется регуляторными Т-лимфоцитами), PD-1 (Programmed cell death-1) (рецептор, который принимает участие в дифференцировке иммунных клеток и их пролиферации); CTLA-4 (рецептор, экспрессирующийся на мембране эффекторных Т-лимфоцитов, способных «выключать» их цитотоксическую активность); HER-2 (рецептор эпидермального фактора роста человека, который участвует в патогенезе и развитии рака молочной железы), CD20 (корцептор, присутствующий на мембране В-лимфоцитов, высоко экспрессирующийся при неходжкинской лимфоме).

На сегодня разрешены к применению следующие препараты: Цетуксимаб — для лечения колоректального рака и рака головы и шеи, Бевацизумаб — для лечения глиобластомы, рака легких, рака молочной железы, колоректального рака, почечно-клеточной карциномы, одновременно с химиотерапией — первичного перитонеального рака, рака шейки матки, фаллопиевых труб и яичников, Трастузумаб — для лечения рака молочной железы, Ритуксимаб — для лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы и хронического лимфоцитарного лейкоза.

Необходимо несколько слов сказать о таком новом направлении в медицине, как иммунореабилитация (иммунореабилитология). По мнению Караулова А.В. с соавторами, «иммунореабилитация изучает процессы, позволяющие восстановить нарушенные функции ИС до показателей физиологической нормы комплексом лечебно-профилактических мероприятий (как медикаментозных, используя лекарственные иммуномодуляторы, так и немедикаментозных методов) с целью достижения как можно более полного выздоровления пациента после острой стадии заболевания, или достижения стойкой и длительной клинико-иммунологической ремиссии при хроническом процессе» [31].

На сегодняшний день актуальна задача иммунореабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции в связи с тем, что при SARS-CoV-2 формируются выраженные нарушения в функциони-

ровании ИС, и, в первую очередь, в ее клеточном звене. Чтобы уменьшить тяжесть последствий от COVID-19, необходимо продолжать изучение механизмов формирующихся иммунных нарушений при данной патологии и продолжать клинические исследования для совершенствования методов иммунокоррекции с целью подбора наиболее эффективных иммуотропных препаратов [32, 33].

## Выводы

Современная ситуация в клинической медицине характеризуется наличием двух взаимообусловленных и взаимосвязанных процессов — это рост аллергической, аутоиммунной патологии, хронических инфекционных заболеваний, обусловленных оппортунистическими микробами или условно-патогенной флорой, и одновременное снижение иммунологической реактивности организма [5]. Дальнейшее совершенствование методологии применения ИТ как метода, позволяющего повысить иммунологическую реактивность организма на фоне комплекса лечения основного заболевания, несет в себе существенный потенциал для улучшения результатов лечения.

## Библиографический список

1. Михайлова Н.А. Особенности проведения клинических исследований иммуномодулирующих препаратов бактериального происхождения // Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть II. М.: Гриф и К. 2012. С. 196—9.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2013. 152 с.
3. Короткая Н.А., Мишинов С.В., Ступак В.В., Тыринова Т.В., Леплина О.Ю., Останин А.А., Черных Е.Р. Комбинированная иммунотерапия в лечении глиальных опухолей головного мозга // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27066> (дата обращения: 13.08.2022).
4. Полевищиков А.В., Рязанцев С.В. Преимущества местной иммунотерапии в лечении и профилактике ринофарингитов // Лечащий врач. 2002. № 7—8. С. 68—70.
5. Немировская Т.И., Ковтун В.П., Абрамцева М.В., Александрова Н.В., Тарасов А.П., Салахова Р.Д., Волков В.А., Мерку-

- лов В.А. Иммуномодуляторы бактериальной природы, зарегистрированные в Российской Федерации // Биопрепараты. 2014. № 3. С. 19—26.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М.: Фармарус Принт. 2005. 27 с.
7. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуно-терапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов // Лечащий врач. 2010. № 4. С. 9.
8. Фёдоров Ю.Н., Клюкина В.И., Романенко М.Н., Богомоло-ва О.А., Денисенко А.Н. Стратегия и принципы иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии // Вестник НовГУ. 2015. № 86. С. 84—86.
9. Vaxevanis C.N., Perez S.A., Papamichail M. Cancer immunotherapy // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009. V. 46. № 4. P. 167—189.
10. Zhou J. Advances and prospects in cancer immunotherapy // *New Journal of Science*. 2014. P. 1—13.
11. Raval R.R., Sharabi A.B., Walker A.J., Drake C.G., Sharma P. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer // *J Immunother Cancer*. 2014. № 2. P. 14. doi: 10.1186/2051-1426-2-14
12. Harada N., Ito J., Takahashi K. Clinical effects and immune modulation of biologics in asthma // *Respiratory Investigation*. 2021. V. 59. № 4. P. 389—396. doi: 10.1016/j.resinv.2021.03.003
13. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev // Clin Immunol*. 2017. V. 13. № 5. P. 425—437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443.
14. Ненашева Н.А. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии // Медицинский Совет. 2018. № 15. С. 44—52.
15. Мерзляк Е.М., Сырко Д.С., Мусаткина Е.А., Израельсон М.А. Использование моноклональных антител для терапии аутоиммунных заболеваний // Вестник РГМУ. 2018. № 6. С. 164—169. doi: 10.24075/brsmu.2018.094.
16. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекциях дыхательных путей у детей // Детские инфекции. 2007. Т. 6. № 4. С. 68—70.
17. Новикова И.А. Вторичные Иммунодефициты: клинико-лабораторная диагностика (лекция) // Проблемы здоровья и экологии. 2009. Т. 1. № 19. С. 29—34.
18. Намазова-Баранова Л.С., Ганковская Л.В., Астафьева Н.Г. Основы клинической иммунологии и аллергологии: учебное пособие. М.: ПедиатрЪ, 2016. 152 с.
19. Булгакова В.А. К вопросу применения иммуномодуляторов в лечении и профилактике респираторных вирусных инфекций у детей // Медицинский Совет. 2016. № 17. С. 56—61.
20. Ревякина В.А., Астафьева Н.Г., Генне Н.А., Калюжин О.В. Обновленный согласительный документ ПРИМА в помощь практическому врачу // Педиатрия. Consilium Medicum. 2021. № 2. С. 109—112. doi: 10.26442/26586630.2021.2.200992.
21. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018. № 4 (55). С. 4—18. doi: 10.24411/2500-1175-2018-00017
22. Жукова С.И., Хабарова И.А., Топорков А.В., Викторов Д.В., Агеева Н.П., Сенина Т.В. Совершенствование экстренной профилактики и лечения опасных инфекций с помощью иммуномодуляторов // *Астраханский медицинский журнал*. 2019. Том 14. № 3. С. 20—36. doi: 10.17021/2019.14.3.20.36
23. Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Маргиева Т.В., Вознесенская Н.И. Иммуномодулирующая терапия у детей с частыми респираторными инфекциями // *Педиатрическая фармакология*. 2011. № 6. С. 108—113.
24. Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид — ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики) // *Иммунология*. 2020. Том 41. № 2. С. 174—183. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183
25. Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Коков Е.А., Андропова Т.М. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении атопических заболеваний // *Медицинская иммунология*. 2016. Т. 18. № 1. С. 15—20. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-15-20
26. Южакова Д.В., Ширманова М.В., Сергеева Т.Ф., Загайнова Е.В., Лукьянов К.А. Иммунотерапия злокачественных новообразований (обзор) // *Современные технологии в медицине*. 2016. Т. 8. № 1. С. 173—182.
27. Шамшева О.В. Вакцинация и здоровье человека // *Детские инфекции*. 2015. № 4. С. 6—12.
28. Restifo N.P., Dudley M.E., Rosenberg S.A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response // *Nat Rev Immunol*. 2012. Vol. 12. N4. P. 269—281.
29. Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward // *J. Natl Cancer Inst*. 2012. Vol. 104. N8. P. 599—613.
30. Scott A.M., Wolchok J.D., Old L.J. Antibody therapy of cancer // *Nat Rev Cancer*. 2012. Vol. 12. N4. P. 278—287.
31. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы // *Терапевтический архив*. 2013. Т. 85. № 11. С. 100—108.
32. Костинов М.П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Пособие для врачей. М.: Группа МДВ. 2020. 111 с.
33. Гурьянова С.В., Кудряшова Н.А., Катаева А.А., и др. Современные методы увеличения сопротивляемости острым респираторным инфекциям // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. - 2021. - Т. 25. №3. С. 181-195. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-181-195

## References

- Mihaylova NA. Features of clinical trials of immunomodulatory drugs of bacterial origin. In: *Guidelines for clinical trials of drugs*



- (immunobiological drugs). Part II. Moscow: Grif i K. 2012:196—9. (In Russian).
2. On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2012. State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2013. (In Russian).
  3. Korotkaja NA, Mishinov SV, Stupak VV, Tyrinova TV, Leplina OJu, Ostanin AA, Chernyh ER. Combined immunotherapy in the treatment of glial brain tumors. *Modern problems of science and education*. 2017;6. (In Russian).
  4. Polevshhikov AV, Rjazancev SV. Advantages of local immunotherapy in the treatment and prevention of rhinopharyngitis. *The attending physician*. 2002;7—8:68—70. (In Russian).
  5. Nemirovskaya TI, Kovtun VP, Abramtseva MV, Alexandrova NV, Tarasov AP, Salakhova RD, Volkov VA, Merkulov VA. Immunomodulators of bacterial origin registered in the Russian Federation. *Biopreparation (Biopharmaceuticals)*. 2014;3:19—26. (In Russian).
  6. Haitov RM, Pinegin BV. Modern immunomodulators. Classification. The mechanism of action. Moscow: *Farmus Print*. 2005:27 p. (In Russian).
  7. Afinogenova VP, Lukachev IV, Kostinov MP. Immunotherapy: mechanism of action and clinical use of immunocorrecting drugs. *The attending physician*. 2010;4:9. (In Russian).
  8. Fjodorov JuN, Kljukina VI, Romanenko MN, Bogomolova OA, Denisenko AN. Strategy and principles of immunocorrection and immunomodulating therapy. *Vestnik NovGU*. 2015;86:84—86. (In Russian).
  9. Baxevanis CN., Perez SA., Papamichail M. Cancer immunotherapy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009;46(4):167—189.
  10. Zhou J. Advances and prospects in cancer immunotherapy. *New Journal of Science*. 2014:1—13.
  11. Raval RR, Sharabi AB, Walker AJ, Drake CG, Sharma P. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer. *J Immunother Cancer*. 2014;2:14. doi: 10.1186/2051-1426-2-14
  12. Harada N, Ito J, Takahashi K. Clinical effects and immune modulation of biologics in asthma. *Respir Investig*. 2021;59(4):389—396. doi: 10.1016/j.resinv.2021.03.003
  13. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425—437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443
  14. Nenashveva NM. Severe eosinophilic bronchial asthma: new therapeutic options. *Medsitskiy sovet Medical Council*. 2018;15:44—52. (In Russian).
  15. Merzlyak EM, Syrko DS, Musatkina EA, Israelson MA. The use of monoclonal antibodies in autoimmunity treatment. *Vestnik RGMU.RU*. 2018;6(4):164—169. doi: 10.24075/brsmu.2018.094 (In Russian).
  16. Karaulov AV, Kokushkov DV. Immunomodulators: classification, principles and practice of respiratory infections in children. *Children Infections*. 2007;6(4):268—70. (In Russian).
  17. Novikova IA. Secondary Immunodeficiency: clinic-laboratory diagnostics (lecture). *Problems of health and ecology*. 2009;1(19):29—34. (In Russian).
  18. Namazova-Baranova LS, Gankovskaja LV, Astaf'eva NG. Fundamentals of *Clinical Immunology and Allergology: textbook*. Moscow: *Pediatr*. 2016:152 p. (In Russian).
  19. Bulgakova VA. On issue of immune modulators application in therapy and prevention of respiratory viral infections in children. *Medsitskiy sovet*. 2016;17:56—61. (In Russian).
  20. Reviakina VA, Astaf'eva NG, Geppe NA, Kaliuzhin OV. Updated PRIMA consensus document to assist the practicing physician. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;2:109—112. doi: 10.26442/26586630.2021.2.200992 (In Russian).
  21. Luss LV. Secondary immunodeficiency conditions in children. The clinician's view on the appointment of immunomodulatory therapy. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2018;4(55):4—18. doi: 10.24411/2500-1175-2018-00017 (In Russian).
  22. Zhukova SI, Khabarova IA, Toporkov AV. Improving emergency prevention and treatment of dangerous infections using immunomodulators. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2019;14(3):20—36. doi: 10.17021/2019.14.3.20.36 (In Russian).
  23. Vishneva EA, Alekseeva AA, Margieva TV, Voznesenskaya NI. Immune-response modulating therapy in children with recurrent respiratory infections. *Pediatric Pharmacology*. 2011;6:108—113. (In Russian).
  24. Guryanova SV, Khaitov RM. Glucosaminylmuramyl dipeptide—GMDP: effect on mucosal immunity (on the issue of immunotherapy and immunoprophylaxis). *Immunologiya*. 2020;41(2):174—183. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183 (In Russian).
  25. Kolesnikova NV, Kozlov IG, Guryanova SV, Kokov EA, Andronova TM. Clinical and immunological efficiency of muramyl dipeptide in the treatment of atopic diseases. *Medical Immunology*. 2016;18(1):15—20. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-15-20 (In Russian).
  26. Juzhakova DV, Shirmanova MV, Sergeeva TF, Zagajnova EV, Luk'janov KA. Immunotherapy of malignant neoplasms (review). *Modern technologies in medicine*. 2016;8(1):173—182. (In Russian).
  27. Shamsheva OV. Vaccination and human health. *Childhood infections*. 2015;4:6—12. (In Russian).
  28. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(4):269—281.
  29. Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward. *J. Natl Cancer Inst*. 2012;104(8):599—613. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs033>
  30. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):278—287.
  31. Karaulov AV, Kalyuzhin OV. Immunotherapy of infectious diseases: problems and prospects. *Therapeutic Archive*. 2013;85(11):100—108. (In Russian).
  32. Kostinov MP. *Fundamentals of immunorehabilitation in new coronavirus infection (COVID-19). A manual for doctors*. Moscow: Gruppa MDV. 2020. 111 p. (In Russian).
  33. Guryanova SV, Kudryashova NA, Kataeva AA, Orozbekova BT, Kolesnikova NV, Chuchalin AG. Novel approaches to increase resistance to acute respiratory infections. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):181—195. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-181-195

*Ответственный за переписку:* Корженевский Алексей Арнольдович — доктор медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, хирургическое отделение № 3, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Российская Федерация, 450005, Республики Башкортостан, г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132; доцент кафедры Репродуктивного здоровья человека с курсом иммунологии (по курсу иммунологии) Института дополнительного профессионального образования Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 450008, Республики Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: koral@ufanet.ru.

Корженевский А.А. SPIN-код 1561-6464; ORCID 0000-0002-8758-7822

Корженевская Н.П. SPIN-код 3573-4950; ORCID 0000-0002-6388-7257

*Corresponding author:* Korzhenevsky Alexey Arnoldovich — PhD, MD, Allergist-Immunologist, Surgical Department No. 3, Health Ministry of the Republic of Bashkortostan State Budgetary Health Institution Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, 450005, st. Dostoevsky, d. 132, Ufa, Bashkortostan, Russia, Republic of; Associate Professor of the Department of Human Reproductive Health with the course of Immunology (according to the course of Immunology) of the Institute of Additional Professional Education Bashkir State Medical University, 450008, st. Lenina, 3, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation. E-mail: koral@ufanet.ru.

Korzhenevsky A.A. ORCID 0000-0002-8758-7822

Korzhenevskaya N.P. ORCID 0000-0002-6388-7257