

# ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ АДАПТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Нестерова И.В., Татаурщикова Н.С.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Резюме.** Процессы адаптации иммунной системы человека к негативным внутренним и внешним воздействиям, в том числе к стрессорным, инфекционным, факторам внешней среды, контролируются и осуществляются нейроиммуноэндокринным комплексом (НИЭК). При нормальном функционировании НИЭК существует взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем, что позволяет иммунной системе функционировать нормально, оставаться устойчивой к различным негативным и индуцирующим влияниям, проявлять свои адаптационные возможности, сохраняя при этом способность отражать атаки различных патогенов, нивелировать аллергические и аутоиммунные реакции. При нарушениях нормального функционирования НИЭК страдают адаптационные процессы в иммунной системе, взаимодействие иммунной, нервной и эндокринной систем, что приводит к возникновению стойких нарушений функционирования иммунной системы и может манифестировать формированием болезней иммунной системы, в том числе приобретенного иммунодефицита. Нами обоснована необходимость создания нового перспективного научного направления — адаптивная медицинская иммунология, в основе которого лежит изучение особенностей нарушений функционирования иммунной системы человека при остром или хроническом воздействии негативных внутренних и внешних, стрессорных, инфекционных и других, в том числе урбанистических факторов, в результате чего происходит «срыв адаптационных возможностей иммунной системы» и, как результат, возникают болезни иммунной системы, в том числе приобретенные иммунодефициты и связанные с ними различные иммунозависимые заболевания. Целью адаптивной медицинской иммунологии является разработка алгоритма комплексной диагностики и создание интеграционных междисциплинарных, в том числе иммунотерапевтических подходов, адаптивно воздействующих на приобретенные нарушения функционирования иммунной системы — интеграционной медикаментозной коррекции иммунной системы, проводимой при различных иммунозависимых заболеваниях. Основной задачей является таргетное восстановление адекватного ответа иммунной системы на имеющийся нетипично протекающий острый или хронический инфекционно-воспалительный процесс, а также нивелирование нарушений нервной и эндокринной систем, входящих в НИЭК, с дальнейшим восстановлением их сбалансированного взаимодействия. Подобный интеграционный подход способствует восстановлению нормального функционирования иммунной системы, формированию позитивной клинической эффективности и выходу пациентов в длительную клиническую ремиссию. Другой задачей адаптивной медицинской иммунологии является создание перспективных инноваци-

## Адрес для переписки:

Нестерова Ирина Вадимовна  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы»  
117513, Россия, Москва, Ленинский пр., 123, кв. 1.  
Тел.: 8 (916) 187-73-41.  
E-mail: inesterova1@yandex.ru

## Address for correspondence:

Irina V. Nesterova  
P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia  
123 Leninsky Ave, Apt 1  
Moscow  
117513 Russian Federation  
Phone: +7 (916) 187-73-41.  
E-mail: inesterova1@yandex.ru

## Образец цитирования:

И.В. Нестерова, Н.С. Татаурщикова «Перспективы  
развития адаптивной медицинской иммунологии»  
// Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 6.  
С. 1277-1288.  
doi: 10.15789/1563-0625-PFT-2890  
© Нестерова И.В., Татаурщикова Н.С., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

I.V. Nesterova, N.S. Tataurschikova "Prospects for  
the development of adaptive medical immunology", *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2023,  
Vol. 25, no. 6, pp. 1277-1288.  
doi: 10.15789/1563-0625-PFT-2890  
© Nesterova I.V., Tataurschikova N.S., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-PFT-2890

онных диагностических технологий и, на этой основе, разработка новых интеграционных программ для таргетного восстановления повреждений иммунной системы, а также нервной и эндокринной систем у иммунокомпрометированных пациентов, страдающих различными иммунозависимыми заболеваниями.

*Ключевые слова:* адаптивная медицинская иммунология, иммунодефицит, иммунозависимые заболевания, интеграционная программа, коррекция иммунной системы, нейроиммуноэндокринный комплекс

## PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF ADAPTIVE MEDICAL IMMUNOLOGY

Nesterova I.V., Tataurschikova N.S.

*P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation*

**Abstract.** The processes of adaptation of the human immune system to negative internal and external influences, including stress, infectious, environmental factors, are controlled by the neuroimmunoendocrine complex (NIEC). The normal functioning of the NIEC is the close interaction between the nervous, immune and endocrine systems. The normal NIEC allows the immune system show its adaptive capabilities, remain resistant to various negative influences, while maintaining the ability to repel attacks of various pathogens, neutralize allergic and autoimmune reactions. In case of violations of the normal functioning of the NIEC, adaptive processes in the immune system, the interaction of the immune, nervous and endocrine systems suffer, which leads to persistent violations of the functioning of the immune system and can manifest the formation of diseases of the immune system, including acquired immunodeficiency. We have justified the need to create a new promising scientific direction — adaptive medical immunology, which is based on the study of the features of disorders of the human immune system under acute or chronic exposure to negative internal and external, stressful, infectious, urban factors, resulting in a “breakdown of the adaptive capabilities of the immune system” and, as a result, the diseases exist of the immune system, including acquired immunodeficiency and related immune-dependent diseases. The aim of adaptive medical immunology is to develop an algorithm for complex immunodiagnostics and to create integrative interdisciplinary programs for correction immune system, including immunotherapeutic approaches that affect acquired disorders and restore an adaptive activities of the immune system. The main task is the restoration of an adequate response of the immune system to the existing atypically occurring acute or chronic infectious and inflammatory process, as well as the leveling of disorders of the nervous and endocrine systems with restoration their balanced interaction in the NIEC. Such an integration approach contributes to the restoration of the normal functioning of the immune system, the formation of positive clinical efficacy and the exit of patients into long-term clinical remission. Another task of adaptive medical immunology is the creation of promising innovative diagnostic technologies and, on this basis, the development of new integration programs for targeted restoration of damage to the immune system, as well as the nervous and endocrine systems in immunocompromised patients suffering from various immune-dependent diseases.

*Keywords:* adaptive medical immunology, immunodeficiency, immune-dependent diseases, integration program, correction of the immune system, neuroimmunoendocrine complex

## Введение

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 существует тонкое, но очень четкое физиологическое взаимодействие

нервной, иммунной и эндокринной систем, что 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 различных патогенов, нивелировать аллергические и аутоиммунные реакции. При нарушениях нормального функционирования НИЭК нарушаются адаптационные процес-

сы в иммунной системе, поскольку нарушается физиологическое взаимодействие иммунной, нервной и эндокринной систем, что приводит к возникновению стойких нарушений функционирования иммунной системы, что может манифестировать формирование болезней иммунной системы, в том числе приобретенного иммунодефицита.

Причинами нарушений нормального функционирования НИЭК являются часто повторяющиеся, достаточно регулярные и длительные повреждающие воздействия негативного характера, в первую очередь стрессорные, а также факторы внешней среды, которые оказывают дисрегуляторные влияния на нейроиммуноэндокринный комплекс индивидуума. Вследствие этого нарушается работа нервной, иммунной и эндокринной систем из-за возникшего дисбаланса в их взаимодействиях. Так, например, сильный психоэмоциональный стресс индуцирует нарушение противовирусной иммунной защиты, и через несколько часов у пациента хронической герпес-вирусной инфекцией возникают острая или обострение хронической инфекции, вызванной ВПГ1 или ВПГ2 на фоне срыва адаптационных возможностей иммунной системы. Другой пример свидетельствует о том, что эндокринный дисбаланс в период овуляции, возникший у женщин, страдающих хроническим генитальным герпесом упорно-рецидивирующего течения, приводит к обострениям этой вирусной инфекции вследствие нарушений противовирусной иммунной защиты, спровоцированной негативным изменением гормонального фона.

Различные нетипично протекающие острые тяжелые или рецидивирующие хронические инфекционно-воспалительные заболевания с необычным или нетипичным течением также возникают при нарушении нормального функционирования НИЭК. Отличительной чертой такой острой или хронической патологии является отсутствие адекватного ответа на традиционную стандартную терапию в рамках клинических рекомендаций. Кроме того, при срыве адаптационных возможностей иммунной системы, при предсуществующей генетической предрасположенности может произойти дебют манифестации или обострение аллергических, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных синдромов.

К сожалению, острый и хронический стресс в условиях современной урбанизации стал «обычным явлением». На этом фоне снижается адаптационный потенциал иммунной системы, что приводит к неадекватному реагированию на внедрение патогенов механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, т. е. к ослаблению

противомикробной защиты. Вследствие чего возникают различные нетипично протекающие острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания [1, 12]. По данным ВОЗ, около 75% лиц, проживающих в разных странах, страдают хотя бы одним хроническим заболеванием, а иногда и несколькими.

В связи с вышеизложенным просматривается насущная необходимость в разработке новых подходов к диагностике и комплексному лечению, направленному на восстановление нормального функционирования НИЭК и, в первую очередь, на реставрацию адаптационных возможностей иммунной системы. Это стало возможным при использовании разработанных нами ранее интеграционных программ коррекции — реабилитации иммунной системы у иммунокомпromетированных пациентов, детей и взрослых, с различными нетипично протекающими инфекционно-воспалительными заболеваниями. Разработанные нами интеграционные программы продемонстрировали высокую клинко-иммунологическую эффективность как у иммунокомпromетированных детей, так и у взрослых с приобретенными иммунодефицитами [3, 5, 6, 14].

По нашим данным, планомерная и, при необходимости, достаточно длительная интеграционная адаптивная медикаментозная терапия, в том числе иммунотерапия, способствует нормализации адаптационного потенциала иммунной, нервной и эндокринной систем, обеспечивает восстановление и нормализацию функционирования иммунной системы и способствует достижению стойкой клинической ремиссии при нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваниях, ранее не отвечавших на терапию в рамках клинических рекомендаций [3, 4, 5, 6, 7, 14].

#### **Приобретенные иммунодефициты — болезни иммунной системы**

Приобретенные или вторичные иммунодефициты — это всегда определенный характерный клинический фенотип, поскольку пациенты с приобретенным иммунодефицитом имеют весьма яркие клинические признаки того, что различные инфекционно-воспалительные заболевания протекают необычно — нетипично, а их жалобы и клинические симптомы болезни и «не укладываются в обычную клиническую картину болезни», при этом проводимая терапия в рамках разработанных и утвержденных МЗ РФ стандартов или клинических рекомендаций не помогает справиться с инфекционно-воспалительным процессом и не дает выраженной клинической эффективности. Отмечается «неотвечаемость» на проводимое лечение, которое, как правило, часто не заканчивается полным выздоровлением. Про-

веденное лечение в последующем не предупреждает рецидива инфекционно-воспалительного заболевания [2].

Приобретенные иммунодефициты — это всегда определенная клиническая категория, имеющая весьма характерные признаки того, что иммунная система индивидуума компрометирована и не справляется с антигенной нагрузкой того или иного вида (бактерии, вирусы, грибы, аллергены, мутировавшие и опухолевые клетки и т. д.), чаще всего с инфекционными антигенами, представленными патогенной или условно-патогенной флорой, что проявляется нетипично протекающими острыми или хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями. В основе клинических проявлений приобретенного иммунодефицита, как правило, лежит приобретенное, транзиторное или длительно существующее (от 3-6 месяцев до 3-6-10 и более лет) повреждение иммунной системы количественного или функционального характера — своеобразная, лабораторно выявляемая, формула иммунного дефекта или комплекса иммунных дефектов. Приобретенные иммунодефициты, обусловленные аномальным функционированием иммунной системы, характеризуются полной или частичной недостаточностью функционирования ее различных звеньев. Они могут возникать в любые периоды постнатального развития: как после рождения ребенка, так и в процессе роста и развития организма, в любом периоде детского возраста, в юношеском, зрелом, пожилом и старческом возрасте. Приобретенные иммунодефициты в конечном счете обуславливают функциональную неадекватность иммунного ответа на антигенную (АГ) нагрузку, а суть иммунопатогенеза любой формы вторичного приобретенного иммунодефицита заключается в невозможности полной или неполной АГ элиминации [2]. Пациент, страдающий приобретенным иммунодефицитом, ассоциированным с нетипично протекающими инфекционно-воспалительными заболеваниями, — иммунокомпрометированный пациент.

К факторам риска, провоцирующим развитие приобретенных иммунодефицитов, относятся:

- контакты с часто болеющими вирусными и бактериальными инфекциями лицами из микро- и макроокружения;
- проживание в условиях неблагоприятного экологического воздействия, в том числе влияние урбанизации;
- нарушения питания;
- нарушения метаболизма;
- различные эндокринопатии;
- болезни нервной системы.

К причинно-значимым негативным повреждающим факторам чаще всего относятся:

- респираторные вирусные и бактериальные инфекции;
- герпес-вирусные инфекции (ВЧГ1, ВЧГ2, ВОЛ, ВЭБ, ВЧГ6, ВЧГ7, ЦМВ);
- тяжелые гнойные инфекции (сепсис, острая деструкция легких, острый гематогенный остеомиелит, острый перитонит и т. д.);
- тяжелые грибковые инфекции;
- острый или хронический психоэмоциональный и физический стресс;
- длительное применение НПВП;
- длительное применение ГКС;
- некорректное применение препаратов с иммуносупрессивным действием;
- некорректное применение биологических препаратов на основе моноклональных антител, таргетно блокирующих действие провоспалительных цитокинов;
- лучевая терапия;
- химиотерапия;
- спленэктомия.

Нередко имеет место одновременное воздействие нескольких факторов риска и индуцирующих негативных факторов, что ускоряет возникновение и усугубляет как повреждения иммунной системы, так и клинические проявления приобретенного иммунодефицита.

На фоне приобретенных иммунодефицитов могут возникать различные иммунозависимые или иммуноопосредованные заболевания: нетипично протекающие острые и хронические инфекционно-воспалительные, аллергические и аутоиммунные болезни или их сочетания, характеризующиеся различными вариантами коморбидности. Некоторые из этих патологических состояний при приобретенном иммунодефиците объединены единым иммунопатогенезом.

Так, при приобретенном иммунодефиците пациент может страдать различными инфекционно-воспалительными заболеваниями вирусной этиологии: рекуррентными ОРВИ с частотой острых эпизодов от 4-6 до 20-24 и более в год и рецидивирующими или упорно-рецидивирующими хроническими герпес-вирусными инфекциями: хронической герпетической инфекцией ороназофациальной локализации, хроническими герпетическими ангинами, обусловленными в том числе герпес-вирусными инфекциями, вызванными вирусом Эпштейна—Барр, цитомегаловирусом, вирусом человеческого герпеса 6-го типа, и/или хроническими герпетическими стоматитами упорно-рецидивирующего течения, хроническим генитальным герпесом упорно-рецидивирующего течения, папилломатозом гортани и т. д. Часто отмечается коморбидность. Подобные состояния имеют единый иммунопатогенез: различные моно- или комбинированные наруше-

ния функционирования механизмов противовирусной иммунной защиты: поражение системы интерферонов — интерферопатии, ассоциированные с дефектом индуцированной продукции  $IFN\alpha$  и  $IFN\gamma$ , дефицит Т-цитотоксических лимфоцитов и Т-хелперов, дефицит и снижение функциональной активности естественных киллерных клеток (ЕКК) и т. д. [7].

В то же время при приобретенных иммунодефицитах могут страдать механизмы элиминации не вирусов, а бактерий, что приводит к возникновению острых или хронических нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний орофарингеальной зоны: хронических тонзиллита, фарингита, отита, ринита, гнойного пансинусита с частыми обострениями, повторными пневмониями, ХОБЛ, хроническими упорно-рецидивирующими заболеваниями урогенитального тракта и т. д. У одного и того же больного с приобретенным иммунодефицитом могут наблюдаться одновременные поражения нескольких органов и систем. Нарушения противобактериальной иммунной защиты чаще всего ассоциированы с дефектом эффекторной фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ), нейтропенией вторичного характера, формированием НГ с негативно трансформированным фенотипом и/или с дефицитом секреторного IgA, сывороточных IgG, IgM, IgA и т. д.

Достаточно часто при приобретенных иммунодефицитах наблюдаются сочетания вирусных и бактериальных нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний. В таких случаях иммунопатогенез приобретенных иммунодефицитов связан с комбинированными нарушениями иммунных механизмов, как противовирусной, так и противобактериальной защиты.

При подобных коморбидных состояниях рекуррентные ОРВИ через 2-3 дня после контакта с респираторными или герпес-вирусами практически всегда (в 89-95% случаев) осложняются обострением хронических бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний орофарингеальной зоны: хроническими ринитами бактериальной этиологии упорно-рецидивирующего течения, хроническими тонзиллитами с частыми обострениями, хроническими фарингитами с частыми обострениями, хроническими гнойными синуситами или пансинуситами упорно-рецидивирующего течения, хроническими гнойными отитами с частыми рецидивами, хроническими бронхитами, ХОБЛ, пневмониями и т. д.

Все вышеперечисленные иммунозависимые заболевания являются «индикаторными болезнями» — «клиническими масками» иммунопато-

логии, сформировавшимися на фоне приобретенного иммунодефицита, а в их основе лежат моно- или комплекс различных иммунопатогенетически значимых нарушений. В детском возрасте клинические синдромы могут эволюционировать во времени, как в сторону «упрощения», так и в сторону «усложнения». Эта эволюция неизбежно сопровождается сменой «клинических масок».

С одной стороны, существуют приобретенные иммунодефициты, возникшие вследствие воздействия самых разнообразных негативных повреждающих факторов. С другой стороны, по данным ВОЗ, приобретенный иммунодефицит часто является одной из причин хронизации различных инфекционно-воспалительных заболеваний, поскольку иммунная система компрометирована и не в состоянии справиться с патогенной и условно-патогенной флорой при целом ряде хронических заболеваний. Таким образом, в этой ситуации появляется так называемый «замкнутый круг», разомкнуть который возможно только при восстановлении полноценной противоинфекционной иммунной защиты.

В то же время всегда следует помнить о том, что на первом этапе комплексной диагностики врач должен сначала учитывать характерные жалобы пациента, провести поиск клинических критериев иммунокомпрометированности, указывающих на наличие приобретенного иммунодефицита, выявить индуцирующие факторы, и только потом, на втором этапе — провести полноценную лабораторную иммунодиагностику, чтобы оценить состояние иммунной системы и интерфероновый статус. При этом необходимо учитывать, в каком периоде болезни, ассоциированной с приобретенным иммунодефицитом, было проведено иммунодиагностическое исследование, не забывая об особенностях реагирования нормально функционирующей иммунной системы на острый или на обострение хронического инфекционно-воспалительного процесса. Поскольку при иммунодефицитах иммунный ответ на острый инфекционно-воспалительный процесс со стороны иммунной системы часто нарушен и иммунная система может демонстрировать состояние «неотвечаемости», т. е. отсутствие изменений в иммунной системе. При этом при некоторых дефектах функционирования иммунной системы (нейтропения, нарушения фагоцитарной активности) ее ответ с уровня дефицита, например, при гнойной бактериальной инфекции, с трудом дотягивает до уровня нормальных параметров. И это уже патология, поскольку затруднена элиминация патогенной флоры и гнойно-воспалительный процесс не регрессирует. Такой пациент нуждается в таргетной иммуномо-

дулирующей терапии, направленной на восстановление количества и эффекторных функций нейтрофильных гранулоцитов или проведения заместительной иммунотерапии внутривенными иммуноглобулинами. При аллергических заболеваниях обязательной является комплексная аллергодиагностика, а при подозрении на наличие аутоиммунных заболеваний — диагностика состояния аутоиммунитета.

Многими клиническими иммунологами были сделаны попытки классифицировать приобретенные вторичные иммунодефициты. Приобретенные знания и мировой опыт в области диагностики и лечения первичных ИД позволили вплотную подойти к решению вопроса классифицирования приобретенных нарушений функционирования иммунной системы.

#### **Классификация вторичных иммунодефицитов**

Одна из первых попыток систематизировать вторичные иммунодефицитные состояния была сделана в 1979 году научной группой экспертов ВОЗ. Систематизация была проведена с учетом причин возникновения: протозойные инфекции; бактериальные медленные инфекции (лепра, туберкулез, сифилис и др.); вирусные инфекции; грибковые заболевания; инфекции и гельминтозы; нарушения питания (истощение, кахексия, нарушения всасывания); другие патологические состояния (онкологические заболевания, болезни почек, уремия, хроническая почечная недостаточность, болезни обмена веществ, хронические заболевания печени, ожоговая болезнь); тяжелые хирургические травмы и послеоперационные осложнения, осложнения наркоза; лекарственные воздействия; некоторые лечебные воздействия (рентгеновское облучение, терапия кортикостероидами, цитостатиками, тимэктомия, дренаж грудного протока); воздействие физических факторов (ионизирующая радиация, коротковолновое электромагнитное излучение); химические факторы (вещества бензольного и толуолового рядов); большинство хронических заболеваний.

Далее многочисленными авторами в нашей стране были сделаны попытки систематизировать, классифицировать вторичные иммунодефицитные состояния, в основном по причинам возникновения и механизмам повреждения. Однако, на наш взгляд, они не отвечали запросам практики и недостаточно ориентировали врача на осуществление лечебных мероприятий.

С нашей точки зрения, для выбора оптимальной тактики проведения иммунотерапии, заместительного или позитивного иммуномодулирующего характера, важно установить причину возникновения, уровень, характер, комбинации вторичных повреждений иммунной системы, с

ориентацией на клинические проявления иммунодефицита в каждом конкретном случае.

Более 20 лет назад нами была предложена классификация вторичных иммунодефицитных состояний, как обобщение своего накопленного опыта, которая постепенно претерпевала определенные изменения. Последний вариант Классификации приобретенных вторичных иммунодефицитов опубликован в 2002 и в 2022 гг. [2, 7] (рис. 1).

Кроме того, учитывались причины возникновения приобретенных иммунодефицитов, а также повреждающие и индуцирующие факторы, клинические проявления иммунокомпрометированности при инфекционно-воспалительных заболеваниях, характер их течения, уровни и виды повреждений иммунной системы (рис. 1) с оценкой сочетаемости диагностируемых дефектов функционирования иммунной системы.

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 IFN (адекватно вирусной нагрузке повышается локальная и системная продукция  $IFN\alpha/\beta$ , в более поздние сроки возрастает продукция  $IFN\gamma$ ), дендритные клетки, со 2-го дня увеличивается количество нескольких субпопуляций естественных киллерных клеток, их функциональная активность, в зависимости от первичного или вторичного контакта с вирусным патогеном в течение 2-5 дней увеличивается количество цитотоксических Т-лимфоцитов  $CD3^+CD8^+$  и их активированных форм  $CD3^+CD8^+CD25^+$ ,  $CD3^+CD8^+HLA-DR^+$ , а также естественных киллерных Т-лимфоцитов  $CD3^+CD56^+$ . Ответ со стороны гуморального звена зависит от первичного или вторичного контакта с данным вирусом и, в зависимости от этих обстоятельств, развивается через 3-5-7 дней: повышаются уровни сывороточных IgM, а далее IgG, через 2-3 дня появляются специфические IgM к вирусному антигену (АГ), а в более поздние сроки — через 5-7 и более дней специфические IgG к вирусному АГ [3, 7].

При контакте с бактериальными патогенами первыми реагируют нейтрофильные гранулоциты, повышается уровень провоспалительных цитокинов, через 2-3 дня активируются моноциты, а далее — гуморальное звено, — в зависимости от обстоятельств, гуморальный ответ развивается через 3-5-7 дней: повышаются уровни сывороточных IgM, а далее IgG, через 2-3 дня появляются специфические IgM к бактериальному



**Рисунок 1. Краткая классификация приобретенных иммунодефицитов с учетом повреждений основных звеньев противои инфекционного иммунитета**

Figure 1. Brief classification of acquired immunodeficiency, taking into account damage to the main chains of anti-infectious immunity

антигену (АГ), а в более поздние сроки — через 5-7 и более дней — специфические IgG к бактериальному АГ. В течение первых 2-3 дней после контакта с бактериальным АГ повышается количество и функциональная активность Т-хелперов CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, и в частности Th1, продуцирующих провоспалительные цитокины [2, 3, 6].

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

тягивают до уровня» нормы на фоне контакта с патогенами.

Длительная персистенция респираторных вирусов у иммунокомпрометированных пациентов с приобретенными иммунодефицитами на фоне имеющихся очагов хронической инфекции верхних и нижних дыхательных путей приводит к развитию бактериальных осложнений при ОРВИ и гриппе. Следует подчеркнуть, что при острой и хронической вирусной респираторной и герпес-вирусной инфекции большую роль играет нарушение барьерных функций поврежденного эпителия дыхательных путей врожденного или приобретенного характера, что приводит к увеличению проницаемости барьерных слизистых для аллергенов, веществ с токсическими свойствами и способствует возникновению гиперчувствительности ирритантных рецепторов подслизистого слоя бронхов и обуславливает бронхообструкцию при ОРВИ. Многими авторами показано, что респираторные вирусные инфекции провоцируют обострение круглогодичного аллергического ринита, бронхиальной астмы у пациентов, страдающих этими аллергическими заболеваниями. А предрасположенность к рекуррентным респираторным вирусным инфекциям на фоне нарушения противовирусной иммунной защиты, в том числе при дисре-

гуляторных нарушениях в системе интерферонов (IFN), усугубляет клинические проявления как аллергического ринита, так и бронхиальной астмы [9]. Рядом авторов установлено, что наиболее характерными нарушениями при сочетании инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний респираторного тракта являются дисбаланс Т-клеточного звена, высокая активность провоспалительных цитокинов, дисрегуляция интерфероногенеза, снижение фагоцитарной и антибактериальной активности нейтрофилов у 70-88% больных. Среди лиц с аллергическими болезнями верхних и нижних дыхательных путей отмечается широкая распространенность инфицирования герпес-вирусами. Сочетание такой аллергической патологии и рецидивирующей ВПГ1-инфекции характеризуется высокой заболеваемостью ОРЗ и требует проведения реабилитационных мероприятий с использованием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов [9, 10, 11, 15].

К особенностям нарушений иммунной системы в группе часто и длительно болеющих детей (ЧДБ) относятся нарушения IFN-статуса: дефицит IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$ , в первую очередь их индуцированной продукции, ассоциированной с низкими уровнями сывороточных IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$ , снижение уровня sIgA, лизоцима, нарушение в Т- и В-звеньях иммунной системы, дефицит количества и дефекты эффекторной функции нейтрофильных гранулоцитов.

Показано, что среди основных причин затяжного течения респираторной патологии и непрерывного рецидивирования ОРЗ у детей в настоящее время наиболее важными являются [1, 2, 11]:

- негативные анте-/постнатальные факторы, влияющие на работу барьерных органов;
- сопутствующие аллергические заболевания;
- рост резистентности патогенной и условно-патогенной микрофлоры к антибактериальным препаратам;
- ухудшение уровня здоровья детского населения в целом в связи с нарушениями функционирования иммунной системы и отклонениями в физическом развитии детей;
- негативное ятрогенное воздействие, связанное с чрезмерным использованием лекарственных препаратов.

Безусловно, к негативно влияющим факторам относятся возраст детей, сезонность, состояние лимфоглоточного кольца и индивидуальные особенности их мукозального иммунитета. У детей раннего возраста особенно важны не только преморбидный фон, но и тесный контакт в микроколлективе с инфицированными родителями, членами семьи и в макроокружении контакт с

инфицированными детьми в детских коллективах. Известны «возрастные периоды иммунологических провалов»: 3 года, 7 лет, пубертатный период как физиологический иммунодефицит, когда мукозальный иммунитет выполняют «сторожевые функции» не вполне эффективно и при этом страдают его барьерные функции. С одной стороны, рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей являются предтечей бронхоспазма в возрастном периоде после 7 лет, с другой — высказывается мнение, что это тренирующий фактор для иммунной системы, способствующий профилактике развития тяжелых аллергических заболеваний [10, 11].

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, следует рассматривать, как состояние «риска развития клинических проявлений этого состояния» в критичной для индивидуума ситуации (сильный психоэмоциональный стресс, политравма, ожоги, предстоящие оперативные вмешательства, длительный наркоз, химио- или лучевая терапия и т.д.). Такие лица, как дети, так и взрослые, нуждаются в диспансерном наблюдении клинического иммунолога, соблюдении рационального режима питания, работы, отдыха и сна, витаминотерапии. В критичные периоды жизни эти лица нуждаются в проведении иммунопрофилактики и реабилитации иммунной системы.

#### **Адаптивная иммунотропная терапия в лечении адаптационных расстройств иммунной системы**

В международном консенсусе 2020 года (WAidid) в отношении доступных подходов к профилактике рекуррентных ОРЗ у детей, в том числе страдающих атопическими/аллергическими заболеваниями, а также бронхиальной астмой обсуждается необходимость использования иммуномодулирующей терапии [13].

По мнению экспертов, среди недавно предложенных мер иммунотерапия является перспективной при использовании ОМ-85 (бактериальный лизат — лиофилизат — 40,00 мг: стандартизированный лиофилизат бактериальных лизатов (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*) — 7 мг имеется достаточное количество хорошо проведенных клинических испытаний, подтверждающих эффективность профилактики ОРЗ. Что же касается использования пробиотиков, то с точки зрения авторов Консенсуса неясно какие

бактерии могут обеспечить наилучшие результаты и какая дозировка и график их введения являются наиболее эффективными. Остается открытым вопрос дозировки и графика витамина D, т. к. сроки и дозы введения также не ясны для авторов, несмотря на некоторые многообещающие результаты эффективности. Пока, во время ожидания получения новых клинических данных, усилия врачей должны быть направлены на устранение воздействия вредных факторов окружающей среды, благоприятствующих возникновению рекуррентных ОРВИ, вакцинацию детей, когда это возможно и/или показано, а также на систематическое применение традиционных методов профилактики инфекций, таких как мытье рук, например, поскольку все вышепересеченное с точки зрения авторов Консенсуса остается наилучшими мерами для предотвращения повторных инфекций у детей, подверженных рекуррентных ОРВИ [15].

Следует особо отметить, что в Российской Федерации давно озабочены проблемой реабилитации иммунокомпрометированных детей и взрослых, страдающих различными нетипично протекающими острыми и хроническим инфекционно-воспалительными заболеваниями. Поскольку, в отличие от стран дальнего зарубежья, где часто в лечении иммунодефицитов применяют бактериальные лизаты, пидотимод (имунорикс), инозин-пронобекс, ведущими учеными-иммунологами нашей страны создан достаточно большой спектр иммуностропных препаратов с иммуномодулирующей активностью, точечное-таргетное действие которых направлено на коррекцию приобретенных нарушений дефектно функционирующей иммунной системы и системы интерферонов у пациентов с приобретенным иммунодефицитом (Имунофан, Виферон, Тималин, Тимоген, Циклоферон, Ликопид, Полиоксидоний, Беталейкин, Ронколейкин, КСФ, Габриглобин и т. д.). Имеется большое количество научных исследований, посвященных вопросам восстановления иммунной системы и системы интерферонов у иммунокомпрометированных пациентов, детей и взрослых, страдающих такими болезнями иммунной системы, как приобретенные иммунодефициты, на фоне которых развиваются нетипично протекающие инфекционно-воспалительные процессы, которые в ряде случаев могут как сочетаться с аллергическими, так и манифестировать аутоиммунными заболеваниями [2, 12].

При наличии повышенной тревожности, нарушениях сна, постинфекционного синдрома хронической усталости, мягких когнитивных расстройств у иммунокомпрометированных пациентов с приобретенным иммунодефицитом, на

фоне которого имеют место различные иммунозависимые — опосредованные заболевания при отсутствии полноценного ответа на проводимую иммуностропную терапию, с целью улучшения эффективности коррекции иммунной системы при проведении иммуномодулирующей терапии, ряд авторов продемонстрировал позитивную клиническую эффективность при дополнительном включении в интеграционную программу коррекции иммунной системы применение адаптогенов растительного (элеутерококк, жень-шень) или синтетического происхождения (оксиэтиламмония метилфеноксиацетат — трекрезан и тетраметил-тетра-азабицикло-октандион-адаптол). Последний препарат проявляет свое действие через 4 основные нейромедиаторные системы: GABA-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, оказывает успокаивающее и ноотропное действие, улучшает когнитивные функции, внимание и умственную работоспособность. При отсутствии позитивного клинического эффекта необходима помощь узких специалистов — неврологов, психотерапевтов. Необходимым дополнением к комплексной интеграционной программе коррекции иммунной системы в ряде случаев является лечение различных эндокринопатий (нарушений эстрогенного фона, на фоне которых страдает Т-клеточное звено иммунной системы (дефицит Т-хелперов), гипотиреоза на фоне аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета 1 и 2 типа и т. д.), осуществляемое специалистом — эндокринологом. Применение междисциплинарного подхода оказывает позитивное модулирующее воздействие как на иммунную систему, так и на нервную и эндокринную системы, восстанавливая баланс их взаимоотношений в «нейроиммунноэндокринном комплексе».

При таком интеграционном междисциплинарном подходе к лечению приобретенных иммунодефицитов становится возможным получение позитивных клинических эффектов иммуномодулирующей терапии у иммунокомпрометированных пациентов: улучшается общее состояние пациента, быстрее происходит эффективная элиминация возбудителя инфекции, уменьшается выраженность и тяжесть клинических проявлений болезни в остром периоде, сокращаются сроки выздоровления, происходит преодоление резистентности к лекарственным препаратам, наступает ускоренная клинико-иммунологическая ремиссия, имеет место предотвращение рецидивов инфекции, при хронической инфекции наблюдается существенное увеличение продолжительности ремиссии, а также увеличивается длительность клинически благополучного периода между обострениями рецидивирующей ин-

фекции, регрессирует синдром хронической усталости и мягких когнитивных расстройств [15].

#### **Адаптивная клиническая иммунология — новое перспективное научное направление**

На основе разработанных нами ранее «интеграционных программ коррекции — реабилитации иммунной системы» создано научное направление «адаптивная медицинская иммунология». Целью адаптивной медицинской иммунологии является изучение особенностей нарушений функционирования иммунной системы иммунокомпрометированных пациентов при остром или хроническом воздействии негативных внутренних и внешних, стрессорных, инфекционных и других, в том числе урбанистических, факторов, на фоне которых возникают различные приобретенные иммунодефициты и связанные с ними иммунозависимые заболевания, а также создание новых интеграционных программ, направленных на восстановление НИЭК. Такой подход, с нашей точки зрения, должен способствовать улучшению здоровья и качества жизни иммунокомпрометированных пациентов с различными иммунозависимыми заболеваниями, в первую очередь, с нетипично протекающими инфекционно-воспалительными, в том числе нейроиммуновоспалительными процессами, эндокринопатиями и с приобретенным иммунодефицитом. Для реализации указанной цели была необходима разработка научно-обоснованного междисциплинарного подхода к созданию алгоритма комплексной диагностики иммунных, неврологических и эндокринных расстройств и, на этой основе, создание новых интеграционных терапевтических приемов, направленных на одновременное восстановление нормального взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем НИЭК, а также на реставрацию адаптационных возможностей иммунной системы с постепенной последовательной нормализацией функционирования мукозального и системного иммунитета, нервной и эндокринной систем, на фоне активной элиминации причинно-значимых инфекционных патогенов и параллельного восстановления нарушенного микробиоценоза слизистых и кожи.

Большое значение при этом имеет корректное проведение адаптивной интеграционной медикаментозной коррекции иммунной системы, которая должна носить дифференцированный характер при различных иммунозависимых заболеваниях и зависит от вида и глубины нарушений иммунной системы количественного и качественного характера. Необходимым условием проведения адаптивной интеграционной медикаментозной коррекции иммунной системы является проведение таргетной моно- или ком-

бинированной иммуномодулирующей терапии, действие которой направлено на восстановление адекватного ответа иммунной системы на имеющийся нетипично протекающий острый или хронический инфекционно-воспалительный процесс, а также параллельное терапевтическое нивелирование нарушений нервной и эндокринной систем, входящих в нейроиммуноэндокринный комплекс. Восстановление физиологического баланса во взаимодействиях иммунной, нервной и эндокринной систем должно способствовать формированию позитивной клинической эффективности и выходу пациентов в длительную клиническую ремиссию, значительному улучшению их качества жизни и профилактике возникновения новых инфекционных эпизодов.

## **Заключение**

Мы полагаем, что реалии сегодняшних дней создают предпосылки для создания нового перспективного научного направления: Адаптивная медицинская иммунология.

Мировым научным и врачебным сообществом в International Classification of Diseases — ICD-11 (Международной классификации болезней — МКБ-11) в рубрике 04 зарегистрированы Болезни иммунной системы, среди которых, наряду с первичными иммунодефицитами, появились подробно классифицированные приобретенные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания и аутовоспалительные синдромы, аллергические реакции и т. д.

Отечественными и зарубежными исследователями продемонстрирована необходимость создания новых комплексных подходов к лечению приобретенных иммунодефицитов, ассоциированных не только с нетипично протекающими инфекционно-воспалительными заболеваниями вирусной, бактериальной и грибковой этиологии у иммунокомпрометированных пациентов, но и у иммунокомпрометированных пациентов с нейроиммуноэндокринными нарушениями, возникающими на фоне атипично протекающих активных герпес-вирусных инфекций (ВПГ1, ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ), вызывающих нейроиммуновоспаление, которое манифестирует синдромом хронической усталости/миалгическим миелозн-цефалитом.

Ранее нами разработаны, внедрены и опубликованы интеграционные программы реабилитации иммунной системы [3, 4, 5, 6, 7, 8, 14], направленные на ее коррекцию при приобретенных иммунодефицитах с различными нетипично протекающими инфекционно-воспалительными заболеваниями. Эти интеграционные программы хорошо зарекомендовали себя при повторных/рекуррентных ОРВИ и хронических

рецидивирующих герпес-вирусных инфекциях у детей и взрослых, при рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин детородного возраста, при атипичных хронических активных герпес-вирусных инфекциях (ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ), ассоциированных с нейроиммуновоспалением, манифестирующим синдромом хронической усталости и миалгическим миелозэнцефалитом [3, 4, 7]. Полученная в результате проведенных исследований позитивная клинико-иммунологическая эффективность после применения Интеграционных программ коррекции-реабилитации иммунной системы у иммунокомпрометированных пациентов с нетипично протекающими инфекционно-воспалительными заболеваниями на фоне приобретенных иммунодефицитов демонстрирует обнадеживающие результаты.

Адаптивная медицинская иммунология предполагает разработку нового междисциплинарного подхода к лечению пациентов с приобретенными иммунодефицитами и различными

нейроиммуноэндокринными нарушениями. Для достижения поставленной цели необходимо создание четкого алгоритма комплексной диагностики иммунных, неврологических и эндокринных нарушений/расстройств и, на этой основе, — разработка новых интеграционных иммунотерапевтических и разнообразных лечебных приемов, направленных на одновременное восстановление нормального функционирования иммунной, нервной и эндокринной систем при различных иммунозависимых заболеваниях, ассоциированных с эндокринопатиями и с нейроиммуновоспалительными процессами у иммунокомпрометированных пациентов.

Остается еще очень много нерешенных проблем в вопросах лечения сложных иммунокомпрометированных пациентов, и эти проблемы требуют своего незамедлительного решения. Предлагаем, что создание такого научного направления, как адаптивная медицинская иммунология, поможет в решении этих трудных междисциплинарных проблем.

## Список литературы / References

1. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшкоева Р.М., Тагизаде Т.Г., Таранушенко Т.Е. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисе // Детские инфекции, 2007. № 2. С.49-52. [Namazova L.S., Botvinyeva V.V., Torshkhoeva R.M., Tagi-zade T.G., Taranushenko T.E. Treatment and prevention of acute respiratory diseases caused by infections in frequently ailing infants/children residing in megapolises. *Detskie infektsii = Children Infections*, 2007, no. 2, pp. 49-52. (In Russ.)]
2. Нестерова И.В. Глава 4. Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции // Иммуноterapia в практике ЛОР-врача и терапевта / Под ред. А.С. Симбирцева, Г.В. Лавреновой. СПб.: Диалог, 2022. С. 116-177. [Nesterova I.V. Chapter 4. Secondary immunodeficiency and methods of their correction. *Immunotherapy in the practice of ENT doctor and therapist*. Ed. Simbirtsev A.S., Lavrenova G.V.]. St. Petersburg: Dialog, 2022, pp. 116-177.
3. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Пиктурно С.Н., Крутова В.А., Малиновская В.В. Позитивная эффективность интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта // Эффективная фармакотерапия, 2022. Т. 18, № 12. С. 20-27. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Pikturno S.N., Krutova V.A., Malinovskaya V.V. Positive effectiveness of the integration program of pre-gravidar rehabilitation of the immune system of women with infectious and inflammatory diseases of the genital tract. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, Vol. 18, no. 12, pp. 20-27. (In Russ.)]
4. 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 фармакотерапия, 2022. Т. 18, № 44. С. 8-17. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G. A., Lomtadidze L.V., Pikturno S.N., Krutova V.A., Malinovskaya V.V. 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 = Effective Pharmacotherapy*, 2022, Vol. 18, no. 44, pp. 8-17. (In Russ.)]
5. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В. Тактика реабилитации иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями: дифференцированные подходы к проведению интерфероно- и иммунотерапии // Фарматека, 2016. № 20. С. 15-23. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Shinkareva O.N., Malinovskaya V.V. Tactics of rehabilitation of immunocompromised children with recurrent respiratory infections: differentiated approaches to interferono- and immunotherapy. *Farmateka = Pharmateca*, 2016, no. 20, pp. 12-15. (In Russ.)]
6. Нестерова И.В., Митропанова М.Н., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Дифференцированная иммунотерапия в интеграционной программе реабилитации иммунокомпрометированных детей с врожденными расщелинами губы и нёба // Вопросы практической педиатрии, 2020. Т. 15,

№ 6. С. 7-17. [Nesterova I.V., Mitropanova M.N., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V. Differentiated immunotherapy in the integration program for the rehabilitation of immunocompromised children with congenital cleft lip and palate. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*, 2020, Vol. 15, no. 6, pp. 7-17. (In Russ.)]

7. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Глава 9. Дифференцированная интерфероно- и иммунотерапия в интеграционной программе коррекции иммунной системы при атипичных хронических герпес-вирусных инфекциях // Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта / Под ред. А.С. Симбирцева, Г.В. Лавреновой. СПб.: Диалог, 2022. С. 299-329. [Nesterova I.V., Khalturina E.O. Chapter 9. Differentiated interferon- and immunotherapy in the integration program of correction of the immune system in atypical chronic active herpes-viral infections. *Immunotherapy in the practice of ENT doctor and therapist*. Ed. Simbirtsev A.S., Lavrenova G.V.]. St. Petersburg: Dialog, 2022, pp. 299-329.

8. Нестерова И.В., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Клинико-иммунологическая эффективность интеграционной программы реабилитации иммунной системы у пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной коинфекцией до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде // Эффективная фармакотерапия, 2022. Т. 18, № 37. С. 30-41. [Nesterova I.V., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V. Clinical and immunological effectiveness of integration program of the immune system rehabilitation in patients with atypical chronic active herpes virus coinfection before and during covid-19, as well as in the post-covid period. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, Vol. 18, no. 37, pp. 30-41. (In Russ.)] doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-37-30-41.

9. Татаурщикова Н.С., Дегтярева Е.А., Краснов В.В., Романцов М.Г. Иммунокомпрометированный больной. СПб.: Тактик-Студио, 2009. 48 с. [Tataurschikova N.S., Degtyareva E.A., Krasnov V.V., Romantsov M.G. *Immunocompromised patient*]. St. Petersburg: Tactic-Studio, 2009. 48 p.

10. Татаурщикова Н.С. Острое респираторное заболевание у больного аллергией, ключевые участники проблемы: как быть и что делать // Фарматека, 2016. № 18 (331). С. 23-29. [Tataurschikova N.S. Acute respiratory infection in allergic patient, key participants of problem: what's to be done and what to do. *Farmateka = Pharmateca*, 2016, no. 18 (331), pp. 23-29. (In Russ.)]

11. Татаурщикова Н.С. Часто и длительно болеющий ребенок: в фокусе персонализированная иммунотерапия // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum, 2018. № 4. С. 42-47. [Tataurschikova N.S. A frequently and long-term ill child: personalized immunotherapy. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Pediatrics is in Focus. Appendix to the Journal Consilium Medicum*, 2018, no. 4, pp. 42-47. (In Russ.)]

12. Филиппова О.Е., Щеголева Л.С., Шашкова Е.Ю., Добродеева Л.К. Иммунологическая реактивность у жителей мегаполиса // Экология человека, 2021. № 1. С. 11-16. [Philippova O.E., Shchegoleva L.S., Shashkova E.Yu., Dobrodeeva L.K. Immunological reactivity in megapolis residents. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*, 2021, no. 7, pp. 11-16. (In Russ.)]

13. Esposito S., Jones M.H., Feleszko W., Martell J.A.O., Falup-Pecurariu O., Geppe N., Martinón-Torres F., Shen K.L., Roth M., Principi N. Prevention of new respiratory episodes in children with recurrent respiratory infections: an expert consensus statement. *Microorganisms*, 2020, Vol. 8, no. 11, 1810. doi: 10.3390/microorganisms8111810.

14. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V. Unfavorable impact of the urbanization on the immune antiviral protection in children: the relationship with recurrent respiratory infections. *Springer Geography*, 2021, pp. 171-184.

15. Tataurschikova N.S., Berezghansky P.V. Some features of the key phenotypes of allergic rhinitis among children in a metropolis. *Advanced Technologies for Sustainable Development of Urban Green Infrastructure. Proceedings of Smart and Sustainable Cities 2020. Cham*, 2021, pp. 202-208.

---

**Авторы:**

**Нестерова И.В.** — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Татаурщикова Н.С.** — д.м.н., заведующая кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

---

**Authors:**

**Nesterova I.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Tataurschikova N.S.**, PhD, MD (Medicine), Head, Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 27.09.2023  
Принята к печати 28.09.2023

---

Received 27.09.2023  
Accepted 28.09.2023