

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО  
ЗДОРОВЬЯ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Министерство здравоохранения  
преседатель научно-технического  
совета: \_\_\_\_\_ Ш.К. Атаджанов  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.**

**БОРЕЦКАЯ АЛИСА СЕРГЕЕВНА**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ  
КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ  
СОСТОЯНИЙ.**

**(Монография)**

**Фергана-2026**

**Борецкая Алиса Сергеевна.**  
**Иммунологические аспекты**  
**фитотерапевтической коррекции**  
**вторичных иммунодефицитных**  
**состояний.**  
**Монография. Фергана. 159 с.**

**УДК 616-056.3:616-097**

Вторичные иммунодефицитные состояния представляют собой приобретенные нарушения иммунной реактивности, возникающие под влиянием факторов, не относящихся к врожденным дефектам иммунной системы. Их этиология многообразна и включает инфекции, злокачественные новообразования, сахарный диабет, белково-энергетическую недостаточность, заболевания почек и печени, белоктеряющие состояния, спленэктомию, а также лекарственную и лучевую иммуносупрессию.

Иммунологическая логика фитотерапевтической коррекции вторичных иммунодефицитов основана на том, что растительные препараты могут воздействовать не на один изолированный маркер, а на систему клеточных и гуморальных взаимодействий, определяющих устойчивость организма к инфекции и выраженность воспалительного ответа. Однако именно здесь требуется методологическая сдержанность.

**Рецензенты:**

**Расулов Ф.Х.**

Ферганский медицинский институт  
бщественного здоровья,  
Заведующий кафедрой микробиологии,  
вирусологии и иммунологии, к.м.н., доцент.

**Абдумуталова Э.С.**

Главный врач Ферганского областного центра по  
борьбе со СПИДом, PhD.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Список сокращений .....</b>	<b>4</b>
<b>Введение.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА I ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ</b>	
<b>1.1</b> Современные представления о вторичных иммунодефицитных состояниях: сущность, классификация и причины развитияю .....	<b>8</b>
<b>1.2</b> Иммунопатогенетические механизмы формирования вторичных иммунодефицитов .....	<b>19</b>
<b>1.3</b> Клинико-иммунологическая характеристика вторичных иммунодефицитных состояний.....	<b>31</b>
<b>Выводы по главе.....</b>	<b>41</b>
<b>ГЛАВА II ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФИТОТЕРАПИИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ</b>	
<b>2.1</b> Фитотерапия как направление комплексной коррекции иммунных нарушений: принципы, возможности и ограничения.....	<b>49</b>
<b>2.2</b> Иммуномодулирующие свойства лекарственных растений и их биологически активных соединений .....	<b>60</b>
<b>2.3</b> Механизмы воздействия фитопрепаратов на врожденный и адаптивный иммунитет .....	<b>71</b>
<b>Выводы по главе.....</b>	<b>76</b>
<b>ГЛАВА III ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ</b>	
<b>3.1</b> Применение лекарственных растений при вторичных иммунодефицитах инфекционного, соматического и стресс-индуцированного генеза .....	<b>81</b>
<b>3.2</b> Иммунологическая оценка эффективности фитотерапевтических средств при вторичных иммунодефицитных состояниях .....	<b>96</b>
<b>3.3</b> Безопасность, переносимость и принципы рационального назначения фитопрепаратов в иммунокоррекции .....	<b>109</b>
<b>Выводы по главе.....</b>	<b>118</b>
<b>ГЛАВА IV ПЕРСПЕКТИВЫ И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ</b>	
<b>4.1</b> Интеграция фитотерапии в современные стратегии профилактики и комплексного лечения вторичных иммунодефицитов .....	<b>125</b>
<b>4.2</b> Персонализированный подход к фитотерапевтической коррекции иммунных нарушений .....	<b>135</b>
<b>Заключение.....</b>	<b>147</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>154</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>156</b>

## Список сокращения

АГ	–	Антиген
АТ	–	Антитело
АДФ	–	Аденозиндифосфат
6-АПК	–	6-аминопенициллиновая кислота
АТФ	–	Аденозинтрифосфат
АЛТ	–	Alanine Aminotransferase – аланинаминотрансфераза
АСТ	–	Aspartate Aminotransferase – аспаргатаминотрансфераза
МПБ	–	Мясо-пептонный бульон
РНГА	–	Реакция непрямой гемагглютинации
ДНК	–	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	–	Интерлейкин
ИФ	–	Интерферон
ИФА	–	Иммуноферментный анализ
РИФ	–	Реакция иммунофлуоресценции
IgA	–	Иммуноглобулин А
IgD	–	Иммуноглобулин Д
IgE	–	Иммуноглобулин Е
IgG	–	Иммуноглобулин G
IgM	–	Иммуноглобулин М
ИПВ	–	Inactivated Poliovirus Vaccine – инактивированная полиомиелитная вакцина.
CD4	–	Cluster of Differentiation 4 – CD4-рецепторные хелперные Т-лимфоциты
CD8	–	Cluster of Differentiation 8 – CD8 цитотоксические Т-лимфоциты
ЦМВ	–	Цитомегаловирус
РСК	–	Реакция связывания комплемента
HPV	–	Human Papillomavirus – вирус папилломы человека
ЛПС	–	Липополисахарид
ЦНС	–	Центральная нервная система
НК	–	Natural Killer – естественные клетки-киллеры
РН	–	Реакция нейтрализации
ОПВ	–	Oral Poliovirus Vaccine – трёхвалентная полиомиелитная вакцина для перорального применения
ПЦР	–	Полимеразная цепная реакция
РП	–	Реакция преципитации
РА	–	Реакция агглютинации
РНК	–	Рибонуклеиновая кислота

## ВВЕДЕНИЕ

Иммунологическая логика фитотерапевтической коррекции вторичных иммунодефицитов основана на том, что растительные препараты могут воздействовать не на один изолированный маркер, а на систему клеточных и гуморальных взаимодействий, определяющих устойчивость организма к инфекции и выраженность воспалительного ответа. Однако именно здесь требуется методологическая сдержанность. Современные данные подчеркивают, что иммунная система представляет собой сложную сеть органов, тканей и клеток, а потому не существует одного простого лабораторного показателя, по которому можно было бы судить о ее «усилении» или «ослаблении». Влияние ботанических препаратов на иммунитет следует оценивать не по рекламной формуле «повышает иммунитет», а по совокупности клинических и иммунологических признаков: частоте инфекций, тяжести эпизодов, функциональному состоянию фагоцитов, лимфоцитарным субпопуляциям, цитокиновому профилю и способности пациента адекватно отвечать на стандартную терапию. Поэтому фитотерапия в иммунологии оправдана только как часть доказательно выстроенной, фенотип-ориентированной коррекции, а не как универсальная альтернатива базисному лечению.

С позиций иммунопатогенеза особый интерес представляют эффекты фитопрепаратов на врожденный иммунитет. Наиболее устойчиво подтверждаются их способности модулировать активность макрофагов, дендритных клеток, НК-клеток и провоспалительных сигнальных путей. Современные обзоры указывают, что биоактивные растительные компоненты, включая полисахариды, флавоноиды, терпеноиды, фенольные кислоты и алкамиды, способны влиять на ключевые каскады NF-κB, MAPK и JAK/STAT, определяющие продукцию цитокинов, презентацию антигена и силу воспалительного ответа. Это делает фитопрепараты потенциально значимыми именно в тех ситуациях, когда вторичный иммунодефицит сочетается не с полной утратой иммунного ответа, а с его качественной дезорганизацией: ослаблением фагоцитоза, нарушением кооперации врожденных клеток, недостаточной антигенпрезентацией или, напротив, с патологически затяжным воспалением, не обеспечивающим эффективной защиты. Иными словами, фитотерапевтическая коррекция имеет наибольший смысл там, где требуется не грубая стимуляция, а более тонкая иммунорегуляция.

На молекулярном уровне особенно показательны данные по растительным полисахаридам, прежде всего астрагаловым. Согласно

современным обзорам, полисахариды *Astragalus* мембранно и сигнально связаны с TLR4-зависимым распознаванием, усиливают экспрессию TLR4 на макрофагах и дендритных клетках, запускают MyD88-зависимые каскады, активируют NF-κB, AP-1 и MAPK и тем самым изменяют продукцию TNF-α, IL-1β, IL-6 и оксида азота. Иммунологически это означает, что часть фитопрепаратов способна влиять на базовые механизмы врожденного ответа, то есть на ту фазу защиты, которая особенно важна при склонности к рецидивирующим инфекциям и при иммунной слабости, сопровождающей соматические и онкологические заболевания. Вместе с тем подобная активация не должна трактоваться как автоматическое показание к применению: при выраженном системном воспалении, аутоиммунной активности или на фоне иммуносупрессии значение такого сигнала может быть клинически неоднозначным. Следовательно, даже перспективные иммунобиологические механизмы требуют привязки к конкретному клиническому контексту.

Не менее важны эффекты фитопрепаратов на адаптивный иммунитет. Растительные иммуномодуляторы способны влиять на функциональное состояние Т- и В-лимфоцитов, на цитокиновую кооперацию между Т-хелперами и антигенпрезентирующими клетками, а также на баланс между эффекторными и регуляторными популяциями. В обзорных работах подчеркивается, что такие препараты могут косвенно усиливать CD8-зависимую цитотоксичность через улучшение дендритноклеточной презентации, поддерживать В-клеточный ответ и синтез иммуноглобулинов, а также модифицировать дифференцировку Th1-, Th2- и регуляторных субпопуляций. Для вторичных иммунодефицитов это особенно значимо, поскольку в их основе часто лежит не тотальный дефект, а несбалансированность адаптивного ответа: недостаточная антимикробная реактивность может сочетаться с избыточной продукцией отдельных воспалительных медиаторов или с неполноценным формированием иммунологической памяти. Фитотерапевтическая коррекция в этом случае должна быть направлена на восстановление функциональной согласованности адаптивного иммунитета, а не на бессистемное усиление лимфопролиферации.

В клиническом отношении наиболее оправдано рассматривать фитотерапию как адъювант при трех основных вариантах вторичного иммунодефицита: инфекционном, соматическом и стресс-индуцированном. При инфекционно-обусловленных формах, особенно при склонности к повторным респираторным инфекциям, интерес вызывают стандартизованные препараты эхинацеи и женьшеня. По данным NIH Office

of Dietary Supplements, эхинацея может несколько снижать риск инфекций верхних дыхательных путей, вероятно за счет стимуляции моноцитов и НК-клеток, а также модуляции воспалительных цитокинов; при этом она не демонстрирует убедительного сокращения продолжительности заболевания и не должна рассматриваться как эквивалент этиотропной терапии. Для женьшеня сообщается о потенциальной стимуляции В-лимфоцитарной пролиферации и продукции интерлейкинов и интерферона- $\gamma$ , а клинические исследования допускают умеренное снижение риска острых респираторных инфекций, хотя клиническая значимость этих эффектов у людей остается ограниченно определенной. Таким образом, при инфекционном варианте вторичного иммунодефицита фитопрепараты могут быть полезны прежде всего как средства профилактической или восстановительной поддержки, но не как замена антибактериальному, противовирусному или заместительному лечению.

При соматическом генезе вторичных иммунодефицитов — у пациентов с сахарным диабетом, хроническими болезнями внутренних органов, онкологическими заболеваниями и белоктеряющими состояниями — фитотерапевтическая коррекция должна оцениваться еще более дифференцированно. В этих ситуациях иммунная дисфункция обычно включает не только повышение инфекционной уязвимости, но и хроническое стерильное воспаление, метаболический стресс, нарушение фагоцитоза и истощение клеточной кооперации. Поэтому иммунологически перспективны те фитопрепараты, которые сочетают умеренное стимулирующее действие с противовоспалительной и цитопротективной активностью. Наиболее разработанным примером здесь остаются астрагаловые полисахариды, для которых описаны многоцелевые эффекты на макрофаги, дендритные клетки и сигнальные пути врожденного иммунитета. Но даже в этом случае речь идет о патогенетически обоснованном дополнении к основной терапии, а не о самостоятельной коррекции иммунодефицита. У больных с соматической коморбидностью особенно важен контроль лекарственных взаимодействий и оценка того, не усиливает ли фитопрепарат уже существующий дисбаланс иммунного ответа.

## ГЛАВА I.

### ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

#### 1.1. Современные представления о вторичных иммунодефицитных состояниях: сущность, классификация и причины развития.

Вторичные иммунодефицитные состояния в современной иммунологии рассматриваются как приобретённые нарушения иммунной системы, возникающие у исходно иммунокомпетентного человека под влиянием внешних или внутренних, но не врождённых факторов. В отличие от врождённых ошибок иммунитета, обусловленных наследственными дефектами, вторичные иммунодефициты формируются в течение жизни и могут быть транзиторными, обратимыми, длительно персистирующими или необратимыми. Их клиническая значимость определяется не только повышенной восприимчивостью к инфекциям, но и нарушением противоопухолевого надзора, изменением эффективности вакцинации, склонностью к затяжному воспалению, более тяжёлым течением основного заболевания и ухудшением прогноза. Важным является и то, что во взрослой популяции именно вторичные формы составляют преобладающую долю иммунодефицитов, хотя на практике они по-прежнему нередко распознаются поздно.

Современный подход к данной проблеме уже не ограничивается представлением о вторичном иммунодефиците как о простом «снижении иммунитета». Речь идёт о сложном спектре количественных и функциональных нарушений врождённого и адаптивного иммунного ответа, включая изменения барьерных механизмов, гуморального звена, клеточного иммунитета, системы фагоцитов, комплемента и иммунной регуляции. Одни состояния преимущественно поражают продукцию иммуноглобулинов, другие — Т-клеточное звено, третьи создают комбинированную дисфункцию, в которой одновременно страдают несколько уровней иммунной защиты. Именно поэтому вторичные иммунодефициты отличаются исключительной клинической гетерогенностью и требуют не формального, а патогенетически ориентированного анализа.

Актуальность темы возрастает в связи с изменением самой структуры современной патологии. Расширение спектра иммуносупрессивной терапии, широкое применение генно-инженерных биологических препаратов, В-клеточно-таргетных агентов, клеточных технологий, увеличение числа пациентов с онкогематологическими заболеваниями, трансплантацией,

хроническими воспалительными процессами, тяжёлой нутритивной недостаточностью и старением населения приводит к росту числа приобретённых иммунных нарушений. Наиболее часто в клинике обсуждается вторичная гипогаммаглобулинемия как один из ведущих фенотипов иммунной недостаточности, однако она представляет лишь часть значительно более широкой проблемы, включающей также клеточную, смешанную и врождённо-эффекторную дисфункцию. Для монографического осмысления вторичных иммунодефицитных состояний принципиально важно рассматривать их не как перечень разрозненных синдромов, а как единый класс нарушений, объединённых общим следствием — снижением эффективности иммунной защиты на фоне приобретённых повреждающих факторов. В этом контексте особое значение приобретают три аспекта: сущность этих состояний, то есть их иммунобиологическая природа; классификация, позволяющая упорядочить чрезвычайно неоднородный клинический материал; и причины развития, отражающие современные изменения в клинической практике, фармакотерапии и эпидемиологии хронических заболеваний.

**Сущность вторичных иммунодефицитных состояний**ж Сущность вторичного иммунодефицита заключается в том, что иммунная система, не имея исходного моногенного дефекта, утрачивает способность адекватно поддерживать антиинфекционную, противоопухолевую и регуляторную функцию под влиянием приобретённых воздействий. Эти воздействия могут быть связаны с заболеванием, медикаментозной нагрузкой, потерей белка, инфекционным агентом, возрастом, дефицитом питания или сочетанием нескольких факторов сразу. Современные обзоры подчёркивают, что вторичные иммунодефициты способны затрагивать как врождённый, так и адаптивный иммунитет, а также несколько звеньев одновременно, что и объясняет разнообразие клинических проявлений — от рецидивирующих бактериальных синопульмональных инфекций до тяжёлых вирусных, грибковых и оппортунистических заболеваний.

В патогенетическом отношении вторичный иммунодефицит не равнозначен простой редукции количества иммунных клеток или иммуноглобулинов. Во многих случаях основное значение имеют функциональные дефекты: нарушение взаимодействия антигенпредставляющих клеток и лимфоцитов, снижение пролиферативного ответа, истощение иммунного пула, дефект образования иммунологической памяти, ослабление фагоцитоза, дисрегуляция цитокиновых сетей и изменение мукозального иммунитета. Поэтому пациент может иметь относительно умеренные лабораторные отклонения и одновременно тяжёлые

инфекционные осложнения либо, наоборот, выраженное снижение IgG без немедленной клинической симптоматики. Это требует рассматривать вторичный иммунодефицит как динамическое состояние, а не статичную лабораторную категорию. Особое место в современном понимании проблемы занимает концепция вторичной гипогаммаглобулинемии. Она представляет собой количественный фенотип, при котором снижаются уровни сывороточных иммуноглобулинов, прежде всего IgG, вследствие уменьшения их продукции, повышенной потери, ускоренного катаболизма либо сочетания этих механизмов. Однако даже при сходном уровне IgG клиническое значение может существенно различаться, поскольку реальный инфекционный риск определяется не только абсолютной концентрацией антител, но и сохранностью специфического ответа на вакцины, состоянием В-клеточной памяти, сопутствующей лимфопенией, характером основного заболевания и проводимой терапией. По этой причине вторичный гуморальный иммунодефицит не может оцениваться исключительно по одному биохимическому показателю.

Следует подчеркнуть, что вторичный иммунодефицит нередко сочетается с иммунной дисрегуляцией. Это особенно заметно у пациентов с хроническими воспалительными, аутоиммунными и онкогематологическими заболеваниями, где инфекционная уязвимость сосуществует с аутоиммунными феноменами, цитопениями, паранеопластическими процессами или хронической тканевой воспалительной активацией. Тем самым вторичный иммунодефицит в современной иммунологии понимается шире, чем просто склонность к инфекциям: он отражает качественно изменённую архитектуру иммунного ответа, утратившего баланс между защитой, толерантностью и контролем пролиферации.

**Классификация вторичных иммунодефицитных состояний**  
Классификация вторичных иммунодефицитных состояний может строиться по нескольким принципам, и именно многоосевая классификация наиболее адекватна современной клинике. Наиболее фундаментальным остаётся деление по поражённому звену иммунитета. С этой позиции выделяют вторичные нарушения гуморального иммунитета, клеточного иммунитета, комбинированные формы, а также состояния с преимущественным дефектом фагоцитов, врождённого иммунитета или комплемента. Хотя такая схема исторически восходит к общей иммунопатологии, она сохраняет практическое значение, поскольку тип иммунного дефекта во многом определяет спектр ожидаемых инфекций и направление лабораторной диагностики.

Вторичные гуморальные иммунодефициты являются наиболее частым вариантом и характеризуются количественными или функциональными нарушениями антителообразования. Они типичны для В-клеточно-таргетной терапии, онкогематологических заболеваний, белковых потерь, некоторых аутоиммунных состояний и посттрансплантационного периода. Клинически они проявляются преимущественно рецидивирующими бактериальными инфекциями дыхательных путей, синусов, среднего уха, иногда бронхоэктазами и сниженной эффективностью вакцинации. Современные публикации подчёркивают, что именно вторичные антительные дефициты в последние годы стали наиболее обсуждаемым вариантом SID, что связано с широчайшим использованием анти-CD20-терапии, CAR-T-клеточных технологий и лечением лимфопролиферативных заболеваний. Вторичные клеточные иммунодефициты формируются при поражении Т-клеточного звена и особенно клинически значимы, поскольку повышают риск вирусных, грибковых и оппортунистических инфекций. Классическим примером является ВИЧ-инфекция, при которой прогрессирующее снижение CD4+ Т-лимфоцитов приводит к развитию приобретённого иммунодефицитного синдрома. В клинической практике к этому же классу относятся состояния после длительной системной глюкокортикоидной терапии, отдельных цитостатиков, тяжёлых хронических воспалительных болезней и некоторых вариантов посттрансплантационной иммуносупрессии. Именно при клеточном дефекте чаще возникает несоответствие между, казалось бы, умеренными общими лабораторными изменениями и крайне тяжёлым течением инфекции.

Комбинированные вторичные иммунодефициты особенно характерны для состояний, при которых одновременно страдают и гуморальные, и клеточные механизмы защиты. Это наблюдается при тяжёлой белково-энергетической недостаточности, хронической болезни почек с уремией и протеинурией, при ряде онкогематологических заболеваний, а также у пациентов, получающих интенсивные многокомпонентные иммуносупрессивные схемы. В этих случаях инфекционный фенотип нередко оказывается смешанным: рецидивирующие бактериальные инфекции сочетаются с вирусной реактивацией, кандидозом, тяжёлым течением обычных респираторных заболеваний и сниженной поствакцинальной защитой. С клинической точки зрения полезна и классификация по длительности и обратимости процесса. Часть вторичных иммунодефицитов носит транзиторный характер, как, например, некоторые формы лекарственно-индуцированной гипогаммаглобулинемии или постинфекционного иммунного истощения. Другие сохраняются длительно

и могут существовать годами после прекращения причинного воздействия, что описано, в частности, для ритуксимаб-ассоциированных нарушений и состояний после CAR-T-терапии. Наконец, имеются практически необратимые формы, где вторичный иммунодефицит становится составной частью хронической болезни, например при далеко зашедшей ВИЧ-инфекции, тяжёлой онкогематологической патологии или выраженном старческом иммунном ремоделировании.

Ещё один важный принцип классификации — этиологический. В рамках этого подхода выделяют инфекционно-обусловленные, лекарственно-индуцированные, неопластические, метаболические и нутритивные, связанные с потерей белка, возраст-ассоциированные, аутоиммунно-ассоциированные и посттрансплантационные формы вторичных иммунодефицитов. Такая систематизация особенно удобна для практического врача, поскольку сразу ориентирует не только на распознавание иммунодефицита, но и на поиск его причины, без устранения которой полноценная коррекция иммунного дефекта часто невозможна.

#### **Причины развития вторичных иммунодефицитных состояний**

Среди причин вторичных иммунодефицитов одно из центральных мест занимают лекарственные воздействия. Именно ятрогенная иммунная недостаточность в последние десятилетия стала, по существу, новой крупной клинической реальностью. Иммуносупрессанты, цитостатики, системные глюкокортикоиды, биологические препараты, В-клеточно-таргетные агенты и клеточные технологии нарушают иммунный ответ по различным механизмам: истощают лимфоцитарный пул, подавляют пролиферацию, препятствуют созреванию иммунных клеток, вызывают лимфопению, снижают синтез иммуноглобулинов или разрушают популяции В-клеток памяти. Современные обзоры подчёркивают, что медикаменты относятся к числу наиболее частых причин вторичного иммунодефицита у взрослых, а их совместное применение способно формировать суммарный, кумулятивный эффект.

Глюкокортикоид-индуцированный иммунодефицит представляет собой один из наиболее типичных и клинически значимых вариантов. Кортикостероиды оказывают широкое влияние на транскрипцию генов, индуцируют анергию и апоптоз лимфоцитов, при длительном и/или высокодозном применении приводят к CD4-лимфопении и вторичной гипогаммаглобулинемии. Показано, что даже относительно короткие курсы системных стероидов могут сопровождаться транзиторным снижением сывороточного IgG, сохраняющимся в течение нескольких недель после их отмены. При этом инфекционная уязвимость на фоне кортикостероидов

определяется не только антительным дефицитом, но прежде всего нарушением клеточного иммунитета, поэтому спектр осложнений включает бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Особое место занимает вторичный иммунодефицит, связанный с В-клеточно-таргетной терапией, прежде всего с ритуксимабом и родственными препаратами. Анти-CD20-терапия приводит к истощению популяции В-лимфоцитов, способна вызывать или углублять гипогаммаглобулинемию и в ряде случаев повышает риск инфекций на длительный срок. Современные источники подчёркивают, что снижение иммуноглобулинов может сохраняться годами после прекращения лечения, а потому мониторинг уровней Ig до начала терапии и в процессе наблюдения имеет принципиальное значение. Особенно важно помнить, что подобные препараты часто применяются у пациентов с аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями, то есть у лиц, уже находящихся в группе повышенного инфекционного риска.

Новой и чрезвычайно актуальной причиной вторичного иммунодефицита стала CAR-T-клеточная терапия. При CD19-таргетированных вариантах такая терапия сопровождается В-клеточной аплазией и нередко длительной гипогаммаглобулинемией. В публикациях 2024–2025 годов подчёркивается, что гипогаммаглобулинемия после CAR-T нередко встречается у большинства пациентов и ассоциируется с риском тяжёлых инфекций, что требует иммунологического мониторинга и в отдельных случаях заместительной терапии иммуноглобулинами. Это демонстрирует важную тенденцию современной иммунологии: наиболее передовые противоопухолевые технологии, повышая выживаемость, одновременно формируют новые, ранее редкие варианты приобретённой иммунной недостаточности. К числу ведущих нозологических причин вторичных иммунодефицитов относятся онкогематологические заболевания. Особенно хорошо изучены хронический лимфолейкоз и множественная миелома, при которых иммунная недостаточность обусловлена как самой болезнью, так и её лечением. Согласно современному обзору, вторичная гипогаммаглобулинемия выявляется примерно у четверти пациентов с ХЛЛ уже на момент постановки диагноза, а в ходе заболевания развивается до 80% случаев; при этом у больных ХЛЛ и множественной миеломой инфекционный риск возрастает также за счёт нейтропении, дисрегуляции Т-клеток, изменений слизистых барьеров и нарушений комплемента. Поэтому SID при онкогематологической патологии следует рассматривать как многофакторный синдром, а не как единичное снижение IgG.

У пациентов с лимфомами, миеломой и другими В-клеточными неоплазиями иммунодефицит может формироваться ещё и за счёт подавления

нормальной поликлональной продукции иммуноглобулинов опухолевым клоном. В диагностике этого феномена полезны не только количественные иммуноглобулины, но и сывороточный белковый электрофорез, определение свободных лёгких цепей и исследование мочевых белков. Это особенно важно в случаях, когда за внешне «обычной» инфекционной заболеваемостью скрывается подавление нормального антителообразования парапротеинемическим процессом. Именно по этой причине в онкогематологии иммунодефицит нередко становится не сопутствующим, а структурообразующим компонентом основного заболевания. Инфекционные причины вторичных иммунодефицитов в классическом смысле представлены прежде всего ВИЧ-инфекцией. ВИЧ поражает CD4+ Т-лимфоциты и другие клетки, несущие рецептор CD4, формируя прогрессирующий клеточный иммунодефицит и создавая условия для оппортунистических инфекций и реактивации латентных патогенов. Современные источники указывают, что именно падение числа CD4-клеток ниже 200 клеток/мм<sup>3</sup> ассоциируется с глубоким иммунным компромиссом и развитием характерных оппортунистических заболеваний. Важнейшая особенность ВИЧ-индуцированного иммунодефицита состоит в его системности: он нарушает не только антиинфекционную защиту, но и иммунное старение, усиливая феномены иммунсенесценции и хронического воспаления.

Помимо ВИЧ, значимым примером инфекционно-обусловленного вторичного иммунодефицита остаётся корь. Современный обзор отмечает, что вирус кори вызывает не только острую транзиторную лимфопению, но и более длительное истощение В-клеточной памяти и плазматических клеток, в результате чего повышенная восприимчивость к другим инфекциям может сохраняться в течение длительного времени после клинического выздоровления. Этот феномен особенно важен для понимания того, что вторичный иммунодефицит может быть не только следствием хронической болезни или терапии, но и отсроченным последствием перенесённой инфекции, которая «переписывает» иммунологическую память пациента. Нутритивные причины вторичных иммунодефицитов имеют фундаментальное значение и в глобальном масштабе остаются чрезвычайно распространёнными. Современные обзоры подчёркивают, что недостаточность питания поражает все звенья иммунного ответа: макронутриентный дефицит и мальабсорбция ослабляют как врождённый, так и адаптивный иммунитет, тогда как дефициты микронутриентов обладают более специфическим действием. В частности, дефицит цинка ассоциирован с лимфопенией, снижением Th1-цитокинов и нарушением мукозального иммунитета, а дефицит витамина А — с ухудшением барьерной

функции эпителия и уменьшением числа CD4- и CD8-клеток. Следовательно, нутритивная недостаточность должна рассматриваться не как фоновая проблема, а как самостоятельный патогенетический фактор приобретённой иммунной несостоятельности.

К этой же патогенетической группе примыкают состояния потери белка. При протеинурной энтеропатии чрезмерная утрата белка через желудочно-кишечный тракт может приводить к вторичной гипогаммаглобулинемии, лимфопении и повышенному риску инфекций. При нефропатиях и нефротическом синдроме потеря белка с мочой также ведёт к снижению иммуноглобулинов, причём ситуация нередко усугубляется тем, что для лечения основного почечного заболевания используются глюкокортикоиды и В-клеточно-таргетная терапия. При хронической болезни почек иммунодефицит определяется не только протеинурией, но и уремией, негативно влияющей как на врождённое, так и на адаптивное звено иммунитета. Это пример того, как метаболическое заболевание и его лечение одновременно создают двойное иммунодепрессивное давление. Системные аутоиммунные и ревматические заболевания также занимают заметное место среди причин вторичного иммунодефицита. С одной стороны, хроническое иммуновоспаление само по себе нарушает регуляцию иммунного ответа; с другой — основную роль часто играют используемые для лечения препараты, прежде всего глюкокортикоиды, антиметаболиты и В-клеточно-таргетные агенты. Современные рекомендации для пациентов с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями подчеркивают, что вторичная гипогаммаглобулинемия у этой категории пациентов представляет клинически значимую проблему и требует мониторинга уровней IgG и инфекционного риска. Таким образом, аутоиммунная патология и вторичный иммунодефицит не противопоставлены, а нередко сосуществуют в рамках одной и той же клинической траектории.

Трансплантационные состояния образуют особый пласт вторичных иммунодефицитов. После трансплантации органов и гемопоэтических стволовых клеток иммунная недостаточность формируется под влиянием кондиционирующих режимов, длительной фармакологической иммуносупрессии, задержки иммунной реконституции, реакции «трансплантат против хозяина» и её лечения. Современные обзоры отмечают, что после солидной органной трансплантации гипогаммаглобулинемия развивается у значительной доли пациентов, а после трансплантации гемопоэтических клеток восстановление памяти В-клеток может занимать годы, поэтому посттрансплантационные формы иммунодефицита требуют длительного наблюдения. Здесь особенно наглядно проявляется временная

неоднородность SID: иммунная недостаточность может быть глубокой в раннем посттрансплантационном периоде, затем частично уменьшаться, но у части пациентов сохраняется надолго. Возрастные факторы всё чаще рассматриваются как самостоятельный контекст формирования вторичного иммунодефицита. У недоношенных новорождённых снижены отдельные элементы врождённого иммунитета, комплемента, нейтрофильной функции и пассивной антительной защиты; у пожилых лиц формируется иммунсенесценция — прогрессирующее ослабление иммунологической компетентности, затрагивающее как врождённые, так и адаптивные реакции. Согласно современным обзорам, иммунсенесценция обычно становится выраженной после 50 лет и сопровождается ослаблением антиинфекционной защиты, снижением эффективности вакцинации, ростом риска реактивации латентных инфекций и явлениями inflammaging — хронического низкоинтенсивного воспаления. Поэтому возраст сам по себе нельзя трактовать как «норму» без клинического значения; он становится важным модификатором иммунного статуса и иногда самостоятельным патогенетическим компонентом вторичной иммунной недостаточности.

С практической точки зрения важно учитывать и смешанные причины, когда несколько механизмов реализуются одновременно. Типичный пример — пожилой пациент с онкогематологическим заболеванием, белковой недостаточностью, хронической болезнью почек и длительной терапией стероидами или анти-CD20-антителом. В такой ситуации не существует одной доминирующей причины SID; иммунная недостаточность становится суммой нескольких патогенетических слоёв, каждый из которых усиливает другой. Именно поэтому в современной литературе подчёркивается, что вторичные иммунодефициты представляют собой не единичные синдромы, а высокогетерогенную группу состояний с различным естественным течением и прогнозом.

**Клиническое значение и диагностические ориентиры**  
Клиническая картина вторичных иммунодефицитных состояний неоднородна и зависит от того, какое звено иммунитета преимущественно страдает. При гуморальных дефектах преобладают рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей и синусов; при клеточных — вирусные, грибковые, оппортунистические инфекции; при комбинированных формах наблюдается смешанный инфекционный фенотип. Однако современная клиника требует видеть не только инфекции как таковые, но и их особенности: необычную частоту, затяжное течение, слабый ответ на стандартную терапию, множественность локализаций, частые госпитализации, потребность в повторных курсах антибиотиков и снижение

ответа на вакцинацию. Именно такие признаки должны побуждать к целенаправленному иммунологическому поиску.

Начальный этап обследования при подозрении на вторичный иммунодефицит должен быть патогенетически направленным. Современный обзор рекомендует тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование с оценкой возможных причин SID, характеристик инфекций и сопутствующих состояний, включая диабет, уремию и нарушения питания. При подозрении на клеточный или комбинированный дефект показаны общий анализ крови с лейкоформулой и иммунофенотипирование лимфоцитов с подсчётом Т-, В- и НК-клеток. При оценке гуморального звена необходимы количественные уровни IgG, IgA и IgM, а при необходимости — исследование белков сыворотки и мочи, а также оценка ответа на вакцины. Существенно, что уровни иммуноглобулинов следует определять не только после развития инфекций, но и до начала терапии, способной вызвать SID, а также у пациентов из групп высокого риска, например при ХЛЛ, лимфомах и CAR-T-терапии. Диагностическая трудность состоит в том, что лабораторное подтверждение и клиническая значимость не всегда совпадают. Низкий IgG без инфекционного анамнеза и умеренные инфекционные осложнения при ещё нормальных суммарных иммуноглобулинах — оба сценария возможны. Поэтому современный подход основан на сопоставлении количества инфекций, их тяжести, характера возбудителей, данных о вакцинации, сопутствующей терапии и лабораторного профиля. В этом смысле вторичный иммунодефицит — не просто лабораторный диагноз, а клинико-иммунологическая конструкция, требующая взвешенной интерпретации. Именно такой подход позволяет отличить клинически значимую вторичную иммунную недостаточность от случайной лабораторной находки или обратимого транзиторного феномена. Важнейшее практическое следствие раннего распознавания SID состоит в том, что часть осложнений можно предотвратить. Современные рекомендации и обзоры подчёркивают необходимость мониторинга IgG в группах риска, вакцинации до начала иммуносупрессивной терапии, оценки потерь белка, своевременного выявления тяжёлых и рецидивирующих инфекций и, в избранных случаях, рассмотрения заместительной терапии иммуноглобулинами. Особенно это актуально при онкогематологических заболеваниях, В-клеточно-таргетной терапии, CAR-T и посттрансплантационных состояниях. Таким образом, вторичный иммунодефицит нельзя рассматривать как неизбежное фоновое осложнение; во многих случаях это управляемый риск, если он распознан вовремя.

Современные представления о вторичных иммунодефицитных состояниях существенно расширились по сравнению с прежним, упрощённым пониманием «ослабленного иммунитета». Сегодня они рассматриваются как приобретённые, клинически и патогенетически гетерогенные нарушения иммунной системы, формирующиеся под влиянием заболеваний, лекарственной терапии, инфекций, белковых потерь, недостаточности питания, трансплантационных вмешательств и возрастного ремоделирования иммунитета. Их сущность заключается в утрате способности иммунной системы поддерживать полноценную антиинфекционную, регуляторную и противоопухолевую функцию при отсутствии врождённого иммуногенетического дефекта. Классификация вторичных иммунодефицитов должна быть многоуровневой и учитывать как поражённое звено иммунитета, так и этиологию, длительность, обратимость и клиническую значимость состояния.

Наиболее важной особенностью современной клинической ситуации является рост ятрогенных и онкогематологических форм вторичного иммунодефицита, особенно вариантов с вторичной гипогаммаглобулинемией. Одновременно сохраняют своё значение классические причины — ВИЧ-инфекция, недостаточность питания, нефротический синдром, протеинтеряющая энтеропатия, хроническая болезнь почек и иммунное старение. Всё это требует от клинициста и исследователя не фрагментарного, а системного взгляда на проблему. Вторичный иммунодефицит должен оцениваться не как второстепенное осложнение, а как самостоятельный патобиологический синдром, определяющий течение основного заболевания, риск инфекций, ответ на вакцинацию и прогноз пациента. Именно такой подход позволяет говорить о формировании новой клинической иммунологии приобретённых иммунных нарушений, где своевременное распознавание причин и механизмов развития имеет не менее важное значение, чем собственно лечение возникших инфекционных осложнений.

## **1.2. Иммунопатогенетические механизмы формирования вторичных иммунодефицитов.**

Вторичные иммунодефициты представляют собой гетерогенную группу приобретенных нарушений иммунной реактивности, возникающих не вследствие врожденного дефекта иммунной системы, а в результате воздействия инфекционных, опухолевых, метаболических, нутритивных, возрастных, белоктеряющих и ятрогенных факторов. В современной клинической иммунологии данное состояние рассматривается не как простое «ослабление иммунитета», а как сложный синдром глубокой функциональной и структурной перестройки врожденных и адаптивных звеньев иммунного ответа. Именно поэтому вторичный иммунодефицит проявляется не только повышенной восприимчивостью к инфекциям, но и изменением спектра возбудителей, снижением эффективности вакцинации, ростом частоты реактивации латентных инфекций, нарушением противоопухолевого надзора и формированием затяжного, рецидивирующего или атипичного течения воспалительных процессов. Особенно важно, что при вторичных иммунодефицитах количественный дефицит иммунных клеток или иммуноглобулинов далеко не всегда исчерпывает сущность патологического процесса: нередко ведущим становится качественный дефект иммунного ответа, при котором клетки присутствуют, но не способны выполнять свои эффекторные и регуляторные функции в полном объеме.

Иммунопатогенез вторичных иммунодефицитов носит многоуровневый характер. В его основе лежат взаимосвязанные нарушения барьерной защиты, антигенпрезентации, клеточной кооперации, цитокиновой сигнализации, пролиферации и созревания иммунокомпетентных клеток, а также их метаболического обеспечения. Одни причины приводят преимущественно к потере иммунных факторов, например иммуноглобулинов и лимфоцитов, другие — к их функциональному истощению, третьи — к смещению иммунной системы в сторону стойкой супрессии, регулируемого торможения и неэффективного хронического воспаления. При этом практически всегда формируется патогенетический круг: исходный повреждающий фактор нарушает иммунный ответ, а развившийся иммунный дефект, в свою очередь, поддерживает персистенцию инфекции, тканевое повреждение, воспалительную дезорганизацию и дальнейшую иммунную декомпенсацию. Именно такая цикличность объясняет клиническую устойчивость вторичных иммунодефицитов и их склонность к прогрессированию при отсутствии этиотропной и патогенетической коррекции.

Одним из наиболее ранних и принципиально важных механизмов формирования вторичного иммунодефицита является повреждение эпителиальных барьеров и нарушение их иммунорегуляторной функции. Кожа, слизистые дыхательных путей и особенно кишечный барьер являются не только механической преградой, но и иммунологически активной средой, в которой происходит распознавание микробных сигналов, дифференцировка эффекторных и регуляторных клеток, синтез антимикробных пептидов и поддержание толерантности к комменсальной микробиоте. При утрате целостности барьера возрастает транслокация микробных компонентов, включая липополисахарид и другие паттерны, распознаваемые рецепторами врожденного иммунитета. Это ведет к парадоксальному состоянию: системное воспаление нарастает, но его эффекторный потенциал снижается. Иммунная система функционирует в режиме хронической, метаболически затратной и малоэффективной активации, постепенно переходящей в истощение. Особенно хорошо этот механизм изучен при ВИЧ-инфекции, где повреждение кишечной лимфоидной ткани и утрата мукозальных Th17-клеток связаны с усилением микробной транслокации и поддержанием патологической системной иммунной активации. Аналогичные процессы, хотя и с иной степенью выраженности, характерны и для тяжелой мальнутриции, хронической болезни почек, ожирения и белоктеряющих энтеропатий.

Важнейшим патогенетическим звеном является поражение лимфоидных органов и нарушение гемопоэза. Для вторичных иммунодефицитов характерны атрофия тимуса, угнетение костномозгового кроветворения, перестройка селезенки и периферических лимфоидных органов. Эти изменения могут быть вызваны дефицитом питательных субстратов, действием глюкокортикоидов, цитостатиков, уремических токсинов, тяжелым воспалением или опухолевой инфильтрацией. Тимическая инволюция уменьшает выход наивных Т-лимфоцитов, сужает разнообразие Т-клеточного рецепторного репертуара и тем самым снижает способность иммунной системы отвечать на новые антигены. Одновременно угнетение костного мозга приводит к лимфопении, нейтропении и дефициту дендритных предшественников. Особенно показательным, что при мальнутриции развивается выраженная атрофия тимуса, уменьшается пролиферация тимоцитов и возрастает их апоптоз, а при старении наблюдаются сходные, но более медленно формирующиеся процессы, объединяемые понятием иммунного старения. В результате вторичный иммунодефицит оказывается не только функциональным, но и органно-

структурным синдромом, затрагивающим саму архитектуру иммунной системы.

Существенный вклад в формирование иммунной недостаточности вносит дефект антигенпрезентации. Эффективный адаптивный ответ невозможен без полноценной работы антигенпрезентирующих клеток, прежде всего дендритных клеток, макрофагов и В-клеток как профессиональных презентеров антигена. При ряде вторичных иммунодефицитов выявляется снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, уменьшение плотности HLA-DR на моноцитах, подавление костимуляторных сигналов и нарушение созревания дендритных клеток. В условиях сепсиса снижение HLA-DR на CD14-положительных моноцитах считается одним из маркеров иммунопаралича и отражает резкое ослабление способности врожденного иммунитета инициировать эффективную Т-клеточную активацию. При хронической болезни почек уремические токсины и микробиотические метаболиты индуцируют дисфункцию дендритных клеток и одновременно поддерживают хроническую низкоинтенсивную активацию моноцитов и нейтрофилов. В онкогематологии дополнительным фактором становится прямое влияние опухолевых клеток и противоопухолевой терапии на дендритные клетки, что усугубляет разобщение между врожденным и адаптивным иммунитетом. Следствием такой антигенпрезентационной недостаточности становится неполноценная клональная экспансия лимфоцитов, дефект формирования иммунологической памяти и снижение качества специфического ответа даже при сохранном числе иммунных клеток.

Не менее значима цитокиновая дезорганизация. Вторичный иммунодефицит редко развивается как простое «затухание» провоспалительных сигналов; чаще он формируется на фоне резкого нарушения баланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами. На ранних этапах тяжелой инфекции, опухолевого роста или метаболической декомпенсации может преобладать гипервоспалительный ответ, однако последующее компенсаторное доминирование IL-10, TGF- $\beta$  и других супрессивных сигналов создает условия для иммунной несостоятельности. В сепсисе показано, что увеличение уровня IL-10 и TGF- $\beta$  связано с угнетением Т-клеточной пролиферации, усилением апоптоза лимфоцитов и экспансией регуляторных популяций. Аналогично при хронических инфекциях и опухолевом процессе длительная цитокиновая перегрузка перестраивает иммунный ответ в сторону толерантности, а не элиминации патогена или опухоли. Таким образом, цитокиновая сеть перестает быть механизмом координации защиты и превращается в фактор

иммунной дезорганизации, при котором даже наличие активированных клеток не гарантирует их эффективного взаимодействия.

С иммунной супрессией тесно связано увеличение доли регуляторных и миелоидных супрессорных клеток. Вторичные иммунодефициты нередко сопровождаются относительным или абсолютным расширением пула Treg и MDSC, что означает смещение иммунной системы из режима защиты в режим торможения. Treg выделяют IL-10 и TGF- $\beta$ , подавляют пролиферацию эффекторных Т-клеток, ограничивают функцию антигенпрезентирующих клеток и могут способствовать апоптозу лимфоцитов. MDSC, в свою очередь, усиливают экспрессию PD-L1, продуцируют аргиназу-1, истощают пул L-аргинина, повышают активность индоламин-2,3-диоксигеназы и тем самым подавляют Т-клеточную пролиферацию и цитотоксичность. В условиях сепсиса, онкогематологических заболеваний и хронического воспаления именно эти клетки становятся важным морфофункциональным субстратом иммунопаралича. Их накопление объясняет, почему у ряда пациентов иммунная система выглядит одновременно воспаленной и глубоко неэффективной: на фоне активации врожденных сенсоров нарастает регулирующее торможение адаптивного ответа. Центральным механизмом вторичного иммунодефицита является программируемая гибель и истощение лимфоцитов. При ряде состояний — прежде всего при сепсисе, тяжелых вирусных инфекциях, цитостатической терапии и выраженной мальнутриции — наблюдается массивная потеря CD4- и CD8-Т-клеток, В-клеток и NK-клеток в результате апоптоза. Этот процесс реализуется через рецепторные и митохондриальные пути, включая Fas/FasL, каспазный каскад, изменения соотношения про- и антиапоптотических белков и эндоплазматический стресс. Однако количественная потеря клеток является лишь частью проблемы. Выжившие лимфоциты часто приобретают фенотип истощения: снижается их пролиферативная способность, нарушается продукция IL-2 и IFN- $\gamma$ , ослабевает цитотоксичность, увеличивается экспрессия ингибиторных рецепторов PD-1, TIM-3, LAG-3, CTLA-4 и BTLA. Подобный фенотип выявляется как при сепсисе, так и при ВИЧ-инфекции, множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе. В итоге формируется своеобразный «тихий провал» адаптивного иммунитета: клетки не исчезают полностью, но теряют способность к координированному и устойчивому ответу.

В последние годы особое значение придается иммунометаболическим механизмам вторичного иммунодефицита. Современная иммунология исходит из того, что функция иммунной клетки неотделима от ее метаболического профиля. Активация, пролиферация, дифференцировка в эффекторные или регуляторные подтипы, продукция цитокинов и

формирование памяти требуют точной перестройки гликолиза, окислительного фосфорилирования,  $\beta$ -окисления жирных кислот, аминокислотного обмена и сигнальных путей mTOR, HIF-1 $\alpha$  и AMPK. При хроническом воспалении, ВИЧ-инфекции, сепсисе, ожирении, старении и уремии этот метаболический баланс нарушается. В Т-клетках снижается способность к адекватному гликолитическому ответу и синтезу АТФ, ухудшается функция митохондрий, возрастает оксидативный стресс, что непосредственно ведет к пролиферативной недостаточности и истощению. Следовательно, вторичный иммунодефицит следует понимать не только как нарушение числа и фенотипа иммунных клеток, но и как следствие их энергетической несостоятельности. Именно поэтому при различных причинах вторичного иммунодефицита столь часто наблюдается единый финальный результат — утрата способности к полноценному, ресурсно обеспеченному иммунному ответу.

Гуморальное звено при вторичных иммунодефицитах страдает по нескольким направлениям. Наиболее очевидным проявлением является вторичная гипогаммаглобулинемия, которая может быть обусловлена снижением продукции иммуноглобулинов, потерей иммуноглобулинов через почки или кишечник, подавлением В-клеток и плазматических клеток лекарственными средствами либо опухолевой трансформацией В-клеточного звена. Однако иммунопатогенетически важен не только абсолютный уровень IgG, но и качество антительного ответа. В частности, при хроническом лимфолейкозе возможен выраженный дефицит специфических антител даже при относительно сохранном общем уровне IgG, что указывает на функциональную несостоятельность гуморального иммунитета. Дополнительное значение имеют нарушения переключения классов антител, дефекты взаимодействия CD40–CD40L, угнетение нормальных плазматических клеток и снижение активности комплемента. В результате пациент утрачивает не только способность эффективно нейтрализовать внеклеточные патогены, но и возможность поддерживать длительную поствакцинальную и постинфекционную защиту.

ВИЧ-инфекция является классической моделью инфекционно-ассоциированного вторичного иммунодефицита, в которой сочетаются прямое поражение CD4-Т-клеток и выраженная вторичная иммунная дезорганизация. Патогенез здесь не сводится к количественному уменьшению CD4-клеток. Не менее важны хроническая иммунная активация, повреждение кишечной лимфоидной ткани, истощение Т-клеток, метаболическая перегрузка иммунных клеток и стойкое нарушение мукозального иммунитета. Особенно значима утрата Th17-клеток в

кишечнике, поскольку именно они поддерживают эпителиальную целостность, стимулируют синтез антимикробных пептидов и ограничивают микробную транслокацию. На фоне их дефицита микробные продукты поступают в системный кровоток, хронически активируют моноциты и другие клетки врожденного иммунитета, что поддерживает воспаление даже при эффективной антиретровирусной терапии. Таким образом, ВИЧ-ассоциированный иммунодефицит является результатом одновременного действия вирусной цитопатичности, барьерного повреждения, метаболической дисфункции и иммунного истощения. Эта модель особенно важна для понимания того, что вторичный иммунодефицит может развиваться не как пассивное угасание защиты, а как итог хронической патологической активации иммунной системы.

Другой парадигматической моделью является сепсис-индуцированный иммунодефицит. Современные представления однозначно отвергают прежнюю схему, согласно которой сепсис считался исключительно гиперовоспалительным состоянием. Сегодня он рассматривается как процесс, при котором выраженное воспаление сосуществует с быстро формирующейся иммуносупрессией. Для нее характерны персистирующая лимфопения, апоптоз Т- и В-клеток, снижение HLA-DR на моноцитах, угнетение антигенпрезентации, увеличение доли Treg и MDSC, рост продукции IL-10 и TGF- $\beta$ , а также повышение экспрессии иммунных контрольных точек на Т-клетках и моноцитах. Даже когда абсолютное число лимфоцитов частично восстанавливается, их репарация часто идет по пути гомеостатической пролиферации с формированием функционально неполноценных «memory-like» клеток. Клинически это проявляется неспособностью элиминировать первичную инфекцию, склонностью к вторичным нозокомиальным инфекциям и реактивации латентных патогенов. Сепсис тем самым демонстрирует, что вторичный иммунодефицит может формироваться за считанные дни как системная реакция на чрезмерное воспалительное повреждение. В онкогематологии вторичный иммунодефицит формируется под действием двух взаимно потенцирующих факторов: самой опухоли и ее лечения. При множественной миеломе опухолевый плазмоклеточный клон вытесняет нормальные плазматические клетки и нарушает образование поликлональных иммуноглобулинов, а также способствует формированию истощенного Т-клеточного фенотипа с усиленной экспрессией PD-1, TIM-3 и LAG-3. При хроническом лимфолейкозе патологические В-клетки подавляют функцию нормальных В- и Т-лимфоцитов, нарушают формирование иммунологического синапса, стимулируют регуляторные популяции и угнетают продукцию

специфических антител. У части больных при нормальном уровне общего IgG выявляется выраженный дефицит функциональных антител против пневмококковых серотипов, что подчеркивает качественный характер гуморального дефекта. Дополнительно снижается активность NK-клеток и нарушается работа комплемента. В таких условиях иммунодефицит становится не побочным следствием заболевания, а его органической составной частью, отражающей глубокую перестройку межклеточной кооперации в иммунной системе.

Опухолевая терапия способна углублять этот дефект до уровня тяжелой вторичной иммунной недостаточности. Классические цитостатики вызывают миелосупрессию, нейтропению и лимфопению, глюкокортикоиды ослабляют клеточно-опосредованный ответ, а новые таргетные препараты и иммунотерапевтические схемы часто приводят к более сложным качественным нарушениям. Анти-CD20-терапия быстро и глубоко истощает пул В-клеток; при этом риск инфекции определяется не только гипогаммаглобулинемией, но и потерей В-клеточных функций в антигенпрезентации, костимуляции и поддержании Т-клеточной памяти. Исследования на пациентах, получающих ритуксимаб, показывают, что увеличение кумулятивной дозы ассоциировано со снижением IgG и ростом частоты инфекций, но лишь часть инфекционного риска объясняется собственно гипогаммаглобулинемией. Это означает, что гуморальный дефицит здесь переплетается с более широким нарушением иммунной коммуникации. Кроме того, ряд противомиеломных препаратов способен снижать число NK-клеток, подавлять дендритные клетки, менять цитокиновый профиль и тормозить рост Т-клеток.

Особое место в структуре современных вторичных иммунодефицитов занимает CAR-T-терапия. Механистически это пример ситуации, когда высокоэффективное противоопухолевое вмешательство приводит к прогнозируемому «on target, off tumor» иммунному дефекту. При CD19-направленной CAR-T-терапии происходит длительная В-клеточная аплазия, вследствие чего снижается продукция иммуноглобулинов и развивается стойкая гипогаммаглобулинемия, которая может сохраняться месяцы и годы. При этом риск серьезных инфекций после CAR-T-терапии значимо возрастает у пациентов с посттерапевтической гипогаммаглобулинемией, особенно тяжелой. Дополнительный вклад вносят цитопении раннего периода, предшествующая иммуносупрессивная нагрузка, нарушения иммунной реконституции после трансплантации и истощение В-клеточного резерва до начала лечения. Таким образом, CAR-T-ассоциированный вторичный иммунодефицит не является случайным осложнением, а

представляет собой закономерный иммунопатогенетический феномен, требующий системного иммунологического мониторинга.

Ятрогенные вторичные иммунодефициты вообще заслуживают отдельного рассмотрения, поскольку в современной медицине они становятся все более распространенными. Глюкокортикоиды, помимо давно известного проапоптотического действия на лимфоциты, быстро подавляют ось IL-2/IL-2R и тем самым блокируют пролиферацию Т-клеток без обязательного грубого нарушения проксимального TCR-сигналинга. Этот механизм хорошо объясняет клинически наблюдаемую раннюю утрату клеточно-опосредованной резистентности при стероидной терапии. Микофенолат, применяемый в трансплантологии и аутоиммунной патологии, преимущественно тормозит пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, угнетая синтез нуклеотидов и ослабляя антителообразование. Кальциневриновые ингибиторы снижают продукцию IL-2 и тем самым подавляют активацию Т-клеточного звена. Суммарный результат такой терапии определяется не только дозой отдельного препарата, но и сочетанием нескольких иммуносупрессантов, длительностью их приема, исходным иммунологическим резервом пациента и сопутствующими состояниями, например диабетом, ожирением, хронической инфекцией или белковыми потерями. Нутритивно-обусловленные вторичные иммунодефициты демонстрируют, насколько тесно связаны иммунитет и трофическое обеспечение организма. При белково-энергетической недостаточности страдают практически все уровни иммунной системы: снижается активность костного мозга, уменьшается число зрелых иммунных клеток, развивается атрофия тимуса и периферических лимфоидных органов, ослабевают фагоцитоз, синтез комплемента, секреция интерферонов и антимикробных факторов, уменьшается продукция антител. Дефицит микроэлементов и витаминов дополнительно нарушает дифференцировку Т- и В-клеток, антиоксидантную защиту и барьерную функцию слизистых. На этом фоне формируется типичная клиническая картина повышенной восприимчивости к респираторным, кишечным и генерализованным инфекциям. Показательно, что нутритивная недостаточность не просто «уменьшает иммунитет», а вызывает перестройку всей иммунной архитектоники — от костного мозга и тимуса до мукозального иммунитета. Именно поэтому клиническая коррекция таких состояний требует не только антиинфекционной терапии, но и восстановления нутритивной базы иммуногенеза.

Хроническая болезнь почек является примером метаболически опосредованного вторичного иммунодефицита. В ее основе лежит накопление уремических токсинов, в том числе связанных с белками

метаболитов микробиотического происхождения, таких как индоксилсульфат и p-крезилсульфат. Эти вещества воздействуют одновременно на врожденный и адаптивный иммунитет: вызывают хроническую низкоинтенсивную активацию моноцитов и нейтрофилов, ухудшают бактерицидную функцию последних, повреждают эндотелий, нарушают созревание и функцию дендритных клеток, способствуют преждевременному старению T-лимфоцитов и ослабляют клеточный и гуморальный ответ. Вследствие этого у больных ХБП наблюдается парадоксальное сочетание хронического воспаления с повышенной восприимчивостью к инфекциям и сниженной вакцинальной иммуногенностью. Иммунодефицит в уремии, таким образом, есть результат токсико-метаболической перенастройки иммунной системы, а не просто следствие «общего истощения» организма.

Возраст-зависимые механизмы также играют важную роль в структуре вторичных иммунодефицитов. Иммунное старение характеризуется инволюцией тимуса, уменьшением выхода наивных T-клеток, снижением разнообразия антигенного распознавания, накоплением функционально неполноценных и сенесцентных клеток памяти, изменением гемопоэза и хроническим низкоинтенсивным воспалением. В адаптивном иммунитете уменьшается способность к генерации новых клонов и формированию полноценных вакцинальных ответов, а во врожденном — ослабляется эффективность распознавания и элиминации патогенов. Именно поэтому пожилой возраст следует рассматривать не только как фоновый фактор риска, но и как самостоятельную иммунопатогенетическую платформу вторичного иммунодефицита. Старение не обязательно вызывает грубую клиническую иммуносупрессию само по себе, но резко снижает компенсаторные возможности иммунной системы и делает ее уязвимой к дополнительным повреждающим влияниям — опухоли, инфекции, диабету, ХБП, терапии глюкокортикоидами и биологическими агентами. Метаболические заболевания, прежде всего ожирение и сахарный диабет 2 типа, формируют особый вариант вторичного иммунодефицита, при котором хроническое низкоинтенсивное воспаление сочетается с дефектом антиинфекционной защиты. При ожирении нарушаются как врожденные, так и адаптивные иммунные ответы, страдают барьерные функции, ухудшается заживление тканей, изменяется респираторная механика, снижается эффективность некоторых профилактических и терапевтических вмешательств, а риск инфекций дыхательных путей, мочевой системы и послеоперационных осложнений возрастает. На иммунопатогенетическом уровне это связано с дисрегуляцией адипокинов, изменением метаболизма иммунных клеток, оксидативным стрессом и постоянной продукцией

провоспалительных медиаторов жировой ткани. В диабете дополнительную роль играют гипергликемия, гликирование белков, нарушение хемотаксиса и бактерицидной активности фагоцитов. Следовательно, метаболическое воспаление не усиливает защиту, а, напротив, истощает ее и делает иммунный ответ несогласованным и менее эффективным.

Особого внимания заслуживают состояния патологической потери белков и иммунных факторов. При белоктеряющей энтеропатии в просвет кишечника утрачиваются не только альбумин и другие сывороточные белки, но и лимфа, богатая лимфоцитами и иммуноглобулинами. Для лимфангиэктазии описана потеря CD4-T-клеток и развитие клеточной иммунной недостаточности. Аналогично при нефротическом синдроме через поврежденный клубочковый фильтр теряются иммуноглобулины и компоненты комплемента, а сама терапия часто усугубляет иммунодефицит иммуносупрессантами. В этих случаях патогенез имеет двойственную природу: с одной стороны, происходит прямое уменьшение концентрации защитных факторов, с другой — хроническое заболевание, приводящее к белковым потерям, само по себе сопровождается воспалительной и метаболической перестройкой иммунитета. Это делает белоктеряющие состояния классической, но нередко недооцениваемой причиной вторичных иммунодефицитов.

Обобщая изложенное, следует подчеркнуть, что вторичный иммунодефицит формируется как результат конвергенции нескольких универсальных иммунопатогенетических процессов. К ним относятся барьерная недостаточность и микробная транслокация, повреждение лимфоидных органов и угнетение гемопоэза, дефект антигенпрезентации, цитокиновая дезорганизация, экспансия супрессорных клеток, апоптоз и истощение лимфоцитов, нарушение иммунометаболической перестройки и потеря гуморальных факторов. Конкретное заболевание или терапевтическое воздействие лишь определяет преобладающее звено, но финальный клинико-иммунологический фенотип нередко оказывается сходным. Именно поэтому пациенты с разными нозологическими формами демонстрируют общие признаки: рецидивирующие бактериальные инфекции, реактивацию герпесвирусов и других латентных патогенов, слабый ответ на вакцинацию, длительную лимфопению, гипогаммаглобулинемию или, напротив, нормальные лабораторные показатели при явно неэффективном специфическом иммунном ответе. Вторичный иммунодефицит, следовательно, не следует понимать узко — как дефицит одного звена; это системный синдром с множественными морфофункциональными входами и общими конечными траекториями.

С практико-теоретической точки зрения важнейшим следствием такого понимания является необходимость многомерной оценки иммунного статуса. Ориентация только на число лейкоцитов или общий уровень IgG недостаточна, поскольку не отражает функциональное состояние антигенпрезентации, Т-клеточной кооперации, специфического антителообразования, активности комплемента и выраженности иммунного истощения. Показательно, что при сепсисе снижение HLA-DR на моноцитах отражает иммунопаралич, а при хроническом лимфолейкозе у значительной части пациентов функциональный дефицит специфических антител выявляется даже при нормальном общем IgG. У пациентов после анти-CD20- или CAR-T-терапии динамическое измерение иммуноглобулинов должно сочетаться с оценкой В-клеточного восстановления, инфекционного анамнеза и сопутствующих цитопений. Таким образом, иммунопатогенез вторичных иммунодефицитов диктует и логику их диагностики: она должна быть не одномоментной и не формальной, а ориентированной на конкретный патогенетический профиль пациента. Понимание иммунопатогенетических механизмов имеет и принципиальное терапевтическое значение. Там, где доминирует дефицит антител, оправдана заместительная терапия иммуноглобулинами; там, где ведущими оказываются лимфопения и функциональное истощение Т-клеток, перспективны подходы к иммунной реконституции. При сепсисе изучаются возможности применения IL-7 и блокаторов иммунных контрольных точек для уменьшения апоптоза и восстановления Т-клеточной функции. После CAR-T-терапии и при лекарственно индуцированной гипогаммаглобулинемии необходимы длительный иммунологический мониторинг и своевременная заместительная терапия при клинически значимом дефиците. Однако главное заключается в том, что успешная коррекция вторичного иммунодефицита невозможна без воздействия на его первопричину — контроля опухоли, восстановления нутритивного статуса, коррекции уремии, подавления репликации ВИЧ, оптимизации иммуносупрессивных схем или устранения белковых потерь. Следовательно, патогенетическое лечение вторичных иммунодефицитов должно быть одновременно каузальным, иммуномодулирующим и поддерживающим.

Таким образом, вторичные иммунодефициты представляют собой не периферический, а центральный синдром современной медицины, возникающий на пересечении инфекционных болезней, онкологии, нефрологии, геронтологии, клинической иммунологии, трансплантологии и терапии критических состояний. Их формирование обусловлено не единичным дефектом, а глубокой перестройкой иммунной системы на

клеточном, тканевом, молекулярном и метаболическом уровнях. Наиболее продуктивным представляется взгляд на вторичный иммунодефицит как на состояние утраты иммунной компетентности вследствие нарушенной координации между барьерами, врожденным распознаванием, антигенпрезентацией, эффекторной функцией лимфоцитов, гуморальной защитой и иммунным метаболизмом. Именно такой интегральный подход позволяет не только глубже понять патогенез, но и приблизиться к персонализированной профилактике инфекционных осложнений, более точной стратификации риска и обоснованной иммунокорректирующей терапии.

### **1.3. Клинико-иммунологическая характеристика вторичных иммунодефицитных состояний.**

Вторичные иммунодефицитные состояния представляют собой обширную и клинически неоднородную группу приобретенных нарушений иммунной реактивности, формирующихся в результате воздействия внешних и внутренних неблагоприятных факторов на исходно интактную или относительно сохранную иммунную систему. В отличие от первичных иммунодефицитов, имеющих генетически детерминированную природу и чаще манифестирующих в раннем возрасте, вторичные иммунодефициты развиваются на фоне инфекций, соматических заболеваний, злокачественных новообразований, метаболических расстройств, критических состояний, возрастных инволютивных процессов, белково-энергетической недостаточности, лекарственной и лучевой иммуносупрессии. В современной клинической практике именно вторичные формы встречаются значительно чаще врожденных, что делает их одной из ключевых проблем клинической иммунологии, внутренней медицины, гематологии, инфекционных болезней и интенсивной терапии. Их значение определяется не только ростом частоты тяжелых и рецидивирующих инфекций, но и влиянием на течение основного заболевания, частоту госпитализаций, риск органных осложнений, снижение качества жизни и увеличение летальности.

С клинико-иммунологической точки зрения вторичный иммунодефицит следует рассматривать не как изолированный лабораторный феномен, а как динамический синдром, отражающий количественную и/или качественную недостаточность отдельных звеньев врожденного и адаптивного иммунитета. В основе этого состояния могут лежать дефицит гуморальных факторов защиты, снижение клеточно-опосредованного иммунного ответа, нарушение функции фагоцитов, дефекты цитокиновой регуляции, ослабление барьерных механизмов, а также комбинированные нарушения, при которых поражаются сразу несколько функциональных контуров иммунной системы. Именно поэтому клиническая картина вторичных иммунодефицитов редко бывает однотипной: она варьирует от склонности к рецидивирующим синопульмональным инфекциям до тяжелых оппортунистических поражений, реактивации латентных вирусов, грибковых инвазий, замедленного заживления тканей, формирования хронического воспаления и недостаточного ответа на вакцинацию. Этиологическая структура вторичных иммунодефицитных состояний исключительно широка. Наиболее значимыми причинами являются ВИЧ-инфекция, гематологические и солидные опухоли, противоопухолевая химиотерапия, лучевая терапия, трансплантационные и посттрансплантационные

иммуносупрессивные режимы, применение системных глюкокортикостероидов, анти-В-клеточных моноклональных антител и других биологических препаратов, хроническая болезнь почек, нефротический синдром, белоктеряющие энтеропатии, сахарный диабет, выраженная недостаточность питания, тяжелые ожоги, хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания, а также длительные критические состояния. Пожилой возраст не является самостоятельной нозологией, однако иммунное старение создает фон, на котором даже умеренные соматические и медикаментозные воздействия приобретают иммуносупрессивное значение. Таким образом, вторичный иммунодефицит — это не единое заболевание, а универсальный патобиологический ответ иммунной системы на широкий спектр деструктивных влияний.

Патогенез вторичных иммунодефицитов многоуровневый и включает как прямое повреждение иммунокомпетентных клеток, так и нарушения микроокружения, необходимого для их дифференцировки, активации и кооперации. В одних случаях доминирует количественная редукция клеточных популяций, например лимфопения после цитостатической терапии или CD4+-лимфоцитопения при ВИЧ-инфекции. В других на первый план выступает функциональная неполноценность клеток при относительно сохранном их числе, как это наблюдается при диабете, уремии, хроническом воспалении или опухолевой иммунодисрегуляции. Не менее важны и потери готовых иммунных эффекторов: при нефротическом синдроме, тяжелых ожогах и белоктеряющих энтеропатиях происходит утрата сывороточных белков, прежде всего IgG и альбумина, а при энтеропатиях дополнительно возможна потеря лимфоцитов с формированием лимфопении. Следовательно, клинический иммунодефицит может формироваться либо из-за снижения продукции иммунных компонентов, либо вследствие их патологической потери, либо вследствие нарушения их регуляции и эффекторной функции. Особое место в патогенезе вторичных иммунодефицитов занимает нарушение гуморального иммунитета. Вторичная гипогаммаглобулинемия является одной из наиболее частых и клинически значимых форм приобретенной иммунной недостаточности. Она может возникать при лимфопролиферативных заболеваниях, на фоне анти-В-клеточной терапии, при протеинурических и энтеропатических потерях иммуноглобулинов, а также при длительном применении ряда иммуносупрессивных препаратов. При этом снижение общего уровня IgG не всегда равнозначно тотальной несостоятельности антителообразования: у части пациентов сохраняется способность вырабатывать специфические антитела, несмотря на низкий сывороточный IgG. Именно поэтому клинико-

иммунологическая оценка не должна ограничиваться количественным определением иммуноглобулинов; принципиально важно изучать поствакцинальные или постинфекционные специфические антитела, что позволяет разграничить истинный дефицит антителопродукции и состояния, связанные преимущественно с потерей белка.

Не менее важным является повреждение клеточного иммунитета, прежде всего Т-клеточного звена. Классической моделью такого поражения служит ВИЧ-инфекция, при которой вирус разрушает CD4<sup>+</sup>-лимфоциты и нарушает клеточно-опосредованный иммунитет, вследствие чего возрастает риск оппортунистических инфекций и некоторых злокачественных новообразований; выраженность клинических проявлений прямо связана со степенью истощения CD4<sup>+</sup>-пула. Однако Т-клеточная недостаточность не исчерпывается ВИЧ-инфекцией. Она формируется при цитостатической терапии, лучевом воздействии, тяжелых белково-дефицитных состояниях, у пожилых лиц вследствие инволюции тимуса и уменьшения пула наивных Т-клеток, а также в условиях хронической опухолевой и воспалительной иммунодисрегуляции. Клеточный дефицит особенно тесно ассоциирован с вирусными, грибковыми, микобактериальными и другими оппортунистическими инфекциями, что придает его распознаванию исключительно важное значение. Нарушения врожденного иммунитета во вторичных иммунодефицитах нередко остаются недооцененными, хотя именно они во многом определяют раннюю фазу антиинфекционной защиты. При сахарном диабете, уремии, критических состояниях, тяжелой недостаточности питания, злокачественных новообразованиях и на фоне отдельных противоопухолевых схем снижается фагоцитарная активность, ухудшаются хемотаксис, внутриклеточное киллинг-действие и координация врожденного и адаптивного иммунного ответа. У пожилых пациентов количество нейтрофилов может оставаться относительно стабильным, но их фагоцитарная и микробицидная эффективность снижается. При миеломе и некоторых других опухолях дополнительную роль играют изменения дендритных клеток, дисрегуляция цитокиновой сети и феномен функционального истощения Т-клеток. В результате развивается ситуация, при которой инфекционный процесс возникает не только вследствие нехватки антител или лимфоцитов, но и вследствие неполноценности первичного врожденного ответа.

Клинический фенотип вторичного иммунодефицита определяется тем, какое звено иммунной системы преимущественно поражено. При доминирующей гуморальной недостаточности типичны рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей, прежде всего синуситы, отиты,

бронхиты и пневмонии, особенно вызванные капсульными микроорганизмами. Для клеточного иммунодефицита более характерны оппортунистические инфекции, реактивация герпесвирусов, тяжелое течение ветряной оспы и опоясывающего лишая, пневмоцистная пневмония, кандидоз, инфекции, вызванные атипичными микобактериями, а также необычно тяжелое или затяжное течение типичных вирусных заболеваний. При недостаточности фагоцитарного звена и выраженной нейтропении возрастает частота инвазивных бактериальных и грибковых процессов, абсцедирования, глубоких кожно-мягкотканых инфекций и септических осложнений. В реальной клинике, однако, изолированные варианты встречаются нечасто: значительно чаще формируются смешанные иммунодефицитные фенотипы. Следует подчеркнуть, что инфекционный синдром при вторичном иммунодефиците характеризуется не только рецидивированием, но и изменением качества инфекционного процесса. Заболевания протекают тяжелее, дольше и чаще приводят к осложнениям, чем у иммунокомпетентных лиц. Типичны неполный эффект стандартной антибактериальной терапии, быстрая хронизация воспаления, полимикробные ассоциации, множественные очаги инфекции, повторные госпитализации и потребность в парентеральной антимикробной терапии. Для врачастораживающим признаком является несоответствие между сравнительно обычным инфекционным возбудителем и необычно тяжелым течением заболевания, а также возникновение инфекций, которые в общей популяции встречаются редко или характеризуются преимущественно легким течением. Именно такой сдвиг от «частой инфекции» к «аномальной инфекции» позволяет на клиническом уровне заподозрить приобретенную иммунную недостаточность еще до получения иммунологических тестов.

Помимо инфекционных проявлений, вторичные иммунодефицитные состояния часто сопровождаются неинфекционными синдромами, отражающими глубину иммунной дезорганизации. К ним относятся замедленное заживление ран, склонность к затяжному течению дерматитов и трофических повреждений, ухудшение ответа на вакцинацию, более высокая частота реактивации латентных вирусных инфекций и, в ряде клинических контекстов, повышение онкологического риска. ВИЧ-инфекция, например, ассоциирована не только с оппортунистическими инфекциями, но и с увеличением частоты некоторых опухолей; гематологические неоплазии формируют порочный круг, при котором сама опухоль вызывает иммунодефицит, а развившийся иммунодефицит усугубляет течение болезни и переносимость лечения. Следовательно, клинико-иммунологическая характеристика вторичных иммунодефицитов должна включать оценку не

только инфекционной заболеваемости, но и более широкого спектра осложнений, связанных с хронической иммунной несостоятельностью.

ВИЧ-ассоциированный вторичный иммунодефицит остается наиболее изученной моделью приобретенной клеточной иммунной недостаточности. Его иммунологическим субстратом служит прогрессирующее разрушение CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, нарушение их кооперации с В-клетками, дисрегуляция цитокиновой передачи и истощение иммунного ответа. Клиническая картина варьирует от бессимптомного носительства до СПИДа, причем риск тяжелых проявлений нарастает по мере снижения числа CD4<sup>+</sup>-клеток. Это состояние демонстрирует фундаментальный клинико-иммунологический принцип: глубина количественного дефицита в одном из центральных звеньев иммунитета определяет качественное расширение спектра инфекционных и неопластических осложнений. Одновременно ВИЧ-инфекция наглядно показывает, что иммунодефицит — это не только дефицит защиты, но и системное заболевание, способное непосредственно поражать головной мозг, почки, сердце и другие органы. Гематологические злокачественные новообразования, особенно хронический лимфолейкоз и множественная миелома, формируют особый тип вторичного иммунодефицита, в котором тесно переплетаются опухолевая иммунодисрегуляция, вытеснение нормальных иммунных популяций и иммуносупрессивный эффект терапии. Для миеломы характерна функциональная гипогаммаглобулинемия, нарушение Т-клеточного звена, дисфункция дендритных клеток, цитокиновый дисбаланс и истощение иммунных клеток. Клинически это проявляется высокой инфекционной заболеваемостью, причем риск инфекции максимален в первые 90 дней после установления диагноза; тяжелые бактериальные инфекции в этот период существенно влияют на раннюю летальность. При хроническом лимфолейкозе большое значение имеет нарушение продукции поликлональных иммуноглобулинов, дефекты взаимодействия В- и Т-клеток, а также функциональная неполноценность врожденных эффекторных клеток. Таким образом, онкогематологический вторичный иммунодефицит — это не частный вариант гипогаммаглобулинемии, а многокомпонентный синдром глубокой иммунной дезорганизации.

Медикаментозно индуцированные вторичные иммунодефициты в последние годы приобрели особую значимость в связи с расширением спектра таргетной и биологической терапии. Если классические цитостатики и лучевое воздействие вызывают иммуносупрессию преимущественно за счет угнетения пролиферации иммунокомпетентных клеток, то современные

иммунобиологические препараты формируют более селективные, но нередко длительные дефекты. Наиболее показательным примером является ритуксимаб, вызывающий быстрое и глубокое истощение В-клеток с последующим риском гипогаммаглобулинемии, поздней нейтропении и инфекционных осложнений. Важнейшей особенностью этого варианта иммунодефицита является его отсроченность: клинически значимое снижение иммунной защиты может проявляться уже после завершения основного курса терапии, что требует длительного наблюдения. Показано, что таким пациентам целесообразен базовый и последующий контроль иммуноглобулинов и периферических В-клеток, а при затяжном дефиците и рецидивирующих инфекциях необходимо углубленное иммунологическое обследование, в том числе для исключения ранее недиагностированного первичного дефекта. Глюкокортикостероиды, антипролиферативные иммуносупрессанты, препараты для профилактики отторжения трансплантата, ингибиторы фактора некроза опухоли, анти-В-клеточные агенты и другие иммуномодуляторы различаются по механизму действия, однако объединены общим свойством: клинически значимая степень иммунодефицита зависит от дозы, длительности применения, сочетания препаратов и исходного состояния пациента. Именно поэтому оценка лекарственно-индуцированной иммунной недостаточности должна быть индивидуализированной. Недопустимо рассматривать сам факт приема иммуносупрессора как равнозначный тяжелому иммунодефициту, но столь же ошибочно игнорировать риск у больных, получающих комбинированные и длительные режимы. Клиницисту необходимо оценивать не только перечень используемых средств, но и суммарную иммуносупрессивную нагрузку, клинический анамнез инфекций, сопутствующие заболевания, возраст, нутритивный статус и лабораторные признаки иммунной дисфункции.

Вторичные иммунодефициты, обусловленные патологической потерей белка, имеют собственную клинико-иммунологическую специфику. При нефротическом синдроме через почки утрачиваются сывороточные белки, включая иммуноглобулины, а при белоктеряющих энтеропатиях потеря иммуноглобулинов сочетается с дефицитом макронутриентов, жирорастворимых витаминов и нередко лимфопенией. Тяжелые ожоги и распространенные дерматозы также могут сопровождаться значимой потерей сывороточных белков через кожный барьер. Для этих состояний типично сочетание лабораторной гипогаммаглобулинемии с клиническими признаками основного заболевания, причем эффективность иммунной коррекции в значительной мере зависит от успешного контроля причины

белковых потерь. Важное диагностическое следствие состоит в том, что низкий IgG при таких состояниях не должен автоматически интерпретироваться как первичная антителообразовательная недостаточность; необходима оценка белкового обмена, протеинурии, энтеральных потерь, уровня альбумина и специфических антительных ответов. Метаболические и нутритивные нарушения формируют менее драматичный, но чрезвычайно распространенный пласт вторичных иммунодефицитов. Недостаточность питания ослабляет иммунный ответ на нескольких уровнях: нарушает синтез белков острой фазы и иммуноглобулинов, ухудшает пролиферацию лимфоцитов, изменяет цитокиновую регуляцию и снижает эффективность врожденной защиты. Дефицит микронутриентов, включая цинк и витамин E, особенно неблагоприятен для иммунной реактивности у пожилых пациентов. Хроническая болезнь почек и уремия также сопровождаются иммунной дисфункцией, повышающей восприимчивость к инфекциям. Сахарный диабет, хотя и не всегда приводит к грубым лабораторным иммунным отклонениям, клинически проявляется склонностью к более тяжелым и осложненным инфекциям за счет нарушения фагоцитоза, микроциркуляции и тканевого ответа на воспаление. В совокупности эти состояния демонстрируют, что вторичный иммунодефицит нередко развивается постепенно и длительно остается недооцененным именно из-за отсутствия яркого иммунологического «катастрофического» события.

Возраст-ассоциированное снижение иммунной компетентности следует трактовать как важный модифицирующий фактор вторичного иммунодефицита. У лиц старших возрастных групп уменьшается продукция наивных Т-клеток тимусом, снижается разнообразие антигенного распознавания, ухудшается передача активационного сигнала внутри иммунных клеток, ослабевают кооперация Т- и В-клеток. При этом количество нейтрофилов может не снижаться, но их микробицидная эффективность ослабевает. На клиническом уровне это означает большую уязвимость к новым инфекционным агентам, менее выраженный вакцинальный ответ и более высокую зависимость иммунного статуса от сопутствующих заболеваний, полипрагмазии и дефицита питания. Иммунное старение редко выступает единственной причиной клинически значимого иммунодефицита, однако именно оно делает пожилых пациентов особенно чувствительными к онкологическим, инфекционным, метаболическим и медикаментозным триггерам вторичной иммунной недостаточности.

Диагностика вторичных иммунодефицитных состояний должна быть клиничко-лабораторной и поэтапной. Ее отправной точкой является не

единичное лабораторное отклонение, а совокупность признаков: рецидивирующие, атипичные или тяжело протекающие инфекции; необычная локализация инфекционного процесса; плохой ответ на стандартную терапию; сочетание инфекционного синдрома с опухолью, системным заболеванием, белковыми потерями или иммуносупрессивным лечением. Анамнестическая оценка должна включать возраст дебюта инфекционных проявлений, характер перенесенных инфекций, наличие оппортунистических поражений, динамику массы тела, сведения о белковых потерях, злокачественных заболеваниях, ВИЧ-рисках, проводимой терапии и семейном анамнезе. Более позднее начало клинических проявлений, как правило, делает вторичный характер иммунодефицита более вероятным, однако полностью исключать скрытый первичный дефект у взрослых нельзя, особенно при непропорционально тяжелом течении.

Базовый лабораторный алгоритм при подозрении на иммунодефицит включает общий анализ крови с ручной лейкоформулой, количественное определение иммуноглобулинов, оценку антительных титров и кожные тесты на гиперчувствительность замедленного типа. При подозрении на клеточный дефицит необходимы подсчет абсолютного числа лимфоцитов, фенотипирование Т-, В- и NK-клеток методом проточной цитометрии и, по показаниям, тесты пролиферативного ответа. Для оценки гуморального звена имеет значение не только определение уровней IgG, IgA, IgM и IgE, но и анализ ответа на вакцинные антигены, включая Hib, дифтерию, столбняк, пневмококковые и менингококковые антигены. При подозрении на дефекты фагоцитов и комплемента выполняются специализированные исследования, в том числе тесты окислительного взрыва и функциональные пробы комплемента. Такой подход позволяет не просто констатировать наличие иммунодефицита, а определить его иммунопатогенетический профиль. Принципиально важно, что при вторичных иммунодефицитах объем обследования должен быть нацелен не только на фиксацию иммунной недостаточности, но и на выявление ее причины. Если клинический контекст указывает на определенное заболевание, обследование следует фокусировать на нем: при подозрении на ВИЧ — проводить соответствующее тестирование, при нефротическом синдроме — оценивать протеинурию и белковые фракции, при белоктерющих энтеропатиях — искать кишечный источник потерь, при диабете и хронической болезни почек — документировать метаболическую и почечную дисфункцию, при онкогематологической патологии — сочетать иммунологическое исследование с онкогематологическим стадированием. Подобная причинно-ориентированная диагностика особенно важна потому, что

иммунологический фенотип разных вторичных иммунодефицитов может быть сходным, тогда как тактика лечения и прогноз кардинально различаются. Одной из сложнейших задач является разграничение вторичного иммунодефицита и «раскрытого» первичного дефекта, который стал очевиден под влиянием инфекции, опухоли или терапии. Эта проблема особенно актуальна для пациентов с длительной и необычно глубокой гипогаммаглобулинемией после ритуксимаба или других В-клеточно-деплетирующих средств, а также для больных с непропорционально тяжелыми инфекциями при относительно умеренной иммуносупрессии. В подобных случаях повторная, расширенная клинико-иммунологическая оценка приобретает не только диагностическую, но и прогностическую ценность. Следовательно, современная концепция вторичных иммунодефицитов требует от врача гибкости мышления: приобретенный характер процесса нужно считать вероятным, но не догматически заданным.

Терапевтическая стратегия при вторичных иммунодефицитных состояниях должна основываться на этиопатогенетическом принципе. Центральное место занимает максимально возможная коррекция основного заболевания: подавление ВИЧ-репликации, контроль опухолевого процесса, уменьшение белковых потерь, оптимизация гликемии, лечение уремии, нутритивная поддержка, санация хронических инфекционных очагов и пересмотр иммуносупрессивных режимов там, где это допустимо. Без устранения причины иммунной недостаточности любая заместительная или профилактическая мера будет лишь частично эффективной. В то же время ждать полного устранения этиологического фактора нельзя, если у пациента уже имеются рецидивирующие или тяжелые инфекции: коррекция иммунодефицита и лечение базовой патологии должны проводиться параллельно. Иммуноглобулин-заместительная терапия занимает важное место прежде всего при вторичных антительных дефицитах. Современные рекомендации и экспертные подходы исходят из того, что назначение иммуноглобулинов наиболее обосновано у пациентов с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями, недостаточным эффектом противомикробной терапии и документированной гипогаммаглобулинемией и/или несостоятельностью специфического антительного ответа. Для больных с гематологическими злокачественными новообразованиями обсуждается индивидуализированный подход с мониторингом уровней IgG и клинической инфекционной нагрузки; в экспертных документах упоминаются ориентиры, включающие IgG ниже 4 г/л, доказанный дефект ответа на вакцины, стартовые режимы порядка 400 мг/кг каждые 4 недели и поддержание trough-уровней IgG в диапазоне 500–700 мг/дл у отобранных

пациентов. Однако даже в этих группах заместительная терапия не должна становиться автоматической реакцией на любой низкий IgG без учета клиники.

Вакцинопрофилактика у пациентов со вторичными иммунодефицитами требует особенно взвешенного подхода. Инактивированные вакцины в целом безопасны, но их иммуногенность может быть снижена; поэтому по возможности все показанные прививки следует проводить до начала химиотерапии, лучевой терапии, спленэктомии или иного иммуносупрессивного лечения. Живые вакцины большинству лиц с выраженной иммунной недостаточностью противопоказаны, а после химио- или лучевой терапии их не рекомендуют вводить как минимум в течение трех месяцев. После терапии анти-В-клеточными антителами, включая ритуксимаб, эффективность вакцинации может существенно снижаться, поэтому неживые вакцины обычно откладывают как минимум на шесть месяцев. Следовательно, календарь вакцинации при вторичном иммунодефиците должен строиться не по формальному возрастному принципу, а с учетом механизма иммунного дефекта, текущей терапии и предполагаемой сохранности иммунного ответа. Антимикробная профилактика и наблюдение должны быть персонализированными. В гематологической практике профилактические стратегии зависят от нозологии, фазы лечения и спектра ожидаемых осложнений; единых универсальных схем для всех пациентов со вторичным иммунодефицитом не существует. При ритуксимаб-ассоциированных нарушениях особое значение имеет регулярный мониторинг сывороточных иммуноглобулинов и В-клеточных субпопуляций, поскольку своевременное выявление нарастающей гипогаммаглобулинемии позволяет раньше принять решение о вакцинации, антибактериальной профилактике или заместительной терапии. В более широком смысле это отражает общий принцип ведения вторичных иммунодефицитов: наблюдать нужно не только инфекционные эпизоды, но и траекторию иммунного истощения, поскольку клиническая декомпенсация часто запаздывает относительно лабораторных изменений.

Прогноз при вторичных иммунодефицитных состояниях определяется сочетанием трех факторов: природы основного заболевания, глубины иммунологического дефекта и скорости начала коррекции. При обратимых вариантах, связанных с белковыми потерями, нутритивной недостаточностью или временной лекарственной супрессией, возможно значительное восстановление иммунной функции после устранения причины. При ВИЧ-инфекции стойкое подавление вирусной репликации способно восстановить иммунитет у большинства пациентов. Напротив, при

онкогематологических заболеваниях и длительной В-клеточной деплеции иммунодефицит нередко приобретает затяжной характер и требует длительного сопровождения. Наиболее неблагоприятны ситуации, когда вторичный иммунодефицит распознается поздно, уже после формирования бронхоэктазов, инвазивных микозов, септических осложнений или тяжелой органной дисфункции. В этом смысле ранняя клинико-иммунологическая верификация имеет не только диагностическую, но и стратегическую прогностическую ценность. Таким образом, вторичные иммунодефицитные состояния представляют собой одну из центральных междисциплинарных проблем современной медицины. Их клинико-иммунологическая сущность заключается в том, что приобретенное повреждение иммунной системы может затрагивать гуморальные, клеточные, фагоцитарные и регуляторные механизмы в различных сочетаниях, создавая широкий спектр инфекционных и неинфекционных проявлений. Для полноценной характеристики этих состояний необходимо интегрировать данные клиники, иммунологических тестов и этиологического анализа, не ограничиваясь констатацией гипогаммаглобулинемии или лимфопении. Именно такой подход позволяет перейти от описательного диагноза к патогенетически обоснованному ведению больного, повысить эффективность профилактики инфекций, рационализировать использование иммуноглобулинов и своевременно выявлять пациентов, нуждающихся в длительном иммунологическом наблюдении. В перспективе дальнейшее развитие клинической иммунологии вторичных иммунодефицитов будет связано с уточнением иммунных биомаркеров риска, стандартизацией алгоритмов мониторинга и более точной персонализацией профилактической и заместительной терапии.

### **Выводы по первой главе**

Проведённый анализ показывает, что современные представления о вторичных иммунодефицитных состояниях существенно вышли за пределы узкого понимания их как простого «ослабления иммунитета». В настоящее время вторичный иммунодефицит рассматривается как приобретённое, клинико-патогенетически гетерогенное состояние, формирующееся под влиянием внешних по отношению к врождённой организации иммунной системы факторов и сопровождающееся нарушением эффективности врождённых и/или адаптивных иммунных реакций. В отличие от первичных иммунодефицитов, имеющих генетическую основу, вторичные формы возникают на фоне инфекций, хронических соматических и

онкогематологических заболеваний, метаболических нарушений, белковых потерь, нутритивной недостаточности, старения, ятрогенных воздействий и ряда физиологических состояний. Именно их приобретённый характер, высокая распространённость и принципиальная потенциальная обратимость при устранении причинного фактора определяют особое значение вторичных иммунодефицитов для современной клинической иммунологии и междисциплинарной медицины. При этом обратимость следует понимать не как обязательное восстановление иммунной нормы, а как вероятность частичной или полной иммунной реконституции, зависящей от длительности действия повреждающего агента, глубины структурных и функциональных нарушений и резерва иммунной системы конкретного пациента.

Материалы главы позволяют заключить, что наиболее продуктивным является многоосевой подход к классификации вторичных иммунодефицитных состояний. Только этиологическая группировка, хотя и необходима, уже не отражает всей сложности проблемы. Поэтому вторичные иммунодефициты целесообразно оценивать одновременно по происхождению, по преобладающему поражённому звену иммунитета, по продолжительности и обратимости процесса, а также по степени клинической значимости. С этиопатогенетических позиций могут быть выделены инфекционные, медикаментозно-индуцированные, неопластические, метаболические, нутритивные, протеин-дефицитные, возраст-ассоциированные, посттравматические и постспленэктомические варианты. По иммунологическому профилю оправдано различие преимущественно гуморальных, клеточных, комбинированных, фагоцитарных и смешанных форм, поскольку один и тот же причинный фактор нередко затрагивает сразу несколько линий иммунной защиты. По течению вторичные иммунодефициты могут быть транзиторными, интермиттирующими или стойкими; по выраженности — субклиническими, клинически значимыми и тяжёлыми. Такая схема не только упорядочивает научное понимание проблемы, но и имеет прямое практическое значение, поскольку именно сочетание причины, типа иммунного дефекта и клинической феноменологии определяет стратегию лабораторной верификации, наблюдения и коррекции. Это особенно важно на фоне отсутствия единых универсальных критериев для всех форм вторичных иммунодефицитов и сохраняющейся вариабельности диагностических подходов в современной литературе.

Одним из важнейших обобщений первой главы является вывод о том, что вторичные иммунодефицитные состояния формируются не как изолированные дефекты отдельных показателей, а как результат дезорганизации иммунного гомеостаза на нескольких уровнях. Повреждение может касаться барьерных механизмов, системы распознавания патогенов, клеточной кооперации, цитокиновой регуляции, продукции антител, функций комплемента, фагоцитоза, иммунологической памяти и репаративных процессов. В клинической реальности это означает, что даже при видимой доминанте одного звена — например, гипогаммаглобулинемии — патологический процесс часто выходит далеко за рамки гуморального дефекта и включает нарушения Т-клеточной регуляции, нейтрофильной активности, мукозального иммунитета и противомикробной резистентности эпителиальных барьеров. Именно поэтому вторичный иммунодефицит должен рассматриваться как синдромная, а не исключительно лабораторная категория. Наличие сниженного иммуноглобулина, лимфопении или уменьшения отдельной популяции клеток само по себе ещё не исчерпывает сущности диагноза; решающее значение имеет сопряжение иммунологических отклонений с повторяющимися, тяжёлыми, атипичными или оппортунистическими инфекциями, низкой эффективностью вакцинации, затяжным воспалением, неблагоприятным течением основного заболевания и недостаточным ответом на стандартную антиинфекционную терапию.

Анализ причин развития вторичных иммунодефицитов показывает, что в современной клинике особенно велика роль ятрогенных и болезнь-ассоциированных форм. Расширение спектра иммунобиологических препаратов, таргетной терапии, химиотерапии, глюкокортикостероидов и клеточных технологий закономерно привело к росту числа пациентов с приобретённой иммунной недостаточностью. Особенно показательное влияние В-клеточно-таргетных препаратов и CAR-T-клеточной терапии, которые, будучи высокоэффективными в лечении лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний, могут вызывать длительную В-клеточную аплазию, стойкую гипогаммаглобулинемию и вторичную утрату поствакцинальной защиты. Не менее значимы иммунодефициты, ассоциированные с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, где инфекционный риск определяется не только самой гипогаммаглобулинемией, но и сложным сочетанием опухолевой иммуносупрессии, нарушений Т-клеточного звена, нейтропении, мукозальных повреждений и изменений системы комплемента. В

клинической перспективе это требует отказа от упрощённой модели, согласно которой вторичный иммунодефицит является лишь «побочным эффектом» лечения. Во многих случаях он представляет собой самостоятельную патогенетическую подсистему основного заболевания, оказывающую существенное влияние на прогноз, частоту госпитализаций, риск генерализованных инфекций и выживаемость пациентов.

Существенный вклад в формирование вторичных иммунодефицитов вносят хронические инфекции и длительно персистирующие воспалительные процессы. Наиболее классическим примером остаётся ВИЧ-инфекция, при которой вирус тропен к CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитам и постепенно формирует глубокий дефект клеточного иммунитета с нарастающей восприимчивостью к оппортунистическим инфекциям и реактивации латентных патогенов. Современные данные подчёркивают, что даже в эпоху эффективной антиретровирусной терапии проблема ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита не утратила значения: оппортунистические инфекции по-прежнему сохраняют клиническую релевантность, особенно при поздней диагностике, низкой приверженности лечению или недостаточной вирусологической супрессии; критическим маркёром выраженного иммунодефицита остаётся снижение числа CD4-клеток ниже 200 клеток/мм<sup>3</sup>. Важно и то, что инфекционные агенты способны индуцировать иммунодефицит не только путём прямого разрушения иммунокомпетентных клеток, но и через истощение иммунного ответа, хроническую активацию, нарушение межклеточной сигнализации и ремоделирование иммунологической памяти. Это хорошо видно на примере кори, сопровождающейся утратой части В-клеточной памяти, а также тяжёлой коронавирусной инфекции, при которой описаны лимфопения и длительные иммунорегуляторные сдвиги у части пациентов. Следовательно, инфекционная природа вторичных иммунодефицитов должна пониматься как динамический процесс, в котором иммунная недостаточность одновременно выступает и следствием, и фактором прогрессирования инфекционной патологии.

Не менее важным является вывод о фундаментальной роли нутритивных нарушений и белковых потерь в патогенезе вторичных иммунодефицитов. Недостаточность питания по-прежнему остаётся одной из ведущих мировых причин приобретённой иммунной недостаточности, поскольку затрагивает все уровни иммунного ответа — от структурной целостности эпителия и синтеза медиаторов до пролиферации лимфоцитов и

созревания иммунологических органов. Макронутриентный дефицит, дефицит цинка и витамина А, синдромы мальабсорбции, а также белковые потери через кишечник, почки или ожоговую поверхность сопровождаются гипопроteinемией, лимфопенией, нарушением продукции иммуноглобулинов, ослаблением Th1-ответа и повреждением мукозальной защиты. При нефротическом синдроме и протеинтерияющей энтеропатии вторичная гипогаммаглобулинемия нередко сочетается с другими механизмами иммунной недостаточности, включая лекарственно индуцированные нарушения и хроническое воспаление. В случае хронической болезни почек к белковым потерям присоединяется уремия, отрицательно влияющая как на врождённые, так и на адаптивные механизмы защиты. Из этого следует принципиально важный для клиники вывод: оценка иммунного статуса не может быть полноценной без анализа нутритивного и белкового обеспечения организма, а коррекция вторичного иммунодефицита во многих случаях невозможна без одновременного восстановления метаболического и трофического баланса. Возрастные аспекты также подтверждают, что вторичные иммунодефицитные состояния являются закономерным следствием изменения иммунной архитектуры организма в разные периоды жизни. У недоношенных детей незрелость врождённых и адаптивных механизмов, дефицит трансплацентарно полученных IgG, сниженная функциональная активность нейтрофилов и компонентов комплемента формируют высокую восприимчивость к инфекции ещё до влияния дополнительных неблагоприятных факторов. На противоположном полюсе возрастного континуума находится иммунное старение, включающее иммунсенесценцию и *inflammaging*. Его сущность заключается в прогрессирующем снижении эффективности противомикробной защиты, ослаблении вакцинного ответа, уменьшении репаративного потенциала, росте хронической низкоинтенсивной воспалительной активности и повышении частоты реактивации латентных инфекций. Тем самым возраст нельзя рассматривать лишь как фон: он является самостоятельным иммунопатогенетическим модификатором, усиливающим действие соматических болезней, злокачественных новообразований, лекарственной нагрузки и дефицитных состояний. В монографическом контексте это позволяет утверждать, что возраст-ассоциированные вторичные иммунодефициты представляют особую категорию, в которой количественные лабораторные отклонения нередко сочетаются с глубокой качественной перестройкой иммунного ответа.

Особое место среди иммунопатогенетических механизмов занимает утрата или снижение функции селезёнки. Постспленэктомические и гипоспленические состояния демонстрируют, что вторичный иммунодефицит может формироваться не только за счёт системной иммуносупрессии, но и вследствие выпадения органоспецифического звена иммунной защиты. Селезёнка выполняет фильтрационную функцию в отношении микроорганизмов крови, участвует в формировании гуморального ответа на капсульные антигены, содержит значимые популяции В-клеток памяти и моноцитарный резерв. Поэтому её отсутствие или функциональная несостоятельность закономерно приводят к уязвимости перед инвазивными инфекциями, прежде всего вызванными *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*, а в наиболее тяжёлых случаях — к развитию молниеносного постспленэктомического сепсиса. Данный вариант вторичного иммунодефицита хорошо иллюстрирует общий принцип: клинический риск определяется не только лабораторной глубиной дефекта, но и тем, какое именно звено антиинфекционной защиты утрачено. Именно поэтому в ряде случаев профилактическая вакцинация и раннее антибактериальное вмешательство имеют не меньшее значение, чем собственно иммунологическая терапия.

Клинико-иммунологическая характеристика вторичных иммунодефицитных состояний, рассмотренная в первой главе, позволяет сделать вывод о высокой вариабельности их фенотипов при сохранении ряда общих закономерностей. Наиболее типичными клиническими признаками являются рецидивирующие и затяжные инфекции дыхательных путей, частые бактериальные осложнения, хронические или рецидивирующие инфекции кожи и слизистых оболочек, медленное выздоровление после острых заболеваний, низкая эффективность стандартной антибактериальной терапии, склонность к инфекционной генерализации, а в случае клеточного или комбинированного дефекта — развитие вирусных, грибковых и иных оппортунистических инфекций. Однако клинический спектр не исчерпывается инфекциями. Вторичные иммунодефициты могут проявляться также вторичной аутоиммунной дисрегуляцией, хроническим воспалением, нарушением репарации тканей, истощением поствакцинального иммунитета и неблагоприятным течением основного заболевания. Следовательно, в диагностическом отношении особенно важно выявлять не отдельный симптом, а устойчивый синдромокомплекс, включающий инфекционную частоту, тяжесть, необычность возбудителей, наличие коморбидных состояний и связь симптоматики с началом или

эскалацией иммуносупрессивной терапии. Иммунологический профиль вторичных иммунодефицитов также требует комплексной интерпретации. Для гуморальных вариантов наиболее характерны снижение IgG, а нередко и сопутствующее уменьшение IgA и IgM, ослабление ответа на белковые и полисахаридные вакцины, признаки потери иммунологической памяти и нарушение посттерапевтической реконституции В-клеток. Для клеточных и комбинированных форм типичны лимфопения, изменение субпопуляционного состава Т-, В- и NK-клеток, нарушение кооперации лимфоцитов и увеличение риска тяжёлых вирусных и грибковых инфекций. При некоторых состояниях, например при хроническом лимфолейкозе, множественной миеломе или хронической болезни почек, лабораторная картина носит смешанный характер и отражает сочетание снижения антителообразования, Т-клеточной дисрегуляции, дефектов врождённого иммунитета и системного воспалительного фона. По этой причине диагностический алгоритм должен строиться не вокруг одного показателя, а на основе взаимосвязанной оценки клинического анамнеза, количественных уровней иммуноглобулинов, белкового обмена, клеточного иммунного фенотипа и функциональных тестов, включая оценку поствакцинальных антительных титров. Такой подход особенно важен для разграничения транзиторных и стойких форм, а также для выбора пациентов, нуждающихся в углублённом иммунологическом мониторинге.

Важнейшим итогом главы следует считать и то, что тяжесть вторичного иммунодефицита не всегда прямо коррелирует с выраженностью отдельных лабораторных отклонений. Клиническая значимость определяется совокупностью факторов: глубиной иммунного дефекта, длительностью его существования, возрастом пациента, коморбидным фоном, характером возбудителей, состоянием барьерных тканей, наличием белковых потерь, сопутствующим воспалением и лечебными воздействиями. Так, умеренное снижение IgG у одного пациента может не сопровождаться значимыми инфекциями, тогда как у другого, при сочетании с лимфопенией, нарушением вакцинного ответа и хроническим заболеванием лёгких, аналогичное лабораторное отклонение будет ассоциировано с частыми госпитализациями и тяжёлыми бактериальными осложнениями. Отсюда вытекает принципиальный для практики вывод: вторичные иммунодефицитные состояния требуют персонализированной оценки, а их диагностика должна опираться на критерии клинической значимости, а не только на статистическое отклонение показателей от референсного диапазона. Именно такой подход позволяет обосновать необходимость

иммуноглобулинозаместительной терапии, профилактической антибактериальной стратегии, вакцинации, коррекции белковых и микронутриентных дефицитов либо модификации основной терапии.

Таким образом, первая глава позволяет сформулировать обобщающий научный вывод: вторичные иммунодефицитные состояния представляют собой одну из наиболее сложных и клинически значимых форм иммунопатологии, в основе которой лежит многофакторное нарушение врождённых и адаптивных механизмов иммунной защиты, возникающее под влиянием заболеваний, инфекций, метаболических и нутритивных расстройств, возрастных изменений и лечебных вмешательств. Их современное понимание требует отказа от редуccionистской модели и перехода к системному взгляду, объединяющему этиологию, механизмы повреждения, органно-клеточный уровень иммунной дисфункции и клиническую феноменологию. Вторичный иммунодефицит — это не частное осложнение отдельной болезни, а самостоятельный патогенетический контур, способный определять течение основного процесса, изменять спектр инфекционных рисков, снижать эффективность профилактики и лечения и тем самым существенно влиять на исход заболевания. В этом состоит не только теоретическая, но и прикладная ценность рассмотренной главы: она создаёт концептуальную основу для дальнейшего анализа диагностических критериев, лабораторных маркеров, принципов мониторинга и патогенетически обоснованной коррекции вторичных иммунодефицитных состояний в последующих разделах монографии.

## ГЛАВА II

### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФИТОТЕРАПИИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

#### 2.1. Фитотерапия как направление комплексной коррекции иммунных нарушений: принципы, возможности и ограничения.

Фитотерапия в современной иммунологии представляет собой не просто использование лекарственных растений по традиции, а особое направление адьювантного, то есть вспомогательного, воздействия на иммунный ответ с помощью стандартизованных растительных препаратов, экстрактов и отдельных фитохимических молекул. В научном смысле её место определяется не идеей «укрепления иммунитета» вообще, а возможностью мягко модулировать врождённые и адаптивные механизмы защиты, воспалительную реактивность, барьерные функции слизистых и тканевую репарацию. В последние годы интерес к фитотерапии усилился по двум причинам. Во-первых, растёт число пациентов с хроническими воспалительными и иммунозависимыми заболеваниями, где требуется длительная терапия и где токсичность классических иммуномодуляторов ограничивает возможности лечения. Во-вторых, накоплены данные о том, что многие растительные вещества влияют не на один-единственный рецептор, а сразу на несколько сигнальных путей, связанных с цитокинами, транскрипционными факторами, окислительным стрессом и клеточным метаболизмом. Именно эта многомишенность и делает фитотерапию привлекательной как компонент комплексной коррекции иммунных нарушений, но одновременно создаёт серьёзные методологические трудности при оценке её эффективности.

Однако в академическом рассмотрении данной темы принципиально важно избегать двух крайностей. Первая состоит в безусловной идеализации фитотерапии как «естественной» и потому заведомо безопасной альтернативы фармакотерапии. Вторая — в её полном отрицании как области, якобы лишённой доказательной базы. Реальная ситуация значительно сложнее. Для ряда растительных препаратов имеются клинические исследования и метаанализы, указывающие на возможную пользу в отдельных нозологиях, особенно в качестве дополнения к стандартному лечению воспалительных заболеваний кишечника, некоторых респираторных инфекций и отдельных состояний в онкологии. Но одновременно большая часть литературы по иммуномодулирующему действию растений всё ещё

основана на доклинических моделях, а клинические данные остаются гетерогенными из-за различий в сырье, экстракции, дозах, длительности применения и критериях оценки исходов. Поэтому фитотерапия в иммунологии может обсуждаться только как патогенетически осмысленный и доказательно ограниченный компонент комплексной коррекции, а не как универсальная замена базисного лечения. С современных позиций иммунные нарушения, при которых вообще может рассматриваться фитотерапия, охватывают крайне широкий спектр состояний: от функционально обратимых дисбалансов врождённого ответа и хронического низкоинтенсивного воспаления до вторичных иммунодефицитов, аутоиммунных болезней, мукозальной иммунной дисрегуляции и посттерапевтических нарушений иммунного гомеостаза. Но сама логика её применения меняется в зависимости от патогенеза. При рецидивирующих инфекциях на первый план может выходить поддержка барьерного и врождённого иммунитета, тогда как при аутоиммунной патологии, напротив, требуется не стимуляция, а сдерживание избыточной воспалительной активации и восстановление регуляторного равновесия. Следовательно, фитотерапия в иммунологии должна пониматься как иммуномодулирующий, а не просто иммуностимулирующий подход. Это фундаментальное различие задаёт и её принципы, и её ограничения.

**Теоретические основания фитотерапии в иммунологии:** Иммунологическая рациональность фитотерапии основывается на том, что растительные вторичные метаболиты способны взаимодействовать с ключевыми узлами иммунного ответа. К числу наиболее изученных классов относятся полифенолы, флавоноиды, терпеноиды, сапонины, алкалоиды, растительные полисахариды и некоторые комплексы эфирных масел. Эти соединения могут влиять на активность макрофагов, дендритных клеток, НК-клеток, Т- и В-лимфоцитов, а также на выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Для многих фитохимических веществ описано участие в регуляции сигнальных путей NF-κB, MAPK, JAK/STAT, TLR-опосредованной передачи сигнала и NLRP3-инфламмосомы. Именно поэтому фитотерапия в теории может воздействовать не на одно звено, а на целую сеть иммунных событий, меняя направление ответа от чрезмерно провоспалительного к более сбалансированному или, наоборот, усиливая недостаточно активированные механизмы врождённой защиты.

Вместе с тем важно понимать, что в иммунологии многомишенность не равна универсальной пользе. Один и тот же фитоконпонент может оказывать разные эффекты в зависимости от дозы, модели заболевания,

клеточного микроокружения и стадии процесса. Это особенно наглядно показано для ряда полифенолов и сапонинов, которые в доклинических моделях могут подавлять выработку TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, изменять поляризацию макрофагов, модулировать созревание дендритных клеток и сдвигать баланс Th1/Th2 или Th17/Treg, но при этом в клинике не всегда воспроизводят столь же выраженный эффект. Причина заключается в том, что иммунный ответ в организме является контекст-зависимым, а фитопрепараты редко действуют по линейному принципу «одна молекула — один результат». Следовательно, теоретическая ценность фитотерапии заключается не в грубом усилении иммунитета, а в потенциальной способности поддерживать иммунный гомеостаз. Одним из наиболее перспективных направлений считается влияние растительных веществ на врождённый иммунитет. Растительные полисахариды, в частности из лекарственных грибов и некоторых адаптогенных растений, часто рассматриваются как молекулы, способные усиливать фагоцитоз, активировать антигенпредставляющие клетки и поддерживать секрецию иммунорегуляторных медиаторов. Современные обзоры подчёркивают, что именно макрофаги и дендритные клетки оказываются одной из главных мишеней для растительных иммуномодуляторов. Это объяснимо: врождённый иммунитет первым реагирует на повреждение и инфекцию, а значит, мягкая коррекция его активности может менять характер последующего адаптивного ответа. Но и здесь остаётся проблема трансляции результатов: многие убедительные данные получены *in vitro* или на животных моделях, а клиническое значение зависит от формы препарата, его биодоступности и особенностей пациента.

Не менее важен и другой уровень — мукозальный иммунитет и микробиота. Всё больше данных указывает на то, что часть фитохимических соединений реализует иммуномодуляцию не столько через прямое воздействие на лейкоциты, сколько через изменение кишечного барьера, микробных метаболитов и локальной регуляции Treg/Th17-оси. Для хронических воспалительных заболеваний кишечника это особенно значимо, поскольку там иммунопатология тесно связана с нарушением эпителиальной проницаемости, дисбиозом, локальной антигенной перегрузкой и стойкой продукцией провоспалительных медиаторов. В этом контексте фитотерапия интересна как инструмент не тотальной иммуносупрессии, а многокомпонентной коррекции: противовоспалительной, антиоксидантной, барьерной и, возможно, микробиом-модулирующей. Но именно здесь особенно остро проявляется проблема доказательности, поскольку прямое измерение вклада каждого механизма в клинический эффект затруднено.

Отдельного внимания заслуживает идея так называемой двунаправленной или нормализующей иммуномодуляции, часто встречающаяся в литературе по растительным препаратам. Её суть состоит в том, что фитокомплексы могут не просто стимулировать или угнетать иммунную реакцию, а способствовать возврату системы к более физиологическому уровню активности. Теоретически это особенно привлекательно при хроническом воспалении, где требуется не глубокая блокада иммунитета, а уменьшение патологического цитокинового фона при сохранении противoinфекционной защиты. Но данная концепция должна использоваться осторожно. В ряде работ она описывается скорее как интерпретационная модель, чем как строго доказанный универсальный принцип. Поэтому в академическом тексте корректнее говорить о контекст-зависимой иммуномодуляции растительными веществами, а не о гарантированной «нормализации иммунитета».

**Принципы применения фитотерапии в комплексной коррекции иммунных нарушений:** Первый и, вероятно, главный принцип — патогенетическая адресность. Фитотерапия не должна подбираться по абстрактному признаку «для иммунитета». В клинической иммунологии необходимо понимать, идёт ли речь о вторичном иммунодефиците с инфекционной уязвимостью, о хроническом воспалительном заболевании с гиперактивацией иммунного каскада, о нарушении мукозального барьера, о постинфекционной астенизации с воспалительным остаточным фоном или о смешанном фенотипе. Одни и те же растительные препараты не могут одинаково рационально применяться у пациента после цитотоксической терапии, у больного с язвенным колитом и у реципиента трансплантата, получающего такролимус. Следовательно, фитотерапия допустима только как элемент дифференцированной стратегии, где сначала формулируется иммунопатогенетическая цель, а уже затем выбирается средство с наиболее логичным механизмом действия.

Второй принцип — адьювантность. Даже при наличии обнадёживающих данных фитотерапия в иммунологии в большинстве случаев не должна рассматриваться как самостоятельная базисная терапия серьёзного иммунного расстройства. Это особенно очевидно для аутоиммунных и воспалительных заболеваний кишечника, где исследования чаще оценивают растительные препараты как дополнение к стандартной терапии, а не как её полную замену. Например, для куркумина и некоторых других растительных средств накоплены данные о возможной пользе при язвенном колите, но публикации подчёркивают, что речь идёт прежде всего

об адьювантном применении, а сами результаты неоднородны и зависят от дизайна исследований. В этом смысле корректнее говорить не о «лечении фитотерапией», а о включении фитотерапии в мультимодальную схему коррекции иммунного нарушения.

Третий принцип — стандартизация. Одной из основных причин противоречивости результатов фитотерапии остаётся огромная вариабельность сырья и препаратов. Экстракт одного и того же растения может различаться по содержанию активных веществ в зависимости от вида, части растения, географии выращивания, времени сбора, способа экстракции и хранения. Регуляторные документы ЕМА и руководства ВОЗ подчёркивают, что для растительных препаратов качество, идентичность, чистота, контроль примесей и воспроизводимость состава являются ключевыми условиями безопасности и интерпретируемости эффекта. Поэтому для иммунологической практики имеет значение не просто название растения, а конкретная стандартизованная лекарственная форма с известным профилем действующих веществ. Без этого любой разговор о дозе и клинической эффективности становится методологически уязвимым.

Четвёртый принцип — объективизация исходов. Вопрос о пользе фитотерапии нельзя решать исключительно по субъективному самочувствию. Для иммунных нарушений необходимы измеримые критерии: частота инфекций, длительность ремиссии, уровень маркеров воспаления, динамика эндоскопических или клинических шкал, ответ на вакцинацию, необходимость антибактериальной или противовоспалительной терапии, переносимость базисного лечения. Это особенно важно потому, что часть растительных препаратов может улучшать субъективное состояние за счёт неспецифических эффектов — например, влияния на аппетит, сон, астению или пищеварительный комфорт, — но не оказывать существенного воздействия на ключевые иммунологические параметры. В академическом анализе необходимо различать симптоматическую пользу, противовоспалительный эффект и собственно иммунокорректирующее значение.

Наиболее понятной областью потенциального применения фитотерапии остаются рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и состояния, при которых требуется мягкая поддержка врождённого иммунитета и местных барьеров. Самым изученным примером здесь является эхинацея. Систематические обзоры показывают, что некоторые препараты эхинацеи могут уменьшать риск отдельных эпизодов инфекций

верхних дыхательных путей, однако эффект на длительность заболевания либо невелик, либо непостоянен, а клиническая значимость остаётся предметом дискуссии. NCCIH также указывает, что доказательства её пользы ограничены и не позволяют рассматривать эхинацею как надёжное средство профилактики и лечения простуды. Следовательно, даже в наиболее популярной области применения фитотерапии данные остаются умеренными, а выводы — осторожными. При этом научный интерес к эхинацее сохраняется не столько из-за её «простудной» репутации, сколько из-за механистических данных. Современные обзоры описывают её способность влиять на врождённые и адаптивные реакции, а также демонстрируют противовирусные и иммуномодулирующие эффекты в доклинических моделях. Но именно эта ситуация хорошо иллюстрирует общий парадокс фитотерапии: убедительная биологическая правдоподобность не всегда переходит в воспроизводимый клинический результат. Причина кроется в неоднородности коммерческих препаратов, различии видов *Echinacea*, кратковременности большинства испытаний и трудности выбора правильной конечной точки. Для иммунологии это важный урок: правдоподобный механизм ещё не равен доказанной клинической эффективности.

Значительно более интересным с точки зрения иммунопатологии выглядит использование растительных препаратов как дополнения к терапии хронических воспалительных заболеваний кишечника. Здесь фитотерапия рассматривается не как стимуляция иммунитета, а как способ уменьшить патологическое воспаление, повлиять на барьерную функцию и частично скорректировать дисбаланс Treg/Th17, макрофагальную активацию и продукцию цитокинов. Систематический обзор и метаанализ 2024 года по фитотерапии при активном язвенном колите показал, что определённые растительные схемы могут ассоциироваться с улучшением клинических исходов, однако авторы одновременно подчёркивают ограниченность качества и однородности исследований. Аналогично, обзоры по куркумину указывают на возможную пользу как адъювантного средства при воспалительных заболеваниях кишечника, но отмечают непостоянство результатов между разными состояниями и препаратами. Куркумин вообще стал, пожалуй, самым показательным примером растительного иммуномодулятора в клинической литературе последних лет. Его привлекательность основана на сочетании противовоспалительного, антиоксидантного и сигнального действия: он способен вмешиваться в NF-κB, NLRP3, JAK/STAT и другие каскады, имеющие отношение к

хроническому воспалению. Методы систематического обзора показывают, что у части пациентов с язвенным колитом или синдромами воспалительного кишечного поражения куркумин в дополнение к стандартной терапии может улучшать симптомы и некоторые маркеры активности заболевания. Но имеются и существенные ограничения: низкая биодоступность, различие формул, зависимость эффекта от носителей и дозировки, а также недостаток крупных независимых исследований. Поэтому куркумин скорее демонстрирует потенциал фитотерапии как научного направления, чем служит основанием для универсальных клинических рекомендаций.

Похожая логика применима и к *Boswellia serrata*. В иммунологическом плане босвеллиевые кислоты интересны тем, что они влияют на медиаторы воспаления, фагоцитарную активность и цитокиновую регуляцию. Однако клиническая траектория этого средства оказалась менее прямолинейной, чем предполагалось на основании доклинических данных. Исторически *Boswellia* изучалась при воспалительных заболеваниях кишечника и других хронических воспалительных состояниях, но систематические обзоры указывают, что клиническое доказательство её эффективности остаётся ограниченным, а в некоторых нозологиях результат вообще не подтвердился. Таким образом, босвеллия подчёркивает ещё один важный момент: иммуномодулирующая активность на молекулярном и клеточном уровне сама по себе не гарантирует убедительного клинического выигрыша. Отдельную нишу занимает возможное использование фитотерапии в онкологии как поддерживающего иммуномодулирующего компонента. Здесь следует быть особенно осторожным, поскольку любое вмешательство пересекается с противоопухолевым лечением и риском лекарственных взаимодействий. Тем не менее определённые растительные препараты, например полисахариды женьшеня, исследовались как дополнение к стандартной терапии у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого; метаанализ 2024 года показал улучшение некоторых клинических показателей и изменение субпопуляций Т-лимфоцитов. Но переносить такие данные на всю онкологию недопустимо: речь идёт о весьма конкретных схемах и популяциях, а не об общем «иммуноподдерживающем» эффекте женьшеня для всех больных раком. Более того, онкологические пациенты особенно уязвимы к herb–drug interactions.

В ряде публикаций рассматриваются и другие фитохимические соединения, включая лютеолин, кверцетин, гинзенозиды, берберин, EGCG, 6-gingerol и 6-shogaol. Для многих из них описано влияние на дендритные клетки, Т-клеточный ответ, макрофагальную поляризацию и профили

цитокинов. Однако эта литература пока в основном механистическая и доклиническая. Для монографии важно подчеркнуть: иммунология растений сейчас развивается быстрее как наука о механизмах, чем как область клинически стандартизованных решений. Иными словами, спектр потенциально значимых молекул шире, чем спектр действительно доказанных терапевтических подходов. В этом и состоит одна из характерных особенностей современной фитотерапии: высокая научная перспективность при всё ещё ограниченной клинической зрелости.

**Ограничения доказательной базы:** Главным ограничением фитотерапии как направления комплексной коррекции иммунных нарушений является разрыв между доклинической и клинической доказательностью. В экспериментах на клетках и животных моделях растительные вещества часто демонстрируют выраженные иммуномодулирующие эффекты, но в реальной клинике эти эффекты оказываются слабее, непостояннее и труднее воспроизводимыми. Причина заключается не только в биологии человека, но и в том, что клинические исследования используют разные препараты, разные дозы, разные длительности лечения и различные критерии оценки. В результате метаанализы нередко обнаруживают сигнал потенциальной пользы, но одновременно указывают на методологическую неоднородность и риск смещения. Это особенно заметно для эхинацеи, куркумы, отдельных китайских фитокомпозиций и многих смесей, где формально «положительный результат» ещё не означает высокой степени доказанности.

Не менее серьёзна проблема стандартизации и воспроизводимости. В фармакологии синтетических лекарств активное вещество известно и количественно определено, тогда как для фитопрепаратов биологический эффект часто зависит от множества компонентов сразу. К тому же содержание маркерных веществ может меняться от партии к партии. ЕМА и ВОЗ подчёркивают, что качество растительных лекарственных средств требует особых подходов к идентификации сырья, контролю примесей, стабильности, количественному анализу и фармакопейным спецификациям. Без такой стандартизации научная интерпретация результатов и их переносимость между исследованиями остаются ограниченными. Для иммунологии это критично, потому что даже небольшие различия состава могут менять направление иммуномодуляции. К ограничениям относится и проблема биодоступности. Многие фитохимические молекулы биологически активны *in vitro*, но плохо всасываются, быстро метаболизируются или достигают тканей-мишеней в недостаточной концентрации. Куркумин — наиболее известный пример: при высокой экспериментальной активности его

системная биодоступность долго оставалась одной из ключевых преград для клинического использования, что и стимулировало создание различных носителей и формул. Но сама по себе попытка повысить биодоступность изменяет фармакокинетику и, потенциально, профиль безопасности. Следовательно, вопрос эффективности фитотерапии нельзя обсуждать без фармацевтической формы, режима приёма и взаимодействия с пищей и другими препаратами.

Наконец, существенным ограничением остаётся то, что многие работы оценивают не собственно иммунные нарушения, а отдельные заболевания, где иммунопатология является только частью процесса. Это означает, что положительный результат при язвенном колите, например, не даёт автоматически оснований переносить тот же препарат на другие воспалительные или иммунодефицитные состояния. В монографическом анализе это требует методологической строгости: фитотерапия должна оцениваться не по принципу «растение X полезно при воспалении вообще», а по принципу «есть ли данные о данном препарате в конкретном иммунопатогенетическом контексте». И пока таких данных для большинства направлений недостаточно.

**Безопасность, токсичность и взаимодействия:** Распространённое представление о том, что растительные средства по определению безопаснее синтетических, не подтверждается современными данными. Да, многие фитопрепараты хорошо переносятся в краткосрочных исследованиях, однако это не отменяет риска гепатотоксичности, аллергических реакций, контаминации, фальсификации и клинически значимых взаимодействий с лекарствами. Обзоры 2024–2025 годов по ботанической гепатотоксичности подчёркивают, что оценка безопасности растений затруднена из-за смешанного состава продуктов, вариабельности производства и трудности доказательства причинно-следственной связи между конкретным компонентом и повреждением печени. Тем не менее сам факт *herb-induced liver injury* сегодня считается несомненным, а потому в иммунологической практике, где пациенты часто получают и без того потенциально токсичную терапию, безопасность фитотерапии требует такой же серьёзной оценки, как и безопасность любого другого вмешательства.

Особенно осторожного подхода требует применение фитотерапии у пациентов, принимающих иммуносупрессоры. Для такролимуса и циклоспорина описаны взаимодействия с растительными средствами и пищевыми добавками, связанные прежде всего с системой CYP3A4 и P-

glycoprotein. Наиболее известен пример зверобоя, который может снижать экспозицию такролимуса и циклоспорина, создавая риск недостаточной иммуносупрессии. В литературе описаны также проблемные взаимодействия с рядом других растительных продуктов, включая некоторые формы куркумы и отдельные чаи, способные, наоборот, повышать концентрации препаратов и усиливать токсичность. Для трансплантологии и аутоиммунной терапии это принципиально: даже потенциально полезный по иммунологическим свойствам фитопрепарат может оказаться клинически неприемлемым из-за фармакокинетического конфликта с базисной терапией. Существует и проблема качества продукта как источника риска сама по себе. Обзоры по качественному контролю и контаминации показывают, что в растительных препаратах могут встречаться микробные загрязнения, тяжёлые металлы, пестициды, микотоксины, остаточные растворители и фармакологически активные примеси. Для иммунокомпрометированных пациентов это имеет особое значение, поскольку даже умеренное микробное загрязнение или вариабельность состава может изменить не только переносимость, но и направление иммунного ответа. Следовательно, в иммунологии вопрос «какое растение назначено?» недостаточен; необходимо задавать вопрос «какой именно продукт, какого качества и под каким контролем?».

В академическом смысле важна и граница показаний. Иммуностимулирующие растительные средства теоретически могут быть нежелательны или как минимум спорны при активных аутоиммунных заболеваниях, после трансплантации, на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, при тяжёлых аллергических заболеваниях и там, где даже небольшой сдвиг иммунной активности способен изменить течение болезни. Для части таких ситуаций прямых крупных исследований мало, но сама логика иммунопатогенеза делает нерациональным бесконтрольное применение средств с потенциально стимулирующим действием. В этом и состоит принципиальное ограничение фитотерапии в иммунологии: она требует более тонкой стратификации пациентов, чем это принято в популярной медицине.

**Перспективы развития:** Перспективы фитотерапии в иммунологии связаны прежде всего не с расширением эмпирического употребления растений, а с переходом к более точной, молекулярно и клинически валидированной модели. Наиболее вероятно, что будущее за стандартизованными экстрактами и выделенными фитохимическими фракциями, для которых можно установить воспроизводимый состав, фармакокинетику, клеточные мишени и предикторы ответа. Уже сейчас

исследования всё чаще сосредотачиваются не на «традиционном растении вообще», а на конкретных молекулах и сигнальных каскадах, затрагивающих дендритные клетки, макрофаги, T-регуляторные клетки, барьерную функцию кишечника и воспалительные инфламмосомы. Такой поворот приближает фитотерапию к иммунной фармакологии в строгом смысле слова.

Второе перспективное направление — сочетание фитотерапии с системной иммунодиагностикой. По мере развития мультиомных технологий, иммунного фенотипирования и анализа микробиоты становится возможным более точный подбор адьювантных вмешательств для конкретного пациента. Это особенно важно потому, что «иммунные нарушения» не являются единым состоянием: у одного пациента преобладает хроническое цитокиновое воспаление, у другого — нарушение барьера и микробиоты, у третьего — последствия иммуносупрессивной терапии. В такой логике фитотерапия может занять место не универсального средства, а модуля, применяемого у строго определённых фенотипов. Но для этого требуются исследования нового типа: с биомаркерами, стратификацией, контролем качества продукта и клинически значимыми конечными точками. Третья линия развития связана с новыми лекарственными формами. Для ряда фитохимических веществ уже изучаются наноформуляции, липосомальные системы и другие носители, направленные на повышение биодоступности и тканевой доставки. С иммунологической точки зрения это важно не только для усиления эффекта, но и для уменьшения вариабельности ответа. Однако такая эволюция фактически переводит фитотерапию из области классической медицины растений в область сложной фармацевтической инженерии, где вопрос «натуральности» становится вторичным по сравнению с вопросом контролируемости и воспроизводимости. Вероятно, именно в этом направлении и будет формироваться научно состоятельная фитотерапия будущего.

## **2.2. Иммуномодулирующие свойства лекарственных растений и их биологически активных соединений.**

Иммуномодулирующие свойства лекарственных растений в последние десятилетия стали одной из наиболее активно развивающихся областей иммунологии, фармакогнозии и трансляционной биомедицины. Этот интерес обусловлен сразу несколькими обстоятельствами. Во-первых, хронические воспалительные, аутоиммунные, инфекционные и опухолевые заболевания требуют средств, способных не только подавлять отдельные симптомы, но и тонко перенастраивать иммунный ответ. Во-вторых, накоплен значительный массив данных о том, что растительные экстракты и выделенные из них молекулы воздействуют на врожденный и адаптивный иммунитет многозвенно, затрагивая цитокиновую регуляцию, антигенпрезентацию, функцию фагоцитов, дифференцировку Т-клеток и барьерный иммунитет. В-третьих, именно в сфере природных иммуностропных веществ сегодня прослеживается путь от эмпирического применения в традиционной медицине к молекулярной верификации мишеней, фармакологическому профилированию и, в отдельных случаях, к клиническому внедрению. Вместе с тем научная ценность данного направления определяется не романтизированным представлением о «натуральных стимуляторах иммунитета», а возможностью изучать тонкие механизмы иммунной регуляции на примере сложных фитокомплексов и отдельных фитомолекул.

Принципиально важно подчеркнуть, что иммуномодуляция в современном понимании не тождественна иммуностимуляции. Лекарственное растение или его активный компонент могут усиливать защитные реакции в условиях иммунной недостаточности, но в ситуации гипервоспаления, аутоиммунного ответа или тканевой деструкции тот же агент способен проявлять сдерживающее, нормализующее действие. Поэтому корректнее говорить о восстановлении иммунного гомеостаза, чем о простом «усилении» иммунитета. Подобная двунаправленность во многом объясняется тем, что фитокомпоненты редко действуют на одну изолированную мишень. Они регулируют сеть взаимосвязанных путей, включая NF-κB, MAPK, JAK/STAT, PI3K/Akt, NLRP3-инфламмасому и редокс-зависимые механизмы, а также влияют на взаимодействие иммунных клеток с микробиотой и тканевым микроокружением. Именно поэтому растительные иммуномодуляторы представляют интерес не только как потенциальные лекарственные средства, но и как инструменты для изучения системной регуляции иммунного ответа. В то же время клиническая экстраполяция этих эффектов требует осторожности, поскольку

убедительность доклинических данных заметно опережает качество и однородность клинических исследований.

Наиболее раннее и универсальное звено фитоиммуномодуляции связано с влиянием на врожденный иммунитет, прежде всего на рецепторы распознавания образов. Для многих растительных полисахаридов показано взаимодействие с Toll-подобными рецепторами, особенно TLR2 и TLR4, с маннозным рецептором, а также с Dectin-1 и родственными лектиновыми рецепторами. Такое взаимодействие инициирует каскады MyD88-зависимой и MyD88-независимой передачи сигнала, меняет фосфорилирование внутриклеточных белков и приводит к активации транскрипционных программ, отвечающих за синтез цитокинов, хемокинов, оксида азота и ферментов окислительного взрыва. Важно, однако, что речь идет не о примитивной провоспалительной активации, а о регулируемом изменении функционального состояния клеток: в одних условиях преобладает усиление антимикробной готовности, в других — ограничение избыточного воспаления и переключение ответа на более резолютивный тип. Отсюда следует, что иммуномодулирующее действие лекарственных растений часто определяется не абсолютным направлением эффекта, а биологическим контекстом, дозой, структурой молекулы и метаболическим состоянием клетки-мишени.

Особую роль в реализации этих эффектов играют макрофаги и дендритные клетки. Макрофаг выступает ключевым интегратором сигналов врожденного иммунитета, и именно на уровне его поляризации многие фитосоединения проявляют наиболее отчетливую активность. Полисахариды растительного происхождения способны усиливать фагоцитоз, повышать экспрессию костимулирующих молекул, модулировать продукцию IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-12, а также смещать баланс между провоспалительным и репаративным фенотипами. Дендритные клетки, в свою очередь, являются главным мостом между врожденным и адаптивным иммунитетом. Для ряда фитокомпонентов показано влияние на экспрессию CD40, CD80, CD86, MHC-II, способность к миграции и секрецию IL-12, что непосредственно определяет силу и направленность Т-клеточного ответа. Не менее важна активация естественных киллеров: некоторые растительные препараты повышают их цитотоксичность и продукцию IFN- $\gamma$ , усиливая противовирусный и противоопухолевый надзор. Уже на этом уровне становится очевидным, что лекарственные растения воздействуют не на «иммунитет вообще», а на конкретные клеточные подсистемы с последующим перестроением межклеточной кооперации.

Воздействие на адаптивный иммунитет не менее многогранно. Фитокомпоненты могут изменять активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, влиять на соотношение Th1, Th2, Th17 и Treg, корректировать продукцию IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-17 и TGF- $\beta$ , а также косвенно модулировать В-клеточную дифференцировку и антителообразование. Для части соединений, в частности некоторых полифенолов, характерно снижение чрезмерной активации эффекторных Т-клеток и торможение дендритного созревания, что особенно значимо в моделях аутоиммунного воспаления. Для других, например ряда сапонинов и полисахаридов, более характерно усиление Th1-ответа, продукции IFN- $\gamma$  и активности цитотоксических клеток. В итоге один и тот же фитохимический класс может проявлять как иммуносупрессивные, так и иммуностимулирующие свойства, если рассматривать его действие в разных тканевых, дозовых и патофизиологических условиях. Именно эта контекстуальность отличает подлинную иммуномодуляцию от фармакологически грубого подавления или неспецифической активации иммунной системы. С молекулярной точки зрения центральными узлами фитоиммуномодуляции являются сигнальные пути, связывающие внешнее распознавание с транскрипционной программой иммунной клетки. Большинство изученных растительных иммуномодуляторов так или иначе воздействуют на NF- $\kappa$ B и MAPK, регулируя экспрессию цитокинов, адгезионных молекул, ферментов воспаления и факторов дифференцировки. Не менее важны мишени в системе JAK/STAT, определяющей направление цитокинового сигнала, и NLRP3-инфламмосома, контролирующая активацию каспазы-1 и созревание IL-1 $\beta$ . В последние годы особое внимание уделяется перекресту между воспалением и клеточной защитой от окислительного стресса, прежде всего оси Nrf2/НО-1. Для ряда фитосоединений показано, что противовоспалительный эффект реализуется не только через прямое торможение провоспалительных каскадов, но и через усиление цитопротективных, антиоксидантных программ. Следовательно, иммуномодуляция лекарственными растениями осуществляется не изолированно от общего клеточного метаболизма, а через глубокую перенастройку сопряжения между воспалением, окислительным стрессом и тканевой репарацией.

Все более очевидным становится и то, что часть иммунорегулирующего эффекта лекарственных растений реализуется опосредованно — через кишечную микробиоту и локальную фармакологию желудочно-кишечного тракта. Это особенно характерно для высокомолекулярных полисахаридов и соединений с низкой системной

биодоступностью. Такие молекулы могут не достигать высоких плазменных концентраций, но при этом изменять состав микробиоты, продукцию короткоцепочечных жирных кислот, состояние слизистого барьера и активность иммунных клеток кишечной лимфоидной ткани. Отсюда вытекает важное методологическое следствие: низкая биодоступность растительного вещества не всегда означает низкую биологическую значимость. Напротив, локальное действие в кишечнике или печени может запускать системные иммунные эффекты через метаболиты, микробиотические сигналы и ксенобиотическую защиту. Данный подход помогает объяснить, почему некоторые растительные иммуномодуляторы демонстрируют выраженные биологические эффекты в эксперименте, несмотря на ограниченную циркуляцию неизмененной молекулы в крови.

Если перейти к химической классификации, то среди растительных иммуностропных веществ наиболее последовательно изучены полисахариды. Именно им принадлежит особое место как наиболее типичным природным иммуномодуляторам с выраженным действием на врожденный иммунитет. Их активность определяется молекулярной массой, степенью ветвления, составом моносахаридов, наличием урсонических кислот, конформацией цепи и сопутствующими белковыми или фенольными фрагментами. На клеточном уровне полисахариды активируют макрофаги и дендритные клетки, усиливают синтез IL-12, TNF- $\alpha$  и NO, модулируют комплемент, повышают цитотоксичность NK-клеток и способны потенцировать гуморальный ответ. Особый интерес вызывают полисахариды женьшеня, астрагала, эхинацеи, солодки и ряда других лекарственных растений. Для них показаны как прямые эффекты на иммунные клетки, так и опосредованные — через микробиоту и барьерную функцию кишечника. Именно полисахариды чаще других растительных соединений рассматриваются как прототипы мягких иммунных адьювантов и средств сопровождения иммунной реконституции.

Вторая фундаментальная группа — полифенолы, включая флавоноиды, фенольные кислоты, стильбены и катехины. В отличие от полисахаридов, они реже выступают как прямые активаторы врожденных рецепторов и чаще действуют как тонкие регуляторы клеточного сигнала, оксидативного статуса и транскрипционного ответа. Для них характерна способность уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов, тормозить дегрануляцию тучных клеток, подавлять активацию NF- $\kappa$ B и AP-1, корректировать баланс Th17/Treg и снижать активность инфламмосомных путей. При этом многие полифенолы нельзя интерпретировать исключительно как противовоспалительные агенты. В некоторых моделях они восстанавливают нарушенную эффекторную функцию, уменьшают

супрессорное микроокружение, способствуют нормализации антигенпрезентации и повышают качество клеточного ответа. Следовательно, их иммуномодулирующий профиль складывается из противовоспалительных, антиоксидантных, барьерных и метаболических эффектов, которые взаимно усиливают друг друга.

Не менее значимы терпеноиды и сапонины. Именно эта группа наиболее убедительно демонстрирует возможность перевода растительного иммуномодулятора из сферы эмпирической фитотерапии в высокотехнологичную медицину. Тритерпеновые и стероидные сапонины женьшеня, сапонины *Quillaja saponaria*, дитерпеноид андрографолид, а также глицирризин и его метаболиты иллюстрируют широкий диапазон эффектов: от стимуляции дендритного созревания и усиления цитотоксического ответа до торможения гипервоспаления и индукции регуляторных контуров. Сапонины способны повышать проницаемость мембранных структур, усиливать антигенную презентацию и формирование антител, а также поддерживать Th1-ориентированную иммуногенность. Терпеноиды, напротив, часто проявляют выраженный противовоспалительный и антифибротический потенциал, действуя через подавление NF-κB, MAPK и NLRP3. Благодаря такой химической и биологической пластичности именно терпеноиды и сапонины оказались в центре внимания при создании растительных иммунных адьювантов и средств для регуляции хронического воспаления.

Следует отметить и более широкий круг растительных биологически активных молекул — алкалоиды, кумарины, лигнаны, полиацетилены, белково-полисахаридные комплексы и комбинации вторичных метаболитов в составе стандартизованных экстрактов. Важность этой группы определяется тем, что иммуномодулирующий эффект часто принадлежит не одному «главному» веществу, а ансамблю компонентов, взаимодействующих синергично или, напротив, ограничивающих чрезмерную активность друг друга. С этой точки зрения экстракт является не простым набором молекул, а динамической фармакологической системой. Однако именно здесь возникает главный методологический вызов: многофакторность эффекта повышает биологическую правдоподобность, но затрудняет воспроизводимость, стандартизацию и сопоставимость исследований. Поэтому переход от традиционного знания к доказательной базе требует не только выделения маркерных веществ, но и анализа матричных взаимодействий внутри фитокомплекса, а также учета того, что иммунологически значимыми могут быть не только исходные компоненты растения, но и их метаболиты, образующиеся в процессе пищеварения и микробной биотрансформации.

Среди конкретных лекарственных растений наиболее известным иммуномодулятором в европейской и североамериканской традиции остается эхинацея, прежде всего *Echinacea purpurea*. Ее иммуотропная активность связывается с несколькими химическими группами: высокомолекулярными полисахаридами, алкамидами, производными кофейной кислоты и сопутствующими фенольными соединениями. На уровне клеточных эффектов для эхинацеи описаны модуляция функции макрофагов и дендритных клеток, изменение секреции цитокинов, усиление отдельных параметров врожденной защиты и влияние на противовирусные механизмы. Вместе с тем наиболее показательной чертой эхинацеи является именно неоднозначность клинического профиля: систематический анализ данных показывает тенденцию к снижению IL-6, IL-8 и TNF и повышению IL-10, однако общий риск систематической ошибки в исследованиях высок, а данные по профилактике и лечению простуды остаются непоследовательными. Государственные обзоры подчеркивают, что клинически значимый эффект не доказан убедительно для всех препаратов, а безопасность в целом приемлема, хотя возможны аллергические реакции и кожные высыпания, особенно у детей. Таким образом, эхинацея является не столько безусловно установленным препаратом, сколько моделью того, как перспективные иммунологические эффекты сталкиваются с проблемами фитохимической неоднородности и методологической разобщенности клинических испытаний.

Женьшень, прежде всего *Panax ginseng*, представляет собой, напротив, пример растения с чрезвычайно широким спектром описанных иммунных эффектов. Ключевыми его компонентами являются гинзенозиды и полисахариды, причем разные фракции способны существенно различаться по механизму действия. Для женьшеня показано влияние на макрофаги, НК-клетки, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, а также на системное воспаление и устойчивость к инфекционным воздействиям. Полисахаридные компоненты женьшеня активируют дендритные клетки и усиливают гуморальный и клеточный ответ, а отдельные гинзенозиды могут изменять поляризацию Т-хелперов и цитокиновый профиль. В ряде клинических работ, включая рандомизированные исследования, описано увеличение числа Т- и В-клеток и лейкоцитов после курса корейского красного женьшеня у здоровых взрослых. Однако крупные обзоры клинических испытаний также показывают, что собственно раздел «воспаление и иммунитет» у женьшеня пока представлен ограниченным числом исследований, а результаты по эффективности и безопасности требуют более строгой стандартизации по типу препарата, дозе и конечным точкам. Тем не менее именно женьшень

остаётся одним из наиболее убедительных примеров растения, у которого экспериментальная иммунологическая база хорошо сочетается с ранними сигналами клинической применимости.

*Curcuma longa* и её главный полифенольный компонент куркумин занимают особое место среди растительных иммуномодуляторов благодаря ярко выраженной молекулярной многомишенности. Куркумин взаимодействует с макрофагами, дендритными клетками, В- и Т-лимфоцитами, изменяет активность транскрипционных факторов и регулирует баланс между регуляторными и эффекторными клетками. В одних моделях он подавляет созревание дендритных клеток и ограничивает гипертрофическую активацию, в других — способствует уменьшению Тreg-опосредованной супрессии и повышению активности CD8-клеток. Такой, на первый взгляд, парадокс хорошо отражает фундаментальную особенность фитоиммуномодуляции: один и тот же агент нормализует дисбаланс, а не просто сдвигает иммунную систему в одном направлении. Ограничивающим фактором клинического применения куркумина остаётся его низкая биодоступность, обусловленная плохой растворимостью, быстрым метаболизмом и быстрым системным клиренсом. Поэтому значительная часть современных исследований посвящена не только его биологическим эффектам, но и разработке формул с улучшенной доставкой, включая липосомальные, мицеллярные и наноструктурированные формы. В научном смысле куркумин важен прежде всего как образцовый пример сильной иммунобиологической активности, фармакокинетически ограниченной при обычном пероральном введении.

Зеленый чай, получаемый из *Camellia sinensis*, и его основная катехиновая фракция, прежде всего эпигаллокатехин-3-галлат, демонстрируют иной тип иммуномодулирующей активности. Для EGCG характерно подавление избыточной активации Т-клеток, торможение их пролиферации, снижение продукции ряда цитокинов и угнетение LPS-индуцированного созревания дендритных клеток через MAPK- и NF-κB-зависимые механизмы. Одновременно в ряде моделей показано его влияние на баланс CD4/CD8-клеток и способность смягчать иммунопатологические проявления хронического воспаления. Такой профиль делает катехины зеленого чая перспективными средствами иммунной коррекции при состояниях, где доминирует воспалительный компонент, а не дефицит защитной активности. Однако именно на примере EGCG особенно отчетливо видно, что граница между нутрицевтиком и лекарством проходит по дозе, форме и длительности применения: высокодозированные экстракты зеленого чая ассоциированы с риском лекарственно-индуцированного повреждения

печени, и этот риск усиливается при длительном приеме некоторых концентрированных форм. Следовательно, даже в отношении широко употребляемых растений нельзя некритично переносить представления о пищевой безопасности на фармакологические дозировки экстрактов.

Солодка, или *Glycyrrhiza glabra*, интересна тем, что сочетает противовоспалительные, противовирусные и иммунорегулирующие свойства. Наиболее изученным компонентом является глицирризин, однако существенный вклад в общий эффект вносят и его метаболиты, полисахариды, флавоноиды и другие вторичные метаболиты. Для глицирризина описано стимулирование созревания дендритных клеток с повышением экспрессии CD40, CD86 и MHC-II, усиление продукции IL-12 и влияние на Т-клеточную стимуляцию. В то же время некоторые компоненты солодки способны способствовать индукции регуляторных Т-клеток, что подчеркивает ее иммуномодулирующий, а не однозначно иммуностимулирующий профиль. Клиническое значение солодки ограничивается не только вариабельностью препаратов, но и хорошо известными рисками безопасности: метаболиты глицирризина ингибируют 11 $\beta$ -HSD2 в дистальном нефроне, что ведет к псевдогиперальдостеронизму, задержке натрия, гипертензии и гипокалиемии, особенно при длительном и высокодозном применении. Поэтому солодка — наглядный пример того, как выраженный иммунобиологический потенциал соседствует с четко очерченными фармакотоксикологическими ограничениями. *Andrographis paniculata* и ее дитерпеноид андрографолид занимают важное место в азиатских фармакопейных традициях и современной фитотерапии как средства с выраженной противовоспалительной и иммунорегулирующей активностью. Андрографолид способен подавлять NF- $\kappa$ B, модулировать MAPK-каскады, влиять на NLRP3-инфламмасому, уменьшать инфильтрацию тканей Т-клетками и макрофагами, а также корректировать соотношение Th1/Th17-популяций. По этой причине его рассматривают как перспективный агент при воспалительных заболеваниях кишечника, аутоиммунных процессах и некоторых инфекционно-воспалительных состояниях. Параллельно полисахариды астрагала рассматриваются как более типичный иммунный «тоник»: для них показана активация макрофагов, дендритных клеток, НК-клеток, Т- и В-лимфоцитов, а также влияние на поляризацию макрофагов и зрелость антигенпрезентирующих клеток. Сопоставление андрографолида и полисахаридов астрагала особенно показательно: один класс соединений преимущественно ограничивает патологическое воспаление, другой — усиливает защитную реактивность, но оба служат инструментами иммунной перенастройки. Именно это

подтверждает, что лекарственные растения следует систематизировать не по условному признаку «усиления иммунитета», а по профилю регулируемого иммунного ответа.

Наиболее убедительным доказательством реальной клинической ценности растительных иммуномодуляторов является использование сапонинов QS-21, выделяемого из *Quillaja saponaria*, в составе современных вакцинных адъювантов. QS-21 вошел в адъювантные системы AS01B и AS01E, применяемые в лицензированных вакцинах, включая Shingrix и Агехву. Этот факт принципиален не только практическим успехом, но и концептуально: он демонстрирует, что растительное иммуноактивное вещество может быть не вспомогательной добавкой неопределенного действия, а стандартизованным компонентом высокорегулируемой биомедицинской технологии. Сапониновые адъюванты усиливают антительный ответ, способствуют Th1-направленной иммуногенности и активации цитотоксических Т-лимфоцитов через влияние на дендритные клетки и антигенную презентацию. Следовательно, на примере QS-21 растительная иммуномодуляция достигает уровня доказанной клинической трансляции, где исходное природное вещество становится частью прецизионного иммунологического инструмента. Это один из сильнейших аргументов в пользу того, что поиск биологически активных соединений в лекарственных растениях имеет не только этнофармакологическую, но и прямую биотехнологическую перспективу.

Тем не менее основная масса данных о растительных иммуномодуляторах по-прежнему остается доклинической. Для большинства растений и фитосоединений преобладают результаты *in vitro* и *in vivo* на животных моделях, тогда как клинические исследования ограничены по размеру выборки, неоднородны по дизайну и нередко используют суррогатные или плохо сопоставимые иммунологические конечные точки. Особенно часто варьируют ботаническая идентификация сырья, часть растения, метод экстракции, содержание маркерных веществ, режим дозирования и длительность приема. В результате даже для хорошо известных растений, таких как эхинацея и женьшень, можно наблюдать сочетание многообещающих иммунологических сигналов с ограниченной возможностью сделать окончательные терапевтические выводы. Современные обзоры прямо указывают, что перспективные эффекты в доклинике часто сопровождаются ограниченными и порой противоречивыми результатами в клинических испытаниях, что связано с недостаточной стандартизацией и вариабельным методологическим качеством. Поэтому

главная задача на данном этапе состоит не в расширении перечня «иммунных трав», а в повышении строгости доказательной базы.

Отдельной проблемой является стандартизация фитопрепаратов. Иммунологический эффект экстракта зависит от вида растения, хемотипа, условий культивации, времени сбора, используемой части сырья, режима сушки, растворителя, способа очистки и хранения. Даже незначительные сдвиги в составе могут изменить соотношение стимулирующих и сдерживающих фракций, а следовательно — и иммунобиологический профиль препарата. В этой связи современная фитотерапевтика все настойчивее требует обязательного использования химического профилирования, хроматографического «отпечатка», ДНК-баркодирования, количественного анализа маркерных соединений и контроля загрязнений. Без такой стандартизации невозможно сопоставлять результаты исследований, формировать корректные дозовые рекомендации и оценивать истинную воспроизводимость иммунологических эффектов. Для монографического анализа это особенно важно: обсуждать иммуномодулирующее действие следует не абстрактно для «растения в целом», а по отношению к конкретному стандартизованному препарату, содержащему определенные группы активных веществ в верифицированной концентрации.

Фармакокинетические ограничения составляют второй крупный барьер клинической трансляции. Многие растительные молекулы, включая куркумин, ресвератрол и катехины зеленого чая, обладают плохой растворимостью, нестабильностью в просвете кишечника, низкой абсорбцией, выраженным пресистемным метаболизмом и быстрым выведением. Вследствие этого концентрации исходной молекулы в плазме могут быть низкими, а прогнозирование системного эффекта — затрудненным. Однако современная иммунология природных соединений показывает, что эту проблему нельзя трактовать упрощенно. С одной стороны, действительно разрабатываются липосомальные, мицеллярные, наночастичные и фосфолипидные формы для повышения биодоступности. С другой стороны, низкая системная экспозиция не исключает локального действия в кишечнике и печени, а также образования активных метаболитов, способных влиять на иммунитет косвенно. Таким образом, вопрос биодоступности должен рассматриваться не только количественно, но и концептуально: важно не просто увеличить уровень молекулы в крови, а понять, в каком органе и в какой форме реализуется ее иммунобиологическая активность.

Не меньшую значимость имеют вопросы безопасности и лекарственных взаимодействий. Растительное происхождение не

гарантирует фармакологической мягкости. Солодка может вызывать гипертензию и гипокалиемию, концентрированные экстракты зеленого чая — лекарственно-индуцированное поражение печени, эхинацея — аллергические реакции у предрасположенных лиц. Дополнительную сложность создают взаимодействия с лекарственными средствами через систему цитохромов СYP и транспортеры, включая P-gp. Такие взаимодействия могут вести как к усилению токсичности, так и к снижению эффективности сопутствующей терапии, что особенно важно в онкологии, трансплантологии и при хронических воспалительных заболеваниях. Следовательно, иммуномодулирующие фитопрепараты должны рассматриваться в рамках полноценной клинической фармакологии, с учетом коморбидности, сопутствующего лечения, возраста, функции печени и почек, а также фармакогенетической variability. Научно обоснованное применение лекарственных растений невозможно без перехода от представления о них как о «мягких добавках» к пониманию их как сложных биологически активных систем с реальными, иногда сильными фармакологическими последствиями.

В целом иммуномодулирующие свойства лекарственных растений и их биологически активных соединений следует рассматривать как результат сложного, многозвенного и контекст-зависимого воздействия на иммунную систему. Их действие охватывает врожденное распознавание, фагоцитоз, антигенпрезентацию, НК-цитотоксичность, дифференцировку Т-хелперов, регуляторные контуры, антителообразование, инфламмасомную активацию, редокс-регуляцию, барьерную функцию и ось «кишечник–микробиота–иммунитет». Полисахариды преимущественно проявляют свойства мягких иммунных активаторов и адьювантов; полифенолы чаще действуют как регуляторы воспалительного сигнала и иммунного метаболизма; терпеноиды и сапонины демонстрируют широкий диапазон эффектов от ограничения гипервоспаления до усиления антиген-специфической иммуногенности. Наиболее зрелым направлением клинической трансляции сегодня являются растительные адьюванты вакцин, тогда как большинство остальных фитоиммуномодуляторов требуют более строгой стандартизации, фармакокинетической оптимизации и качественных клинических исследований. Именно в этой триаде — молекулярная верификация, технологическая стандартизация и клиническая проверка — следует видеть перспективу дальнейшего развития научной фитоиммунологии.

### **2.3. Механизмы воздействия фитопрепаратов на врожденный и адаптивный иммунитет.**

В последние десятилетия интерес к фитопрепаратам как к потенциальным регуляторам иммунной системы существенно возрос, что обусловлено одновременно несколькими обстоятельствами. С одной стороны, стало очевидно, что иммунные нарушения лежат в основе или сопровождают широкий круг патологических состояний — от инфекционных и аутоиммунных заболеваний до опухолевого роста, хронического воспаления, метаболических расстройств и возраст-ассоциированной дисфункции тканей. С другой стороны, накопление данных молекулярной иммунологии показало, что природные растительные соединения способны взаимодействовать не с одной мишенью, а сразу с несколькими сигнальными узлами, определяющими распознавание опасности, продукцию цитокинов, презентацию антигена, дифференцировку лимфоцитов и формирование иммунологической памяти. Именно эта многокомпонентность и делает фитопрепараты предметом повышенного внимания: они рассматриваются не столько как «стимуляторы иммунитета» в упрощенном понимании, сколько как сложные иммуномодуляторы, способные в зависимости от контекста усиливать, ограничивать или перенаправлять иммунный ответ. Современные обзоры подчеркивают, что клиническая ценность фитопрепаратов определяется не абстрактной «натуральностью», а их способностью участвовать в тонкой настройке иммунного гомеостаза через сеть врожденных и адаптивных механизмов.

С научной точки зрения термин «фитопрепарат» объединяет весьма неоднородный круг объектов: от цельных экстрактов лекарственных растений до стандартизованных смесей отдельных классов фитохимических соединений — полифенолов, флавоноидов, терпеноидов, алкалоидов, сапонинов, лигнанов, полисахаридов и других вторичных метаболитов растений. Их иммунобиологические эффекты определяются не только исходной химической структурой, но и способом экстракции, степенью очистки, наличием сопутствующих компонентов, метаболической трансформацией в организме и влиянием кишечной микробиоты на их биодоступность. Поэтому обсуждение механизмов воздействия фитопрепаратов на иммунитет требует отказа от чрезмерно обобщенных формулировок. Один и тот же растительный препарат может демонстрировать иммуностимулирующие свойства в условиях иммунодепрессии, противовоспалительное действие при гиперактивации врожденного ответа и иммунорегуляторные эффекты в отношении T-клеточного баланса. Такая контекстуальная зависимость не является

противоречием; напротив, она отражает саму природу иммунной системы как динамичной сети, чувствительной к дозе, времени воздействия, тканевому микроокружению и исходному воспалительному фону.

Современная иммунология рассматривает иммунный ответ как интегрированную последовательность событий, в которой врожденный и адаптивный иммунитет не существуют отдельно, а непрерывно взаимодействуют. Врожденный иммунитет обеспечивает первичное распознавание микробных и тканевых сигналов опасности, быстрое включение барьерных, клеточных и гуморальных механизмов защиты и формирование воспалительного микроокружения. Адаптивный иммунитет обеспечивает антигенную специфичность, клональную экспансию эффекторных лимфоцитов, выработку антител и иммунологическую память. Фитопрепараты могут вмешиваться в эту систему на всех уровнях: на поверхности эпителиальных клеток, в рецепторных системах макрофагов и дендритных клеток, в ядерных транскрипционных каскадах, в редокс-регуляции воспаления, в поляризации Т-хелперов, в активности цитотоксических лимфоцитов и в функции В-клеток. По существу, речь идет не о воздействии на одну «иммунную функцию», а о влиянии на целую архитектуру иммунной коммуникации. Поэтому для всестороннего понимания иммуномодулирующего потенциала фитопрепаратов необходимо анализировать их действие последовательно — от молекулярных сенсоров врожденного иммунитета до эффекторных реакций адаптивной фазы.

Исходной точкой для действия многих фитопрепаратов служат барьерные структуры и клетки врожденного иммунитета. Эпителий дыхательных путей, кишечника и кожи не является пассивной оболочкой: он активно участвует в иммунном распознавании, синтезирует хемокины, антимикробные пептиды, регулирует проницаемость межклеточных контактов и взаимодействует с локальной микробиотой. Растительные биоактивные соединения способны влиять на устойчивость эпителиального барьера, снижать оксидативное повреждение, ограничивать избыточную активацию воспалительных генов и тем самым изменять начальные условия, в которых разворачивается иммунный ответ. Особенно важно, что регуляция барьерной функции часто оказывает системное иммунологическое значение: уменьшая трансэпителиальную транслокацию микробных и воспалительных сигналов, фитопрепараты способны ослаблять хроническое врожденное воспаление и изменять характер последующей адаптивной активации. В этом смысле их воздействие на иммунитет начинается еще до фазы полноценного клеточного ответа.

Ключевыми молекулярными сенсорами врожденного иммунитета, через которые реализуется значительная часть эффектов фитопрепаратов, являются рецепторы распознавания паттернов, прежде всего Toll-like receptors, C-type lectin receptors и NOD-like receptors. Эти рецепторы экспрессируются макрофагами, дендритными клетками, В-клетками, отдельными субпопуляциями Т-клеток, а также эпителиальными и некоторыми другими неиммунными клетками. Активация или, напротив, ограничение их сигнальной передачи ведет к перестройке каскадов NF-κB, MAPK, JAK/STAT, PI3K/Akt и других путей, определяющих синтез провоспалительных медиаторов, ко-стимулирующих молекул и факторов выживания клеток. Для фитопрепаратов принципиально важно то, что они могут действовать как на уровне мембранных рецепторов и их адаптерных белков, так и на уровне внутриклеточных сигнальных узлов, меняя силу и качество ответа на один и тот же стимул. Поэтому иммуномодуляция растительными средствами часто проявляется не абсолютным подавлением или стимуляцией воспаления, а перенастройкой его амплитуды и продолжительности.

Особое место в системе врожденного иммунитета занимают макрофаги, которые выступают одновременно эффекторными клетками защиты, регуляторами воспаления и организаторами последующей адаптивной фазы. Именно на уровне макрофагов наиболее отчетливо проявляется двунаправленный характер действия фитопрепаратов. Растительные полисахариды, а также некоторые полифенольные и терпеноидные компоненты способны изменять функциональное состояние макрофагов, влияя на их активацию, фагоцитоз, экспрессию поверхностных рецепторов, синтез оксида азота и профиль секретируемых цитокинов. В зависимости от биохимического контекста это может означать усиление противомикробной активности, ограничение тканедеструктивного воспаления или сдвиг поляризации от хронически провоспалительного к более регуляторному фенотипу. В онкологическом и хроническом воспалительном контексте особенно обсуждается способность растительных полисахаридов воздействовать на поляризацию макрофагов и изменять микроокружение тканей так, чтобы оно меньше поддерживало персистирующее воспаление или иммунное уклонение. Тем самым фитопрепараты влияют не только на отдельную клетку, но и на целостную цитокиновую топографию воспалительного очага. С макрофагальной регуляцией тесно связана и проблема продукции цитокинов. Многие фитопрепараты оказывают эффект именно через перераспределение цитокинового ответа, снижая избыток IL-1β, IL-6, TNF-α, отдельных

хемокинов и индуцибельной NO-синтазы, но не обязательно подавляя защитный противомикробный потенциал иммунной системы в целом. Такой тип действия особенно характерен для ряда полифенолов, в том числе куркумина, который в доклинических моделях и обзорах описывается как соединение, способное снижать транскрипцию NF-κB-зависимых провоспалительных генов и модифицировать продукцию медиаторов в макрофагах, дендритных клетках, В- и Т-лимфоцитах. Это обстоятельство имеет принципиальное значение: фитопрепараты все чаще рассматриваются не как средства «усиления иммунитета» любой ценой, а как агенты, способные уменьшать патологически неэффективное, затяжное и тканеповреждающее воспаление, сохраняя или даже повышая функциональную согласованность иммунного ответа. Такая концепция особенно важна при хронических воспалительных и иммуноопосредованных заболеваниях.

Не менее значимым звеном врожденного иммунитета, чувствительным к действию фитопрепаратов, являются дендритные клетки. Их биологическая роль заключается в том, что они связывают неспецифическое распознавание патогенов с запуском антиген-специфического Т-клеточного ответа. Созревание дендритных клеток, их способность к захвату антигена, экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости, ко-стимулирующих белков и миграции в лимфоидные органы определяют качество последующей адаптивной иммунной реакции. В обзорах подчеркивается, что растительные компоненты могут модулировать фенотип дендритных клеток как в иммуностимулирующем, так и в иммунорегуляторном направлении. Это означает возможность управления самой развилкой иммунного ответа: активацией эффекторных Т-клеток, поддержанием толерантности либо ограничением патологической гиперреактивности. Воздействие фитопрепаратов на дендритные клетки особенно важно для понимания их роли в формировании адьювантных эффектов, в противоопухолевом иммунитете и в коррекции дисбаланса между воспалением и иммунной регуляцией.

Нейтрофилы, NK-клетки и система комплемента также входят в круг эффекторов, на которые могут воздействовать фитопрепараты. Хотя этот аспект часто освещается менее подробно, имеющиеся обзоры указывают, что растительные полисахариды способны прямо или косвенно активировать не только макрофаги и дендритные клетки, но и NK-клетки, а также влиять на комплемент-зависимые реакции. Для врожденной защиты это имеет особое значение, поскольку именно раннее цитотоксическое и фагоцитарное звено во многом определяет скорость элиминации патогенов и интенсивность

сигналов, поступающих в адаптивную систему. В то же время чрезмерная активация этих же клеток способна усиливать тканевое повреждение. Поэтому наиболее перспективными считаются не те фитопрепараты, которые вызывают максимальную активацию врожденного ответа, а те, которые обеспечивают его функциональную адекватность — достаточную для защиты, но не переходящую в длительное повреждающее воспаление. В этом проявляется фундаментальный принцип растительной иммуномодуляции: коррекция качества ответа важнее его простого усиления.

Отдельного внимания заслуживает влияние фитопрепаратов на инфламмосомные механизмы врожденного иммунитета, прежде всего на NLRP3-инфламмосому. Эта мультибелковая система играет ключевую роль в созревании IL-1 $\beta$  и IL-18, в поддержании воспалительного ответа, в реакции на микробные и стрессовые сигналы, а также в регуляции взаимодействия иммунных и эпителиальных клеток, особенно в кишечнике. Современные обзоры указывают, что различные растительные биоактивные молекулы способны ограничивать избыточную активацию NLRP3 через влияние на NF- $\kappa$ B-сигналинг, митохондриальный стресс, образование активных форм кислорода и сборку инфламмосомного комплекса. Это особенно важно при хронических воспалительных заболеваниях, при которых патогенез поддерживается не столько внешней инфекцией, сколько самоподдерживающимся стерильным воспалением. Следовательно, одна из центральных точек приложения фитопрепаратов в врожденном иммунитете состоит в том, чтобы уменьшить вероятность перехода полезной ранней защиты в патологическую воспалительную самоподдерживающуюся реакцию. С молекулярной точки зрения значительная часть иммуномодулирующих эффектов фитопрепаратов реализуется через контроль клеточного редокс-состояния и связанных с ним транскрипционных программ. Активные формы кислорода являются не только повреждающими агентами, но и сигнальными молекулами, определяющими активацию NF- $\kappa$ B, AP-1, инфламмосом, аутофагии и цитокиновой секреции. Растительные полифенолы и другие фитохимические соединения способны одновременно ослаблять избыточное окислительное напряжение и влиять на регуляторные оси Nrf2/ARE и NF- $\kappa$ B. Поэтому их антиоксидантное действие нельзя сводить к «нейтрализации свободных радикалов» в упрощенном смысле; фактически речь идет о перестройке иммуновоспалительного сигнала на стыке метаболизма и транскрипционной регуляции. В ряде обзоров также подчеркивается эпигенетический компонент этих эффектов: фитохимические вещества могут воздействовать на ацетилирование гистонов, ДНК-метилирование и экспрессию микроРНК, тем самым меняя не только

текущую активность воспалительных генов, но и устойчивость клеточных программ ответа

### **Выводы по второй главе**

Проведённый анализ позволяет заключить, что фитотерапия в современной иммунологии должна рассматриваться не как архаичная или исключительно эмпирическая практика, а как одно из направлений комплексной коррекции иммунных нарушений, обладающее собственной теоретической и экспериментальной базой, но требующее строгой доказательной интерпретации. Её научная ценность определяется тем, что лекарственные растения и выделенные из них биологически активные соединения способны воздействовать одновременно на несколько уровней иммунного ответа: на процессы врождённого распознавания патогенов, цитокиновую регуляцию, антигенпрезентацию, функциональное состояние Т- и В-лимфоцитов, иммунометаболические пути, оксидативный стресс и тканевое воспаление. Вместе с тем сама идея фитотерапевтической коррекции иммунных нарушений не должна сводиться к упрощённому понятию «стимуляции иммунитета». Современные данные скорее свидетельствуют о возможности иммунорегуляции, то есть о способности отдельных фитопрепаратов в зависимости от дозы, химического состава, исходного иммунного статуса и модели патологии либо усиливать недостаточный иммунный ответ, либо ограничивать его патологическую гиперактивацию. Именно поэтому термин «иммуномодулирующее действие» в отношении фитопрепаратов является методологически более точным, чем термин «иммуностимулирующее действие».

С позиций клинической иммунологии принципиально важно, что фитотерапия может претендовать лишь на статус компонента комплексного лечения, но не на роль самостоятельной альтернативы патогенетически обоснованной терапии при тяжёлых иммунопатологических состояниях. Это особенно очевидно при вторичных иммунодефицитах, аутоиммунных заболеваниях, онкогематологической патологии, посттрансплантационной иммуносупрессии и тяжёлых инфекциях, где исход заболевания определяется глубиной иммунных нарушений и своевременностью специализированного лечения. В этих условиях фитопрепараты могут рассматриваться как адьювантный инструмент, потенциально влияющий на устойчивость слизистых барьеров, выраженность воспаления, функциональную активность отдельных иммунных клеток, частоту инфекционных эпизодов или переносимость основного лечения, но не как замена противомикробной, иммунозаместительной, противоопухолевой либо

иммуносупрессивной терапии. Тем самым научно оправданной является только такая модель применения фитотерапии, при которой она интегрируется в общую стратегию ведения пациента, а её назначение основывается на понимании механизма действия, профиля безопасности, стандартизации препарата и риска взаимодействий с базисными лекарственными средствами.

Вторая глава показывает, что иммуномодулирующий потенциал лекарственных растений связан прежде всего с многообразием их биологически активных соединений. К числу наиболее значимых относятся полисахариды, флавоноиды и другие полифенолы, терпеноиды, сапонины, алкалоиды, алкамиды, фенольные кислоты, а также отдельные гликозидные и липофильные фракции. Принципиальная особенность фитопрепаратов состоит в том, что они редко действуют как однокомпонентные фармакологические агенты. Напротив, их эффект формируется на основе поликомпонентности и мультитаргетности, благодаря чему один и тот же экстракт способен одновременно влиять на клеточную сигнализацию, окислительно-восстановительное состояние, продукцию медиаторов воспаления и межклеточную кооперацию. Научный интерес к фитотерапии в иммунологии во многом обусловлен именно этим свойством: полифункциональные природные соединения потенциально лучше соответствуют многоуровневой организации иммунной системы, чем узконаправленные воздействия. Однако эта же особенность создаёт и методологические трудности, поскольку затрудняет точную атрибуцию эффекта отдельному веществу, усложняет воспроизводимость результатов и требует особенно строгой стандартизации исходного сырья и технологии экстракции.

Анализ механизмов воздействия фитопрепаратов на врождённый иммунитет позволяет сделать вывод, что их наиболее изученные эффекты реализуются через изменение функциональной активности клеток первой линии иммунной защиты. Речь идёт прежде всего о макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах и натуральных киллерах, которые определяют раннее распознавание угрозы и запускают последующую координацию иммунного ответа. Для ряда растительных полисахаридов показана способность связываться с рецепторными структурами на поверхности иммунных клеток и через внутриклеточные сигнальные каскады активировать их созревание, пролиферацию и цитокиновую функцию. Особенно часто описывается влияние на PI3K/Akt-, MAPK-, Notch- и NF-κB-зависимые пути, в результате чего меняется фагоцитарная активность, экспрессия костимулирующих молекул и секреция провоспалительных либо иммунорегуляторных

медиаторов. В этом отношении растительные полисахариды представляют особый интерес, поскольку они способны выступать своеобразными природными иммунными триггерами, не просто усиливая врождённый ответ, но и создавая предпосылки для более полноценной активации адаптивного звена. Тем самым фитотерапия получает иммунобиологическое обоснование не на уровне абстрактных представлений, а на уровне конкретных клеточных и молекулярных механизмов.

Не менее важно, что фитопрепараты способны воздействовать не только на интенсивность воспаления, но и на его качество. Современные исследования показывают, что отдельные растительные соединения участвуют в переключении макрофагального фенотипа, регулируют баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, ограничивают избыточную активацию NF-κB-зависимых программ и одновременно поддерживают цитопротективные пути, связанные с Nrf2 и антиоксидантным ответом. Такая двойственная направленность имеет особое значение для иммунопатологии, поскольку многие клинически значимые нарушения связаны не столько с абсолютной слабостью иммунитета, сколько с его неадекватной, энергетически неэффективной или хронически воспалительной активацией. В этом контексте фитотерапия интересна как средство не механического «усиления», а более тонкой перенастройки врождённого иммунного ответа и иммунометаболизма. Полифенолы, в частности куркумин, ресвератрол, кверцетин и близкие по действию вещества, рассматриваются как соединения, способные ограничивать патологическое воспаление, модулировать выработку цитокинов и уменьшать оксидативное повреждение тканей. Следовательно, их клинический потенциал особенно заметен там, где иммунные нарушения сочетаются с хроническим низкоинтенсивным воспалением и оксидативным стрессом.

Воздействие фитопрепаратов на адаптивный иммунитет также носит многоуровневый характер. Через активацию антигенпрезентирующих клеток и изменение цитокинового микроокружения они способны влиять на дифференцировку Т-хелперных популяций, функциональное состояние цитотоксических Т-лимфоцитов, активность регуляторных Т-клеток, а также на процессы В-клеточной активации и антителообразования. Наиболее важным здесь является не столько абсолютное усиление какой-либо одной популяции, сколько изменение кооперативных отношений между клетками иммунной системы. Для растительных иммуномодуляторов описаны эффекты, связанные с поддержанием баланса Th1/Th2-ответа, улучшением антигенспецифического антительного ответа, усилением цитотоксической

активности и модуляцией продукции интерферонов. Эти механизмы особенно значимы в тех ситуациях, где необходимо восстановить нарушенную координацию между врождённым и адаптивным иммунитетом. Именно поэтому в последние годы фитотерапевтические и фитохимические подходы обсуждаются не только в контексте традиционного лечения инфекций и астенических состояний, но и как возможные адъювантные стратегии в вакцинологии, онкоиммунологии и восстановительной медицине.

Особого внимания заслуживают лекарственные растения, наиболее часто фигурирующие в иммунологической литературе как источники биологически активных иммуномодуляторов. Для эхинацеи характерно сочетание алкамидов, полисахаридов и производных кофейной кислоты, которые связывают с её влиянием на дендритные клетки, макрофаги, цитокиновую сеть и общую противоинфекционную резистентность. Для женьшеня описаны эффекты гинзенозидов и полисахаридов, касающиеся как врождённого, так и адаптивного иммунитета. Астрагал рассматривается как один из наиболее изученных источников растительных полисахаридов и сапонинов, способных изменять функциональную активность макрофагов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов и НК-клеток. Андрографолид, выделяемый из *Andrographis paniculata*, демонстрирует иммуномодулирующее действие через влияние на макрофагальную поляризацию, цитокиновый профиль и антигенспецифический ответ. Куркумин, хотя чаще рассматривается в русле противовоспалительной фитохимии, также имеет несомненное значение для иммунной регуляции благодаря влиянию на транскрипционные и метаболические пути воспаления. Однако обобщение этих данных требует осторожности: даже внутри одной ботанической группы иммунологические эффекты экстрактов могут существенно различаться в зависимости от вида растения, используемой части, способа экстракции и соотношения химических фракций.

Существенным итогом главы является вывод о том, что фитотерапия может реализовывать иммуномодулирующее действие не только непосредственно через клетки иммунной системы, но и опосредованно — через барьерные ткани, микробиоту и иммунометаболические связи. Современный взгляд на иммунитет всё в большей степени связан с представлением о кишечнике как об одном из ключевых органов иммунной регуляции. Многие растительные соединения способны изменять состав и метаболическую активность кишечной микробиоты, влиять на проницаемость слизистого барьера и тем самым менять характер системного

иммунного ответа. Это позволяет объяснить, почему некоторые фитопрепараты проявляют иммунологические эффекты даже при ограниченной системной биодоступности: их первичная мишень может находиться в кишечнике, а дальнейшее действие опосредуется через микробные метаболиты, эпителиальный барьер и локальную иммунную сеть слизистых оболочек. Вследствие этого фитотерапия приобретает особое значение при состояниях, где иммунные расстройства сочетаются с дисбиотическими и барьерными нарушениями. Вместе с тем данное направление ещё находится в стадии активного формирования, и перенос экспериментальных моделей на клиническую практику требует дальнейшего уточнения.

Клинические возможности фитотерапии в коррекции иммунных нарушений следует оценивать сдержанно, но без недооценки её потенциала. Наиболее обоснованным на сегодняшний день представляется её применение в качестве дополнительного средства при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей, в периодах реконвалесценции, при хронических воспалительных состояниях низкой и умеренной активности, а также в программах поддерживающей терапии, направленной на снижение воспалительной перегрузки и повышение адаптационных возможностей организма. Кроме того, данные о растительных иммуномодуляторах и особенно о растительных полисахаридах и сапонинах подтверждают перспективность их использования в адъювантных технологиях, в том числе в составе вакцинных платформ, где требуется усиление антигенпрезентации, антителообразования и клеточного иммунного ответа. Таким образом, фитотерапия оказывается значимой не только на уровне индивидуального лечения, но и как источник молекулярных прототипов для современной иммунобиотехнологии. В этом состоит её особая научная ценность: даже там, где традиционный фитопрепарат ещё не получил окончательной клинической верификации, его активные компоненты могут становиться основой для разработки новых иммуномодуляторов и адъювантов.

## ГЛАВА III

### ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

#### 3.1. Применение лекарственных растений при вторичных иммунодефицитах инфекционного, соматического и стресс- индуцированного генеза.

Вторичные иммунодефициты представляют собой приобретенные нарушения иммунной реактивности, возникающие не вследствие врожденного дефекта иммунной системы, а под влиянием инфекций, опухолей, хронических соматических заболеваний, лекарственной иммуносупрессии, белково-энергетической недостаточности, метаболических и нейроэндокринных расстройств. Их клиническая значимость определяется тем, что они затрагивают как врожденные, так и адаптивные звенья иммунитета, проявляясь рецидивирующими инфекциями, снижением вакцинного ответа, хроническим воспалением, ухудшением течения основного заболевания и ростом общей инфекционной уязвимости. В современной клинической практике вторичные иммунодефициты встречаются существенно чаще первичных, а их течение нередко определяется не одним изолированным дефектом, а сочетанием гуморальной, клеточной и фагоцитарной недостаточности. Именно поэтому поиск дополнительных средств иммуномодулирующей поддержки, не подменяющих этиотропную и патогенетическую терапию, но способных повлиять на устойчивость организма к инфекциям и выраженность воспалительной дисрегуляции, остается одной из актуальных задач клинической иммунологии.

Особый интерес в этом контексте вызывают лекарственные растения и стандартизованные фитопрепараты. В отличие от однонаправленных синтетических иммуномодуляторов, они содержат комплексы биологически активных веществ — полисахариды, сапонины, терпеноиды, флавоноиды, фенольные кислоты, алкаамиды и иные вторичные метаболиты, способные воздействовать одновременно на несколько уровней иммунной регуляции. Для клинициста это обстоятельство двояко. С одной стороны, растительные препараты потенциально способны мягко модулировать макрофагально-дендритное звено, цитокиновую сеть, функции НК-клеток, Т- и В-клеточную кооперацию, барьерную устойчивость слизистых и нейроиммунные связи. С другой стороны, именно многокомпонентность и вариабельность состава делают их доказательную оценку сложной: терапевтический эффект одного

стандартизованного экстракта нельзя автоматически переносить на все препараты, выпускаемые под одинаковым ботаническим названием. Следовательно, обсуждение роли лекарственных растений при вторичных иммунодефицитах должно опираться не на традиционалистское представление о «натуральном стимуляторе иммунитета», а на критическую оценку конкретных препаратов, клинического контекста и уровня доказательности. Патогенетически целесообразность фитотерапии при вторичных иммунодефицитах определяется не самой нозологической этикеткой, а механизмом иммунной дисфункции. При инфекционном генезе на первый план обычно выступают истощение врожденного ответа, дисфункция слизистого барьера, рецидивирующие респираторные инфекции и необходимость уменьшить частоту осложнений и антибактериальных курсов. При соматическом генезе, особенно у пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, онкологическими заболеваниями и их лечением, иммунная недостаточность формируется на фоне хронического стерильного воспаления, метаболического стресса, нарушения фагоцитоза, ухудшения презентации антигена и ослабления Т- и В-клеточных реакций. При стресс-индуцированном варианте центральную роль играют хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, симпатическая гиперактивация, избыток кортизола, изменения трафика лимфоцитов и последующее ослабление защитных функций. Это означает, что и фитопрепараты в этих трех клинических сценариях не могут применяться по одной и той же схеме: их задачи различаются — от умеренной противoinфекционной профилактики до коррекции нейроэндокринно-иммунной дезадаптации.

С методологической точки зрения применение лекарственных растений при вторичных иммунодефицитах возможно лишь как составная часть комплексной терапии. Это особенно важно подчеркнуть в условиях клинической неоднородности рассматриваемых состояний. Ни один фитопрепарат не может рассматриваться как замена противомикробной терапии при активной инфекции, антиретровирусного лечения при ВИЧ-инфекции, коррекции гипергликемии при диабете, нефрологической тактики при хронической болезни почек, противоопухолевого лечения при гемобластозах или психотерапевтических и фармакологических вмешательствах при тяжелых стрессовых и тревожных расстройствах. В лучшем случае речь идет об адьювантном подходе: о снижении частоты инфекционных эпизодов, смягчении иммунодепрессивных последствий терапии, поддержании иммунных показателей, уменьшении выраженности

стресс-ассоциированной дизрегуляции и повышении общей адаптационной устойчивости организма. Такая постановка вопроса позволяет избежать главной методологической ошибки фитотерапии — подмены базовой медицины вспомогательным средством.

При анализе применения лекарственных растений при инфекционном генезе вторичного иммунодефицита наиболее убедительная доказательная база касается рецидивирующих острых респираторных инфекций, прежде всего верхних дыхательных путей. Эти состояния не исчерпывают весь спектр инфекционного иммунодефицита, однако именно здесь клинические исследования фитопрепаратов проведены наиболее системно. С патогенетических позиций такие препараты привлекают внимание потому, что сочетают умеренные иммуномодулирующие, противовоспалительные и иногда прямые противовирусные свойства, что теоретически позволяет уменьшить инфекционную нагрузку без грубого вмешательства в иммунный гомеостаз. Наиболее изученными в этом отношении являются эхинацея, андрографис и препараты женьшеня, хотя уровень доказательности для них различается, а переносимость и взаимодействия требуют отдельной оценки. Эхинацея остается одним из самых известных фитопрепаратов, применяемых для профилактики респираторных инфекций. По данным NIH Office of Dietary Supplements, клинические исследования дают смешанные результаты: в целом препараты эхинацеи могут несколько уменьшать риск развития инфекции верхних дыхательных путей, но не демонстрируют убедимого сокращения продолжительности заболевания. В той же базе отмечено, что 2019 систематический обзор и метаанализ показал снижение риска инфекции верхних дыхательных путей на 22% по сравнению с плацебо, тогда как лечение уже развившейся простуды оставалось существенно менее убедительным. Более свежий метаанализ ERA-PRIMA 2024 года, включивший 30 клинических исследований и 5652 участника, показал уменьшение частоты респираторных инфекций, риска рецидивов, осложнений и потребности в антибиотикотерапии, причем наибольший эффект наблюдался у спиртовых экстрактов свежего сырья *Echinacea purpurea*. Однако этот же массив данных не отменяет проблемы неоднородности препаратов и различий между клинически изученными экстрактами и реальным рынком.

С клинико-иммунологической точки зрения эхинацея интересна не как грубый «стимулятор», а как препарат с комбинированным влиянием на врожденный ответ и воспалительную регуляцию. По данным ODS, ей

приписываются способность стимулировать моноциты и NK-клетки, уменьшать связывание вирусов с клетками хозяина и снижать продукцию воспалительных цитокинов. В практическом отношении это делает ее более логичной в фазе профилактики и раннего респираторного эпизода у пациентов с умеренной склонностью к частым инфекциям, чем при тяжелом установленном иммунодефиците с выраженной клеточной недостаточностью. В подобных ситуациях ее роль скорее состоит в уменьшении частоты инфекционных «срывов» и антибиотиконагрузки, чем в восстановлении глубоко нарушенного иммунитета.

Одновременно эхинацея иллюстрирует важнейшую проблему всей фитотерапии вторичных иммунодефицитов — отсутствие эквивалентности между ботаническим названием и терапевтическим продуктом. Анализ 22 моно-препаратов эхинацеи, представленных на немецком рынке, показал выраженную гетерогенность по виду растения, используемой части, способу экстракции, дозировке, стандартизации и анализу ингредиентов. Авторы подчеркивают, что клинические исследования далеко не всегда отражают реальную рыночную ситуацию. Следовательно, при обсуждении эхинацеи в монографическом контексте корректно говорить не о «растении как таковом», а о частично подтвержденной клинической эффективности отдельных стандартизованных препаратов. Это обстоятельство принципиально важно при вторичных иммунодефицитах, где даже небольшая ошибка в выборе некачественного или недостаточно стандартизованного продукта может свести ожидаемый адьювантный эффект к нулю. Безопасность эхинацеи в целом оценивается как удовлетворительная при кратковременном применении, однако спектр ограничений следует учитывать особенно тщательно у иммунокомпromетированных пациентов. NCCIH указывает, что для большинства взрослых краткий прием препаратов *E. purpurea* вероятно безопасен, но возможны аллергические реакции, в том числе выраженные; наиболее частые побочные эффекты — диспепсические проявления. ODS дополняет эти данные указанием на потенциальные взаимодействия с препаратами, метаболизируемыми через систему цитохрома P450, а также на риск снижения эффективности иммуносупрессантов из-за предполагаемой иммуностимулирующей активности. Поэтому у пациентов после трансплантации, при аутоиммунных заболеваниях, на фоне биологической терапии, а также у беременных применение эхинацеи требует особой осторожности или отказа.

Андрографис метельчатый занимает промежуточное положение между симптоматическим фитопрепаратом и умеренным иммуномодулятором. По данным ODS, его основные активные соединения — андрографолид и родственные дитерпеновые лактоны — обладают противовирусными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Несколько клинических исследований показали уменьшение длительности инфекции верхних дыхательных путей и выраженности симптомов, а систематические обзоры и метаанализы 2015 и 2017 годов свидетельствовали о снижении тяжести кашля, боли в горле и общего симптомокомплекса. Вместе с тем авторы подчеркивают неоднородность исследований, зависимость результата от формы препарата и недостаточную независимость части клинических испытаний от производителей. С позиций вторичного иммунодефицита инфекционного генеза андрографис можно рассматривать прежде всего как средство уменьшения клинической выраженности неосложненных респираторных эпизодов у лиц со склонностью к частым инфекциям, а не как препарат для лечения тяжелой иммунной недостаточности. Практическая ценность андрографиса усиливается тем, что его эффект не сводится к субъективному облегчению симптомов. Доклинические и обзорные данные указывают на сочетание противовирусной активности, противовоспалительного действия и влияния на иммунные клетки и цитокины. Однако и здесь необходима клиническая сдержанность: препарат не должен использоваться как альтернатива антибактериальной терапии при бактериальных осложнениях или как замена этиотропного лечения у пациентов с доказанным вирусным заболеванием, требующим специфической терапии. Безопасность при кратковременном приеме в типичных дозах оценивается как приемлемая, но описаны тошнота, рвота, головокружение, кожные высыпания, диарея и усталость; кроме того, у препарата есть потенциальные взаимодействия с антикоагулянтами, антигипертензивными средствами и иммунодепрессантами. При вторичном иммунодефиците эта последняя деталь особенно важна, поскольку немалая часть пациентов одновременно получает базисную терапию хронических заболеваний.

Женьшень, прежде всего *Panax ginseng* и *Panax quinquefolius*, рассматривается как более системный иммуномодулятор и адаптоген. ODS указывает, что гинзенозиды и микробиот-зависимый метаболит compound K являются ключевыми биоактивными компонентами, а доклинические данные свидетельствуют о стимуляции пролиферации В-лимфоцитов, повышении продукции некоторых интерлейкинов и интерферона- $\gamma$ , а также о возможной

противовирусной и противовоспалительной активности. При этом клиническая значимость этих эффектов у людей остается менее определенной, чем лабораторная правдоподобность. Тем не менее ряд исследований при профилактике респираторных инфекций показывает снижение риска развития простуды и гриппоподобных заболеваний, хотя влияние на длительность уже возникшей инфекции остается неясным.

Клинические данные по женьшеню при инфекционной уязвимости выглядят осторожно обнадеживающими. В fact sheet ODS отмечено, что систематический обзор и метаанализ 2020 года, включивший 10 клинических исследований и 2058 участников, показал снижение риска развития острой инфекции верхних дыхательных путей на 31%, но не подтвердил сокращения продолжительности симптомов. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с гинсаном — кислым полисахаридом корейского женьшеня — у добровольцев 50–75 лет через 8 и 14 недель наблюдалось значимое усиление цитотоксической активности НК-клеток, повышение фагоцитарной активности периферических клеток крови и рост TNF- $\alpha$  при хорошей переносимости. Для пациентов со вторичными иммунодефицитами инфекционного генеза это позволяет рассматривать стандартизованные женьшеневые препараты как возможное средство функциональной поддержки врожденного ответа, особенно у лиц старших возрастных групп и пациентов с повторными сезонными респираторными инфекциями. Однако речь идет именно о профилактической и восстановительной стратегии, а не о лечении тяжелой инфекции. В целом применение лекарственных растений при инфекционном генезе вторичного иммунодефицита целесообразно прежде всего у пациентов с рецидивирующими, но не крайне тяжелыми эпизодами острых респираторных инфекций, в период реконвалесценции, а также как дополнение к базисной профилактике у лиц с функционально сниженной иммунной резистентностью. Наиболее рациональным является использование стандартизованных экстрактов с клинически описанными характеристиками, а не произвольных многокомпонентных смесей. В этой группе больных фитопрепараты преследуют три основные цели: уменьшение частоты эпизодов, снижение выраженности симптомов и осложнений, а также сокращение потребности в антибиотиках. При этом у пациентов с глубокой клеточной иммунной недостаточностью, оппортунистическими инфекциями или выраженной коморбидностью ожидать от фитотерапии самостоятельного иммуновосстановительного эффекта не следует.

Соматический генез вторичных иммунодефицитов значительно сложнее для фитотерапевтического анализа, поскольку включает метаболические, почечные, онкологические и терапевтически индуцированные формы иммунной недостаточности. При сахарном диабете хроническая гипергликемия, метаболическая дисрегуляция и ускоренное иммунное старение ухудшают как врожденные, так и адаптивные ответы, повышая восприимчивость к инфекциям и снижая вакцинный ответ. При хронической болезни почек формируется состояние *secondary immunodeficiency related to kidney disease*, включающее повышенную восприимчивость к инфекциям, ослабленный ответ на вакцинацию и сочетанное поражение врожденных и адаптивных механизмов. При гематологических и солидных опухолях иммунная недостаточность усугубляется самой болезнью и противоопухолевым лечением, в том числе В-клеточно-деплетирующими агентами, стероидами и цитостатиками. В таком контексте роль лекарственных растений должна оцениваться не как универсальная «поддержка иммунитета», а как средство смягчения конкретных звеньев дисрегуляции — воспаления, оксидативного стресса, нарушения клеточной кооперации и функционального истощения иммунных клеток. Среди лекарственных растений при соматически обусловленных вторичных иммунодефицитах наиболее подробно изучен астрагал перепончатый и его полисахаридные фракции. Обзорные работы последних лет рассматривают астрагаловые полисахариды как многокомпонентные иммуномодуляторы с центральной ролью TLR4-опосредованных сигнальных путей. Они усиливают фагоцитарную активность макрофагов, повышают секрецию TNF- $\alpha$  и NO, способствуют созреванию дендритных клеток, влияют на пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и участвуют в противовирусном и противоопухолевом иммунном ответе. Важно, что эти эффекты особенно выражены именно в моделях иммуносупрессии, а не только у исходно здоровых животных, что делает их патогенетически интересными для вторичных иммунодефицитов соматического и терапевтически индуцированного типа.

Наибольшее количество клинических данных по астрагалу получено в онкологии, прежде всего в контексте иммуносупрессии, связанной со злокачественными опухолями и химиолучевой терапией. В метаанализе 2025 года, включившем 31 рандомизированное исследование и 2648 пациентов с различными злокачественными опухолями, добавление астрагаловых полисахаридов было ассоциировано с улучшением CD3+, CD4+ и отношения CD4+/CD8+ при отсутствии значимого изменения CD8+ и с низкой частотой

ряда нежелательных явлений. Обзор 2024 года по астрагалу в иммунной онкологии также подчеркивает, что астрагаловые вмешательства в клинических испытаниях связывались с улучшением качества жизни, иммунных параметров и отдельных симптомов, включая проявления химиотерапевтической нейротоксичности. Эти данные делают астрагал наиболее убедительным кандидатом для обсуждения фитотерапии при соматических вторичных иммунодефицитах, особенно в онкологическом и онкогематологическом профиле. Однако даже для астрагала следует сохранять клиническую строгость. Во-первых, часть исследований выполнена в рамках восточноазиатских медицинских систем с использованием различных формул, а не одного унифицированного препарата. Во-вторых, улучшение иммунологических маркеров само по себе не всегда означает столь же убедимое улучшение «жестких» клинических исходов, таких как общая выживаемость, частота тяжелых инфекций или возможность уменьшить дозу базовой терапии. В-третьих, онкологический пациент часто получает препараты с узким терапевтическим окном, и любое фитосредство должно оцениваться на предмет фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий. Поэтому астрагал уместнее рассматривать не как самостоятельное «лечение иммунодефицита», а как перспективный адъювант в онкологической поддерживающей терапии при наличии стандартизованного препарата и врачебного контроля.

У пациентов с солидными опухолями данные по более широкому классу растительных формул также указывают на возможность иммунологической поддержки. Систематический обзор 2024 года, посвященный пациентам с немелкоклеточным раком легкого, показал, что растительные препараты, назначавшиеся без сопутствующей химиотерапии, ассоциировались с ростом CD4<sup>+</sup> и отношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> и снижением CD8<sup>+</sup>, а в одном исследовании — с уменьшением уровней IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  и числа Treg. Однако сами авторы подчеркивают ограниченность клинического материала, гетерогенность составов и высокий риск систематической ошибки. Для монографического анализа это важно как указание на перспективу направления, но не как основание для безоговорочных клинических рекомендаций. При диабет-ассоциированной иммунной дисфункции ситуация иная. Здесь вторичный иммунодефицит проявляется не столько выраженной гипогаммаглобулинемией, сколько сочетанием нарушенного фагоцитоза, ослабленной коммуникации врожденного и адаптивного звеньев, склонности к гипервоспалительному ответу и снижению вакцинной эффективности. В таком контексте

лекарственные растения теоретически должны быть направлены не на чрезмерную стимуляцию, а на нормализацию иммунометаболических связей, уменьшение оксидативного стресса и поддержку клеточной кооперации. Женьшень и астрагал здесь выглядят патогенетически наиболее интересными благодаря сочетанию иммуномодулирующих, антиоксидантных и противовоспалительных эффектов. Но следует признать, что именно клинических исследований, специально ориентированных на вторичный иммунодефицит при диабете, пока недостаточно; значительная часть аргументации остается доклинической или экстраполируется из других контекстов.

Похожая логика применима и к хронической болезни почек. Понятие SIDKD отражает тот факт, что при хроническом почечном повреждении иммунная недостаточность имеет системный характер и включает сниженный ответ на вакцины, повышенную инфекционную заболеваемость, хроническое воспаление, нутритивные нарушения и уремически индуцированную дисфункцию иммунных клеток. В такой ситуации фитотерапия может рассматриваться только как вспомогательный элемент, направленный на уменьшение воспалительной нагрузки и поддержку функциональной устойчивости иммунных клеток, но не как средство коррекции самого нефрологического субстрата иммунодефицита. Для этой группы пациентов особенно важны безопасность, дозозависимость и отсутствие взаимодействий с нефрологической фармакотерапией. Именно поэтому даже потенциально полезные растения должны использоваться здесь особенно осторожно, а доказательная база по их применению остается намного слабее, чем в онкологическом или респираторном сегментах. Женьшень в соматическом контексте заслуживает отдельного обсуждения. Помимо инфекционной профилактики, ему приписываются антидиабетические, противовоспалительные и органопротективные свойства. Обзор по трансплантационной медицине указывает, что женьшень широко используется населением, однако его безопасность и эффективность у реципиентов трансплантатов на иммуносупрессивной терапии остаются неустановленными. Доклинические данные показывают возможность благоприятной иммунорегуляции и защиты от токсичности кальциневриновых ингибиторов, но клинические выводы здесь преждевременны. Одновременно ODS предупреждает о потенциальном усилении гипогликемического эффекта антидиабетических препаратов, риске взаимодействий со стимуляторами и снижении эффективности иммуносупрессантов. Следовательно, женьшень у соматически отягощенных

больных — не универсальный адаптоген «по умолчанию», а препарат, требующий отбора пациента по рискам и целям.

Таким образом, при соматическом генезе вторичных иммунодефицитов лекарственные растения наиболее оправданы в трех клинических сценариях: в поддерживающей онкологической терапии, где имеются наиболее систематизированные данные; в функциональной иммунометаболической поддержке пациентов с хроническими заболеваниями, но без претензии на самостоятельный лечебный эффект; и в реабилитационных программах, когда необходимо мягкое восстановление иммунной устойчивости после интенсивного соматического стресса. Во всех этих случаях фитопрепарат выбирается не по принципу «что повышает иммунитет», а по соответствию механизму дисрегуляции: полисахаридные иммуномодуляторы — при истощении врожденного и клеточного ответа, противовоспалительные фитосредства — при хроническом стерильном воспалении, а адаптогены — при выраженном нейроэндокринном компоненте иммунной недостаточности. Стресс-индуцированный генез вторичного иммунодефицита требует отдельного методологического подхода, поскольку здесь иммунная дисфункция формируется на стыке психонейроэндокринной и иммунной регуляции. Современные обзоры подчеркивают, что острый стресс может кратковременно мобилизовать защитные механизмы, тогда как хронический стресс ведет к гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы, повышению уровня кортизола, изменению трафика иммунных клеток, сдвигам цитокинового профиля и в итоге к угнетению или дисрегуляции иммунных функций. Стресс-ассоциированные нарушения сопровождаются большей восприимчивостью к заболеваниям, реактивацией латентных вирусов, ухудшением кожного и слизистого иммунитета, снижением ответа на вакцинацию и замедлением репарации. Отсюда следует, что при стресс-индуцированном вторичном иммунодефиците фитотерапевтическое вмешательство должно быть направлено прежде всего на восстановление нейроэндокринно-иммунного баланса.

В этой группе препаратов центральное место занимают адаптогены. Современная концепция адаптогенов трактует их как растительные средства, повышающие неспецифическую резистентность организма к стрессорам, оказывающие нормализующее действие и вовлекающие в ответ нейроэндокринно-иммунный комплекс. Критический обзор 2025 года прямо определяет адаптогены как фармакотерапевтическую группу растительных

препаратов, применяемых для уменьшения стресс-индуцированных нарушений нейроэндокринной и иммунной систем, подчеркивая при этом необходимость строгой стандартизации, биохимического и клинического подтверждения их статуса. Такая постановка вопроса особенно важна, потому что именно в сфере «антистрессовых» средств наиболее распространены чрезмерные маркетинговые обещания при неоднородном качестве продуктов. Родиола розовая является одним из наиболее нормативно признанных растительных адаптогенов. В обновленной монографии ЕМА 2024 года она рассматривается как традиционный растительный лекарственный препарат для облегчения симптомов стресса, таких как усталость и истощение. Клинический обзор 2022 года характеризует ее как средство с обнадеживающей, хотя и не безупречной доказательной базой при симптомах жизненного стресса, усталости и выгорания. Для иммунолога принципиально важно, что действие родиолы не сводится к субъективному «тонизированию»: в современной адаптогенной парадигме она рассматривается как модификатор стресс-ответа, нормализующий реакции на перегрузку и тем самым потенциально уменьшающий вторичное нейроэндокринно-опосредованное иммунное торможение. Иначе говоря, при стресс-индуцированном иммунодефиците родиола показана не для прямой стимуляции лейкоцитов, а для коррекции патологического стрессового фона, который и поддерживает иммунную недостаточность.

Практическое значение родиолы особенно заметно у пациентов, у которых клиническая картина сочетает частые инфекции, астенизацию, когнитивное истощение, нарушения сна и сниженную стрессоустойчивость без признаков тяжелого эндокринного или психиатрического заболевания. В таких случаях снижение выраженности усталости и нормализация адаптационных реакций могут иметь не только субъективный, но и иммунобиологический эффект, поскольку уменьшают хроническую активацию оси НРА и вторичную кортизол-опосредованную иммунную супрессию. Важно, однако, что ЕМА относит родиолу к традиционным средствам краткосрочного применения, а не к доказанным специфическим иммуностропным препаратам; ее клиническое место — ранняя коррекция стрессовой дезадаптации и астенических состояний, а не лечение выраженного вторичного иммунодефицита с инфекционными осложнениями. Ашваганда в последние годы стала, вероятно, самым обсуждаемым растительным средством в контексте стресса и нейроиммунной регуляции. Fact sheet NIH ODS за 2025 год указывает, что экстракты ашваганды могут снижать стресс, тревогу и уровень кортизола;

рандомизированные исследования продолжительностью 6–8 недель в целом поддерживают такой эффект. Метаанализ 2025 года дополнительно показал статистически значимое снижение кортизола, шкалы воспринимаемого стресса и тревоги. Для темы вторичных иммунодефицитов это особенно важно, поскольку хроническая гиперкортизолемиа является одним из ключевых механизмов стресс-индуцированного ослабления иммунной защиты. Следовательно, ашваганда может рассматриваться как средство не прямой иммунокоррекции через нормализацию стрессовой нейроэндокринной регуляции.

При этом у ашваганды существуют и собственно иммунологические эффекты. В *narrative review* 2023 года и в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 2021 года сообщалось о повышении активности NK-клеток, изменении уровня цитокинов, иммуноглобулинов и ТВНК-показателей у здоровых участников. Эти результаты позволяют предположить, что у части пациентов ашваганда сочетает антистрессовое действие с умеренной поддержкой врожденного и адаптивного иммунитета. Но именно здесь требуется особая аккуратность интерпретации: большинство исследований были короткими, небольшими и проведенными на здоровых или относительно здоровых группах, а не на больных с подтвержденным вторичным иммунодефицитом. Поэтому более корректно говорить не о доказанном «лечении иммунодефицита ашвагандой», а о перспективном средстве коррекции стресс-ассоциированной нейроиммунной дисрегуляции. Безопасность ашваганды требует значительно большей настороженности, чем это часто представлено в популярной литературе. NINDS указывает, что препарат обычно хорошо переносится до трех месяцев, но его долговременная безопасность неизвестна; описаны случаи поражения печени, влияние на функцию щитовидной железы, возможные взаимодействия с противодиабетическими, антигипертензивными, седативными и иммунодепрессивными препаратами. Также приводятся предостережения в отношении беременности, гормонозависимого рака предстательной железы и отдельных эндокринных нарушений. Для больных со вторичными иммунодефицитами это особенно значимо, поскольку у них коморбидная и медикаментозная нагрузка, как правило, выше, чем у условно здоровых потребителей БАДов.

Элеутерококк колючий занимает более традиционную нишу. ЕМА рассматривает его корень как традиционный растительный препарат при симптомах астении, включая усталость и слабость. В клиническом смысле

это делает его близким к родиоле как средству коррекции функциональной истощаемости, сопровождающей стрессовые и реабилитационные состояния. Однако в сравнении с родиолой и ашвагандой современная доказательная база по прямому влиянию элеутерококка на иммунные исходы у людей выглядит менее развитой. Поэтому его место в контексте стресс-индуцированных вторичных иммунодефицитов следует описывать преимущественно как традиционное адаптогенное средство для астенических пациентов, у которых восстановление общей адаптационной устойчивости рассматривается как один из путей нормализации иммунной реактивности. Следовательно, при стресс-индуцированном варианте вторичной иммунной недостаточности лекарственные растения целесообразно подбирать по нейроэндокринному профилю пациента. Если доминируют утомляемость, астенизация и снижение стрессоустойчивости, рациональнее обсуждать родиолу или элеутерококк; если на первый план выходят тревога, нарушения сна и повышенный кортизоловый фон, более обоснованно рассматривать ашваганду. Во всех случаях цель лечения состоит не в том, чтобы «поднять иммунитет» в абстрактном смысле, а в том, чтобы уменьшить хронический стрессовый тормозящий сигнал, мешающий нормальной работе врожденного и адаптивного иммунитета. Такой подход лучше соответствует современной нейроиммунологии и позволяет связать фитотерапию с конкретным патогенетическим механизмом.

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос стандартизации и качества растительных препаратов. NIH ODS подчеркивает, что химический состав ботанических ингредиентов может существенно варьировать из-за генетики растения, условий выращивания, сбора и переработки, а эта вариабельность влияет на биологическую активность и затрудняет сравнение исследований. Аналогичный вывод был получен в критическом анализе препаратов эхинацеи: разные продукты, выглядящие для потребителя как сходные, на деле могут существенно отличаться по составу, стандартизации и даже клинической релевантности. Для применения при вторичных иммунодефицитах это обстоятельство имеет особую важность: чем тяжелее состояние пациента и чем больше сопутствующая фармакотерапия, тем меньше допустима неопределенность в отношении состава фитопрепарата. Иначе говоря, в иммунологии стандартизация — не формальная фармакопейная проблема, а необходимое условие клинической безопасности.

Из этого вытекает и принцип рационального выбора лекарственного растения. Предпочтение следует отдавать препаратам, для которых известны

ботанический вид, используемая часть растения, тип экстракта, соотношение сырья и экстрагента, маркерные вещества и режим дозирования, применявшийся в клинических исследованиях или закрепленный в регуляторных документах. В этом отношении полезны европейские монографии ЕМА, которые, даже не приравнивая традиционное применение к высокой доказательной эффективности, задают рамки допустимого сырья, формы, доз и срока применения. Для родиолы и элеутерококка такие монографии позволяют по крайней мере отличить лекарственный продукт с определенными характеристиками от неопределенной коммерческой смеси под тем же названием. Вопрос о комбинации фитопрепаратов с базовой терапией требует особой осторожности. При инфекционных вторичных иммунодефицитах важно избегать отсрочки антибактериальной или противовирусной терапии из-за надежды на фитосредство. При соматических иммунодефицитах центральной проблемой становятся взаимодействия: эхинацея, гинсенг, андрографис и ашваганда могут ослаблять действие иммуносупрессантов или взаимодействовать с лекарствами, влияющими на гемостаз, артериальное давление, уровень глюкозы и функцию щитовидной железы. У онкологических больных это критично еще и потому, что одновременный прием биологически активных добавок нередко происходит без уведомления лечащего врача, что увеличивает риск скрытых фармакологических конфликтов. Поэтому интеграция лекарственных растений в схему лечения вторичных иммунодефицитов возможна только при междисциплинарном наблюдении, а не в режиме самостоятельного применения.

Не менее важен и вопрос длительности применения. Для многих растений именно кратковременный или курсовой режим исследован лучше всего. ЕМА прямо ограничивает сроки самостоятельного применения родиолы и элеутерококка и рекомендует обращаться к врачу при сохранении симптомов. ODS подчеркивает, что долгосрочная безопасность ашваганды неизвестна, а многие исследования эхинацеи и андрографиса касаются лишь нескольких дней или недель приема при острых респираторных состояниях. Следовательно, при вторичных иммунодефицитах фитотерапия должна рассматриваться преимущественно как курсовое, клинически контролируемое вмешательство, а не как бесконечный фоновый прием «для иммунитета». С позиций клинической иммунологии представляется продуктивным делить показания к лекарственным растениям не по названию болезни, а по иммунопатологическому фенотипу. У пациентов с рецидивирующими, преимущественно респираторными инфекциями и

относительной сохранностью общего состояния могут быть уместны эхинацея, андрографис или женьшень в профилактическом либо раннем симптоматическом режиме. У онкологических пациентов с терапевтически индуцированной иммунной слабостью наибольший интерес представляют астрагаловые препараты и растительные формулы, для которых получены данные о влиянии на Т-клеточные маркеры. У больных со стресс-индуцированной астенией и нейроэндокринной перегрузкой более логичны адаптогены — родиола, ашваганда, элеутерококк. Такой фенотип-ориентированный подход позволяет вывести фитотерапию из сферы расплывчатых «общеукрепляющих» назначений в пространство более точной адьювантной медицины.

При этом необходимо признать и пределы современного знания. Для большинства лекарственных растений доказательная база все еще остается неоднородной: доклинические механизмы описаны подробнее, чем клинические исходы; многие исследования невелики по объему, коротки по длительности и используют разные препараты, что осложняет метааналитическое обобщение. Даже в тех областях, где результаты выглядят многообещающими, речь чаще идет об уменьшении частоты респираторных эпизодов, улучшении лабораторных иммунных показателей или снижении стрессовых биомаркеров, а не о доказанном предотвращении тяжелых инфекционных осложнений или долговременном восстановлении иммунной функции. Для монографии это важно не как слабость темы, а как методологическая честность: лекарственные растения при вторичных иммунодефицитах — не завершенная терапевтическая платформа, а развивающееся направление интегративной иммунологии. Таким образом, применение лекарственных растений при вторичных иммунодефицитах инфекционного, соматического и стресс-индуцированного генеза может быть научно обосновано только при соблюдении трех условий: четкого понимания механизма иммунной дисфункции, использования стандартизованных препаратов с известным профилем действия и включения фитотерапии в структуру комплексного лечения, а не в качестве его замены. В инфекционном сегменте наибольший интерес представляют эхинацея, андрографис и женьшень как средства профилактики и смягчения рецидивирующих респираторных инфекций.

### **3.2. Иммунологическая оценка эффективности фитотерапевтических средств при вторичных иммунодефицитных состояниях.**

Иммунологическая оценка эффективности фитотерапевтических средств при вторичных иммунодефицитных состояниях представляет собой одну из наиболее сложных и в то же время методологически перспективных проблем современной клинической иммунологии. Ее актуальность определяется двумя обстоятельствами. С одной стороны, вторичные иммунодефициты чрезвычайно распространены и формируются при самых разных патологических состояниях: хронических инфекциях, опухолевых и онкогематологических заболеваниях, иммунодепрессивной лекарственной терапии, тяжелых воспалительных процессах, белоктеряющих синдромах, хронической болезни почек, метаболических нарушениях и старении. С другой стороны, фитотерапевтические средства, особенно стандартизованные препараты на основе лекарственных растений и их биологически активных соединений, все чаще рассматриваются как потенциальные иммуномодуляторы, способные влиять на врожденное и адаптивное звенья иммунитета, барьерные механизмы, цитокиновую регуляцию и иммунный метаболизм. Однако сама возможность такого применения порождает фундаментальный вопрос: по каким именно иммунологическим критериям следует судить об их эффективности, если вторичный иммунодефицит редко сводится к дефициту одного показателя и почти никогда не исчерпывается снижением концентрации иммуноглобулинов или числа лимфоцитов. Современные обзоры подчеркивают, что вторичные иммунодефицитные состояния представляют собой приобретенные нарушения количества и функции иммунных клеток и иммунных факторов, причем наиболее частой формой является вторичная антительная недостаточность, но клинический фенотип нередко выходит далеко за ее пределы.

В этой связи иммунологическая оценка фитотерапии не может строиться по модели упрощенного поиска «стимуляции иммунитета». Такая формулировка методологически недостаточна и клинически опасна, поскольку игнорирует контекст заболевания, исходный тип иммунного дефекта и возможность того, что при разных вариантах вторичного иммунодефицита оптимальным эффектом будет не усиление, а нормализация иммунной реактивности. Современные работы по растительным иммуномодуляторам показывают, что фитотерапевтические средства способны как усиливать отдельные параметры врожденной защиты, так и ограничивать патологическое воспаление, модулировать микробиоту, менять

баланс провоспалительных и регуляторных цитокинов, влиять на антигенпрезентацию и функциональное состояние дендритных клеток, макрофагов, НК-клеток, Т- и В-лимфоцитов. Следовательно, вопрос об эффективности фитотерапии при вторичных иммунодефицитных состояниях должен решаться не через абстрактную категорию «иммуностимуляции», а через сопоставление механизма фитопрепарата с типом иммунной дисфункции у конкретной категории пациентов.

Методологическая сложность проблемы определяется и самой природой вторичных иммунодефицитов. В отличие от многих первичных иммунодефицитов, где дефект структурно закреплен и сравнительно стабилен, вторичные формы динамичны, зависят от активности основного заболевания, проводимой терапии, возраста пациента, нутритивного статуса, степени воспалительного стресса и тяжести инфекционной нагрузки. При хроническом лимфолейкозе и множественной миеломе преобладает гуморальный дефект с нарушением специфического антителообразования; после терапии анти-CD20-препаратами и CAR-T возможны длительные В-клеточная аплазия и гипогаммаглобулинемия; в критических состояниях, прежде всего при сепсисе, формируется фенотип иммунопаралича с угнетением антигенпрезентации и дисфункцией врожденного иммунитета; у пациентов, получающих глюкокортикоиды и другие иммуносупрессанты, может доминировать Т-клеточная недостаточность; при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях нередко сочетаются иммунодефицит и патологически активированное воспаление. Поэтому универсальный набор иммунологических тестов, одинаково пригодный для всех вариантов вторичного иммунодефицита, невозможен. Эффективность фитотерапевтического вмешательства можно оценивать лишь после фенотипирования исходного иммунного дефекта.

Отсюда вытекает первый принцип иммунологической оценки фитотерапии при вторичных иммунодефицитных состояниях: первичная стратификация пациента должна предшествовать любым выводам об эффективности. В клиническом исследовании или в монографически обоснованном терапевтическом подходе необходимо установить этиологию иммунодефицита, его длительность, глубину и преобладающий дефект. Необходимо различать пациентов с преимущественно антительным дефицитом, лиц с комбинированной клеточно-гуморальной недостаточностью, пациентов с признаками врожденной иммунной дисфункции и больных, у которых иммунный дефект реализуется главным образом через инфекционный фенотип при сравнительно скромных лабораторных изменениях. Современные рекомендации по ведению

вторичной гипогаммаглобулинемии подчеркивают, что клиническое наблюдение и лабораторный мониторинг должны проводиться периодически, обычно каждые 6–12 месяцев, а при рецидивирующих или клинически значимых инфекциях — незамедлительно; в отдельных нозологических группах, например при хроническом лимфолейкозе, до и после В-клеточно-деплетизирующей терапии, мониторинг должен быть более прицельным и частым. Следовательно, и исследование фитотерапии требует не разового измерения показателей, а встроенного в дизайн иммуномониторинга.

Следующий принцип касается выбора исходных иммунологических параметров. В реальной клинической практике на первом этапе по-прежнему используются общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, оценка абсолютного числа лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов, а также определение сывороточных иммуноглобулинов классов IgG, IgA и IgM. Эти тесты сохраняют значение как базовый скрининг, однако сами по себе они недостаточны для доказательной оценки эффективности фитотерапии. Экспертные документы подчеркивают, что гипогаммаглобулинемия является лабораторным определением, а не тождеством клинически значимого иммунодефицитного синдрома; кроме того, уровень IgG сам по себе не характеризует полноценность В-клеточной функции. Пациент может иметь умеренно сниженный или даже нормальный общий IgG, но демонстрировать неудовлетворительный специфический антительный ответ и выраженную инфекционную восприимчивость. В связи с этим трактовать положительный эффект фитотерапии только на основании умеренного подъема общего IgG или тенденции к нормализации числа лимфоцитов неправомерно: подобные изменения могут не сопровождаться реальным восстановлением иммунной компетентности.

Именно поэтому иммунологическая оценка эффективности фитотерапевтических средств при вторичных иммунодефицитных состояниях должна включать функциональную оценку гуморального ответа. Наиболее разработанным методом остается анализ специфических антител к белковым и полисахаридным антигенам, прежде всего к пневмококковым серотипам, *Haemophilus influenzae* type b, столбнячному и дифтерийному анатоксином. В экспертных обзорах подчеркивается, что полный иммунологический разбор вторичной антительной недостаточности требует учета специфических антител и, при необходимости, проверки вакцинального ответа; для полисахаридных антигенов у взрослых и детей с подозрением на иммунодефицит рутинно используется 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина, а титры оцениваются через 4–8 недель после иммунизации. При этом также отмечается, что количественный

уровень анти-пневмококковых антител и их функциональная активность могут не совпадать, поскольку ELISA-титры не всегда отражают опсонизирующую способность антител. Для фитотерапевтических исследований это обстоятельство имеет принципиальное значение: если предполагается, что препарат улучшает гуморальную иммунокомпетентность, то наиболее убедительным доказательством будут не абстрактные изменения общего IgG, а улучшение ответа на вакцинальный антиген или восстановление защитных титров и их функционального качества.

Особенно показательным, что функциональные гуморальные тесты нередко оказываются чувствительнее обычных статических маркеров. В недавнем исследовании у пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом, получавших иммунодепрессивную терапию, признаки вторичного иммунодефицита оценивались не только по иммуноглобулинам и лимфоцитарным субпопуляциям, но и по ответу на полисахаридные и белковые вакцинные антигены. Низкие уровни IgG и грубые нарушения лимфоцитарных субпопуляций выявлялись сравнительно редко, тогда как неудовлетворительный ответ на пневмококковую полисахаридную вакцину встречался значительно чаще — у подавляющего большинства обследованных пациентов. Этот факт имеет прямое отношение к фитотерапии: если эффективность исследуемого средства оценивается лишь по общим иммуноглобулинам и абсолютному числу CD-клеток, можно упустить самый важный уровень иммунной дисфункции — неспособность формировать полноценный антиген-специфический ответ. Следовательно, именно функциональный иммунный вызов, а не только «фоновые» показатели, должен рассматриваться как один из центральных инструментов оценки фитотерапии при вторичных иммунодефицитных состояниях.

Клеточный иммунитет требует не менее взвешенного подхода. Определение субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ клеток, а также NK-клеток остается обязательным компонентом иммунологического обследования, однако интерпретация эффективности фитотерапевтического вмешательства не может ограничиваться числовой динамикой этих параметров. В ряде случаев восстановление абсолютного числа лимфоцитов не сопровождается улучшением их функциональной активности. Поэтому в исследованиях, ориентированных на T-клеточную и NK-зависимую иммунную реконституцию, необходимо использовать функциональные тесты пролиферации, активации и цитотоксичности. Современные обзоры методов оценки лимфоцитарной пролиферации указывают, что помимо классического  $^3\text{H}$ -thymidine-теста все большее значение приобретают проточно-

цитометрические подходы на основе CFSE, BrdU, EdU, FASCIAS и оценки экспрессии активационных маркеров Ki-67, CD69, CD25, HLA-DR, позволяющие анализировать ответ не в совокупной популяции, а в конкретных субпопуляциях. Для фитотерапии это особенно важно, поскольку разные растительные иммуномодуляторы воздействуют на разные клеточные контуры: одни способны усиливать врожденную цитотоксичность, другие — влиять на дендритно-Т-клеточную кооперацию, третьи — снижать патологическую активацию Th17 и восстанавливать регуляторный баланс.

При отдельных вариантах вторичного иммунодефицита особое значение приобретает оценка врожденного иммунитета. Это особенно характерно для тяжелых воспалительных и критических состояний, где ключевым проявлением иммунной несостоятельности становится не столько дефицит иммуноглобулинов, сколько иммунопаралич врожденного звена. В этой ситуации перспективным маркером считается экспрессия HLA-DR на моноцитах. Исследования у пациентов отделений интенсивной терапии показали, что стойко низкий или продолжающийся снижаться уровень моноцитарного HLA-DR в первые дни критического заболевания независимо ассоциируется с развитием внутрибольничных инфекций и отражает дефект антигенпрезентации точнее, чем простые подсчеты лейкоцитарных субпопуляций. Если фитотерапевтическое средство рассматривается как адьювант иммунной реконституции у пациентов с фенотипом врожденной иммунной дисфункции, тогда именно параметры антигенпрезентации, фагоцитоза, продукции реактивных форм кислорода, бактерицидной активности нейтрофилов и экспрессии HLA-DR могут быть более информативными, чем общие сывороточные цитокины.

Важной, но методологически неоднозначной областью остается оценка цитокинового профиля. В фитотерапевтических исследованиях нередко именно концентрации IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IFN- $\gamma$  и некоторых других медиаторов становятся основным доказательством иммунологического эффекта. Однако такая практика требует серьезных оговорок. Во-первых, сывороточные цитокины подвержены выраженной биологической вариабельности и зависят от текущего воспалительного фона, инфекции, сопутствующей терапии и преаналитических условий. Во-вторых, снижение провоспалительных цитокинов не всегда означает восстановление иммунокомпетентности, а иногда отражает лишь неспецифическое противовоспалительное действие. В-третьих, при вторичном иммунодефиците клинически значимым является не любой сдвиг цитокинов, а такой, который связан с улучшением антиинфекционной защиты, вакцинального ответа, снижением инфекционной нагрузки или

восстановлением конкретной иммунной функции. Поэтому цитокиновый профиль следует рассматривать как вспомогательный, а не самодостаточный инструмент оценки фитотерапии. Он особенно полезен тогда, когда его интерпретация встроена в более широкую модель иммунного ответа и сопровождается функциональными и клиническими конечными точками.

Из сказанного вытекает принцип механистической соотнесенности. Иммунологическая оценка фитотерапевтического средства должна определяться тем, на какие звенья иммунной сети оно предположительно воздействует. Современные обзоры показывают, что растительные полисахариды чаще влияют на рецепторы врожденного распознавания, фагоциты, дендритные клетки, НК-клетки и раннюю цитокиновую сигнализацию, тогда как полифенолы и другие низкомолекулярные фитосоединения нередко проявляют свойства тонких регуляторов воспалительного сигнала, NLRP3-инфламмосомы, NF-κB, MAPK, JAK/STAT, оксидативного стресса и оси «кишечник–микробиота–иммунитет». Иначе говоря, одни фитотерапевтические препараты следует оценивать преимущественно по врожденным и фагоцитарным параметрам, другие — по балансу эффекторных и регуляторных Т-клеток, третьи — по влиянию на гуморальный ответ или вакцинную иммуногенность. Если этот принцип игнорируется, возникает типичная ошибка: исследователь измеряет доступные показатели, но не те, которые действительно соответствуют фармакодинамике изучаемого фитопрепарата.

Такой подход особенно нагляден на примере куркумина. Экспериментальные исследования показывают, что он способен подавлять иммуностимулирующую функцию дендритных клеток, снижать экспрессию CD80, CD86 и МНС-II, уменьшать продукцию IL-12, IL-1, IL-6 и TNF, тормозить MAPK-активацию и транслокацию NF-κB p65. В то же время в других моделях описано уменьшение Th1-, Th2- и Th17-ответов с относительным увеличением Treg, а в некоторых контекстах — снижение воспалительного фона при сохранении или даже улучшении противоопухолевой иммунной активности. Это означает, что куркуминоподобные фитосоединения нельзя оценивать по шаблону «подъем НК и CD4 как критерий успеха». При вторичных иммунодефицитах, сочетающихся с хроническим воспалением и иммунной дезорганизацией, их эффективность может проявляться не в росте числа лимфоцитов, а в уменьшении патологической иммунной активации и восстановлении функционального баланса. Следовательно, выбор конечных точек должен исходить из патофизиологии состояния, а не из бытового представления об «усилении защиты».

Напротив, при изучении полисахаридных препаратов женьшеня более логичны функциональные параметры врожденного иммунитета. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании высокоочищенного полисахаридного препарата женьшеня Y-75 у здоровых взрослых оценивались цитотоксичность НК-клеток, фагоцитарная активность и уровень TNF- $\alpha$ . На фоне приема препарата эти показатели достоверно возрастали по сравнению с исходным уровнем и группой плацебо, причем значимые изменения сохранялись на протяжении нескольких недель и не сопровождались существенными нежелательными явлениями. Несмотря на то, что речь шла не о пациентах со вторичным иммунодефицитом, данная работа важна как методологическая модель: она показывает, что при исследовании фитопрепаратов следует использовать не только статические фенотипические характеристики, но и функциональные тесты, прямо отражающие ту часть иммунного ответа, на которую препарат, вероятнее всего, воздействует. Для вторичных иммунодефицитов это означает, что фитотерапия, ориентированная на врожденную резистентность, должна оцениваться через НК-активность, фагоцитоз и антигенпрезентацию, а не только через уровень иммуноглобулинов.

Иной, но не менее поучительный пример дает эхинацея. Систематические обзоры исследований показывают, что применение препаратов эхинацеи может сопровождаться снижением уровней IL-6, IL-8 и TNF и повышением IL-10, то есть создавать впечатление благоприятной иммунной перестройки. Однако авторы подчеркивают высокий риск систематической ошибки в большинстве исследований и недостаточную надежность данных. Более того, в рандомизированном клиническом исследовании стандартизированной эхинацеи при респираторной инфекции иммунологические вторичные показатели, включая IL-8 и нейтрофилы в назальных смывах, не сопровождались убедительным клиническим преимуществом: отмечалась лишь статистически незначимая тенденция к уменьшению симптомов по сравнению с ослепленным плацебо. Для оценки фитотерапии при вторичном иммунодефиците из этого следует принципиальный вывод: изменение отдельных иммунологических маркеров еще не является доказательством клинически значимого иммунокорректирующего эффекта. Иммунологические конечные точки должны либо демонстрировать функциональное восстановление дефектного звена, либо быть сопряжены с уменьшением инфекционной нагрузки, потребности в антибиотиках, госпитализациях и тяжести обострений.

Наиболее близкими к проблеме вторичных иммунодефицитных состояний являются исследования фитотерапии в онкологии и в условиях

лекарственно-индуцированной иммуносупрессии. Именно в этих клинических ситуациях вторичная иммунная недостаточность часто проявляется инфекционной уязвимостью, цитопениями, ухудшением противоопухолевого иммунного надзора и снижением переносимости терапии. Метаанализ по препаратам астрагала в комбинации с платинсодержащей химиотерапией при распространенном немелкоклеточном раке легкого показал улучшение объективного ответа, функционального статуса, годичной выживаемости и ряда иммунологических параметров, включая CD3+, CD4+, отношение CD4/CD8 и NK-клетки, а также снижение частоты лейкопении и других токсических эффектов. На первый взгляд, эти данные делают астрагал одним из наиболее перспективных фитотерапевтических иммуномодуляторов для состояний вторичной иммунной недостаточности. Однако сами авторы отмечают ограниченное методологическое качество исследований, риск публикационного смещения и слабую убедительность рекомендаций по шкале GRADE. Это особенно важно для монографического анализа: даже когда иммунологические сдвиги выглядят согласованно и клинически благоприятно, их интерпретация должна учитывать силу доказательств, а не только направление эффекта.

Сходная картина прослеживается и в более новых метааналитических работах по традиционным растительным препаратам при раке легкого. Пул клинических исследований показал возможное увеличение CD4+ клеток и отношения CD4/CD8, а в отдельных испытаниях — уменьшение IL-1, IL-6, TNF или изменение доли Treg. Но при этом большая часть исследований характеризовалась высоким риском систематической ошибки, недостаточной слепотой, неполным описанием рандомизации и слабой отчетностью по клинически значимым исходам, таким как качество жизни, безопасность, длительная выживаемость и частота инфекционных осложнений. Авторы прямо указывают, что будущие работы должны связывать иммунологические эффекты с клиническими результатами, а не ограничиваться суррогатными маркерами. Для вторичных иммунодефицитных состояний это положение следует считать ключевым: иммунологическая оценка фитотерапии должна включать пациент-значимые исходы, иначе даже статистически значимые сдвиги CD-маркеров останутся трудноинтерпретируемыми.

Следовательно, в оценке эффективности фитотерапевтических средств при вторичных иммунодефицитных состояниях необходимо различать иммунологические и клинические конечные точки, но не противопоставлять их. К числу клинически релевантных исходов относятся частота и тяжесть инфекций, число курсов антибактериальной терапии, эпизоды

госпитализации, длительность лихорадочных состояний, частота реактивации герпесвирусных и грибковых инфекций, переносимость базисной терапии, а в некоторых группах — выживаемость и сохранение плановой противоопухолевой или иммунодепрессивной терапии без инфекционных срывов. Иммунологические конечные точки, напротив, должны показывать, за счет каких механизмов достигнут предполагаемый клинический эффект: восстановился ли ответ на вакцинацию, улучшилась ли функция NK-клеток, уменьшился ли дефицит антигенпрезентации, нормализовался ли дисбаланс T-регуляторных и эффекторных клеток. По существу, иммунологическая оценка фитотерапии должна быть не альтернативой клинической оценке, а ее механистическим обоснованием. Именно такой подход позволяет отличить подлинное иммунокорректирующее действие от неспецифического противовоспалительного или общетонизирующего эффекта.

Немаловажен и временной аспект оценки. Вторичные иммунодефицитные состояния развиваются и регрессируют не мгновенно; соответственно, и фитотерапевтический эффект редко реализуется в одной временной точке. Правильно построенное исследование должно иметь как минимум исходное обследование, раннюю фармакодинамическую точку, среднесрочную оценку и период последующего наблюдения после окончания терапии. Ранний сдвиг врожденных маркеров, например фагоцитоза или NK-активности, не обязательно гарантирует восстановление специфического иммунного ответа. Напротив, улучшение вакцинальных титров или снижение инфекционной частоты может появляться позднее и требовать нескольких месяцев наблюдения. В группах высокого риска, включая пациентов после В-клеточно-деплезирующей терапии или CAR-T, экспертные документы предлагают исходную оценку иммуноглобулинов, специфических антительных титров и лимфоцитарных субпопуляций до начала терапии и дальнейший серийный мониторинг в течение месяцев после вмешательства. Если фитотерапия рассматривается как средство иммунной реабилитации или поддержки, ее эффективность логично оценивать в аналогичной временной логике, а не по одномоментным срезам.

Особое место занимает вопрос об интегральных иммунологических пробах. В условиях вторичных иммунодефицитов наиболее ценны не те показатели, которые отражают изолированный фрагмент иммунной сети, а те, которые суммируют способность организма отвечать на антигенный вызов. Именно поэтому оценка специфического вакцинального ответа приобретает значение не только для диагностики, но и для мониторинга эффективности. В будущих фитотерапевтических исследованиях при вторичных

иммунодефицитах рационально использовать модель «вакцинного челленджа», когда препарат оценивается по его способности улучшать ответ на стандартную иммунизацию у пациентов с предсказуемо ослабленной иммуногенностью. Современные работы по биомаркерам вакцинного ответа у уязвимых и иммунокомпрометированных групп подчеркивают необходимость комплексных показателей, включая В-клеточные субпопуляции, функциональные антительные параметры и многоуровневые системы анализа. Для фитотерапии это открывает важную перспективу: наиболее убедительной формой доказательства иммунокорректирующего действия станет не просто изменение иммунологических суррогатов, а повышение способности иммунной системы формировать качественный антиген-специфический ответ.

Вместе с тем при всей привлекательности многомерной иммунологической оценки необходимо признать, что качество самого фитотерапевтического средства является самостоятельной переменной, способной радикально исказить результаты. Ботанические препараты представляют собой сложные смеси, биологическая активность которых зависит от вида растения, части сырья, условий выращивания, времени сбора, метода экстракции, растворителя, профиля маркерных соединений, стабильности и чистоты. Специальные обзоры и рекомендации для ботанических продуктов подчеркивают, что до проведения *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований препарат должен быть аутентифицирован, химически охарактеризован, свободен от контаминации и фальсификации, стабилен на протяжении всего исследования и воспроизводим по составу между сериями. Без этого любые иммунологические выводы теряют надежность, поскольку наблюдаемый эффект может относиться не к препарату как таковому, а к особенностям одной конкретной партии. Следовательно, иммунологическая оценка эффективности фитотерапии невозможна без фармакогностической и фармацевтической стандартизации исследуемого средства.

Здесь возникает и более тонкая проблема — ложноположительная иммунная активность, обусловленная загрязнением растительных экстрактов. Для исследований иммуномодуляторов это имеет особое значение, поскольку даже следовые количества эндотоксина способны активировать TLR4-зависимые пути, индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами и дендритными клетками и создавать впечатление собственной иммунностимулирующей активности растительного препарата. Публикации по библиотекам растительных экстрактов показывают, что загрязнение эндотоксином встречается отнюдь не

редко и может существенно искажать результаты клеточных тестов. Поэтому всякий раз, когда фитотерапевтическое средство исследуется на моделях врожденного иммунитета, необходимы контроль на эндотоксин, ортогональные методики верификации эффекта и использование хорошо охарактеризованного материала. Иначе существует риск приписать препарату иммуномодулирующее действие, которое на самом деле принадлежит бактериальной контаминации. Для монографии этот тезис принципиален: надежность иммунологической оценки определяется не только качеством выбранных биомаркеров, но и чистотой самого объекта исследования.

Не менее важно и соблюдение современных стандартов клинической методологии. Европейские регуляторные документы по растительным лекарственным препаратам отдельно выделяют требования к качеству, доклинической и клинической разработке таких средств. Параллельно в международном научном сообществе разработаны специальные расширения CONSORT для рандомизированных исследований фитопрепаратов и формул традиционной медицины, подчеркивающие необходимость детального описания ботанической идентификации, состава, дозировки, способа приготовления и контрольного вмешательства. Эти документы важны не только как формальный регламент. Они имеют прямое отношение к иммунологической оценке: если исследование не сообщает, какой именно препарат применялся, в какой дозе и с какой степенью стандартизации, то сопоставление иммунных результатов между работами становится невозможным. Следовательно, достоверность вывода об эффективности фитотерапии во вторичных иммунодефицитных состояниях начинается с прозрачности дизайна и воспроизводимости описания препарата.

Помимо стандартизации препарата и выбора маркеров, принципиально значима и статистическая архитектура исследования. В силу гетерогенности вторичных иммунодефицитов объединение в одну выборку пациентов с разными нозологическими формами, различным базовым лечением и неодинаковой глубиной иммунного дефекта почти неизбежно снижает чувствительность анализа. То, что выглядит как «слабый» средний эффект в объединенной группе, может оказаться выраженным и клинически значимым в определенном иммунологическом подтипе, например у пациентов с нарушением пневмококкового вакцинального ответа, но без глубокой лимфопении, либо у больных с лекарственно-индуцированной В-клеточной недостаточностью. Поэтому перспективные исследования фитотерапии должны использовать фенотип-ориентированную стратификацию, а в идеале — предварительно заданные иммунологические подгруппы. Только в этом случае можно понять, является ли отсутствие эффекта свойством самого

препарата или следствием растворения адресного иммунокорректирующего действия в слишком неоднородной когорте.

В этом контексте особенно перспективными выглядят композитные иммунологические конечные точки. Оценка только одного показателя, например CD4+ клеток или сывороточного ИЛ-6, редко позволяет надежно судить о восстановлении иммунной компетентности. Напротив, совокупность нескольких параметров — инфекционный индекс, ответ на вакцинальный антиген, профиль В-клеточных субпопуляций, функциональные Т-клеточные тесты, фагоцитарная активность и клиническая частота инфекционных событий — способна дать более реалистичную картину. Современные исследования биомаркеров у иммунокомпрометированных пациентов подчеркивают ценность системных и многоуровневых подходов, в которых отдельный лабораторный маркер оценивается не изолированно, а в составе интегративного иммунного профиля. Для фитотерапии при вторичных иммунодефицитных состояниях это особенно важно, поскольку растительные препараты почти всегда многокомпонентны и действуют одновременно на несколько звеньев иммунной сети. Следовательно, и эффективность их следует оценивать системно, а не по одному удобному лабораторному параметру.

Еще одно принципиальное обстоятельство заключается в необходимости различать фармакодинамический иммунный эффект и собственно терапевтическую эффективность. Фитотерапевтическое средство может демонстрировать биологическую активность *in vitro*, влиять на транскрипционные пути, изменять уровень цитокинов или экспрессию активационных маркеров, но это еще не означает, что оно полезно пациенту со вторичным иммунодефицитом. Напротив, при некоторых состояниях чрезмерная или несвоевременная стимуляция отдельных звеньев иммунитета теоретически способна усилить воспалительное повреждение, нарушить течение основного заболевания или взаимодействовать с иммуносупрессивной терапией. Поэтому иммунологическая оценка должна включать и блок безопасности: мониторинг аутоиммунных проявлений, признаков гипервоспаления, аллергических реакций, лекарственных взаимодействий и влияния на основное заболевание. Для препаратов солодки, концентрированных экстрактов зеленого чая и ряда других фитосредств известно, что фармакологическая активность может сопровождаться клинически значимыми нежелательными явлениями. Отсюда следует, что истинная эффективность фитотерапии при вторичных иммунодефицитах — это не любое изменение иммунных маркеров, а улучшение баланса между защитой и безопасностью.

Если рассматривать проблему в более широком теоретическом плане, иммунологическая оценка фитотерапии при вторичных иммунодефицитных состояниях фактически находится на пересечении трех дисциплинарных логик. Первая — классическая клиническая иммунология, которая требует фенотипирования иммунного дефекта и оценки функциональной состоятельности иммунитета. Вторая — фармакология природных соединений, где ключевыми становятся стандартизация, дозозависимость, биодоступность и воспроизводимость состава. Третья — доказательная медицина, ориентированная на связь лабораторного эффекта с клинически значимым исходом. Пока эти три логики существуют отдельно, исследования фитотерапии производят либо иммунобиологически интересные, но клинически неопределенные результаты, либо клинически описательные наблюдения без достаточной иммунологической глубины. Наиболее зрелая модель будущих исследований должна интегрировать все три уровня в единую программу.

На современном этапе наиболее обоснованным представляется следующий общий подход. Во вторичных иммунодефицитных состояниях фитотерапевтическое средство должно оцениваться не как универсальный «иммунный стимулятор», а как потенциальный модификатор конкретного иммунопатогенетического дефекта. Если у пациента доминирует нарушение специфического антителообразования, предпочтение следует отдавать оценке вакцинального ответа, специфических титров и В-клеточного профиля. Если речь идет о дисфункции врожденного иммунитета, более информативны фагоцитарные тесты, НК-цитотоксичность, экспрессия HLA-DR и связанные с ними функциональные параметры. Если иммунодефицит развивается на фоне хронического воспаления и иммунной дезорганизации, нужно анализировать не только численность клеток, но и баланс эффекторных и регуляторных популяций, профиль цитокинов и признаки патологической активации. При этом окончательное суждение об эффективности возможно лишь в том случае, если иммунологические улучшения сопровождаются клинически значимым уменьшением инфекционной заболеваемости, потребности в антибактериальной терапии, госпитализаций или других исходов, релевантных для конкретной группы пациентов.

### **3.3. Безопасность, переносимость и принципы рационального назначения фитопрепаратов в иммунокоррекции.**

Проблема рационального использования фитопрепаратов в иммунокоррекции занимает сегодня особое место на стыке иммунологии, клинической фармакологии и доказательной медицины. С одной стороны, лекарственные растения и препараты на их основе традиционно воспринимаются как мягкие и физиологичные средства, способные поддерживать иммунный гомеостаз, снижать выраженность воспалительной дисрегуляции и повышать устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям. С другой стороны, современная клиническая практика показывает, что растительное происхождение средства само по себе не гарантирует ни его эффективности, ни его безопасности. Более того, именно в области иммунокоррекции риски нерационального применения фитопрепаратов становятся особенно заметными, поскольку любое воздействие на иммунную систему потенциально затрагивает тонкий баланс между защитой, толерантностью, воспалением и аутоагрессией. Поэтому академическое обсуждение фитопрепаратов в иммунокоррекции должно быть построено не на популярном представлении об «укреплении иммунитета», а на анализе профиля безопасности, переносимости, доказательной базы и условий, при которых назначение может считаться клинически оправданным.

Современный рынок средств растительного происхождения неоднороден. В европейской регуляторной системе существует категория *herbal medicinal products* и *traditional herbal medicinal products*, для которых действуют специальные требования к качеству, досье и контролю примесей. В то же время в ряде стран, включая США, значительная доля растительных продуктов поступает на рынок как *dietary supplements*, то есть как добавки, не проходящие такого же предварительного одобрения, как лекарственные препараты. NCCIH прямо указывает, что пищевые добавки, включая продукты с травами, не утверждаются FDA до их выхода на рынок, а ответственность за оценку безопасности и корректность маркировки возлагается на производителей и дистрибьюторов. Это различие принципиально важно для иммунологической практики: обсуждая фитопрепараты, необходимо каждый раз уточнять, идёт ли речь о стандартизованном лекарственном продукте или о добавке с более переменчивым качеством и менее жёстким регуляторным контролем.

В клиническом смысле иммунокоррекция — значительно более сложное понятие, чем стимуляция иммунитета. Она может включать поддержание барьерной функции слизистых, снижение хронического низкоинтенсивного воспаления, мягкую модуляцию врождённого иммунного ответа, уменьшение оксидативного стресса, поддержку адаптации после инфекции или терапии, а в отдельных случаях — попытку ограничить частоту рецидивирующих инфекций. Но при аутоиммунных болезнях, после трансплантации, на фоне иммуносупрессии или онкотерапии логика назначения меняется радикально: средство, позиционируемое как «иммуностимулирующее», может стать источником клинического риска. Именно поэтому безопасность, переносимость и рациональность назначения в этой области должны оцениваться строже, чем в популярной медицине, где фитопрепараты нередко воспринимаются как почти безусловно благоприятные.

ВОЗ уже давно указывает, что мониторинг безопасности растительных препаратов должен быть встроен в общие системы фармаконадзора, а качество исходного растительного сырья прямо влияет на безопасность и эффективность конечного продукта. WHO guidelines on good agricultural and collection practices подчёркивают, что качество начинается на этапе выращивания и сбора лекарственных растений, тогда как документы по safety monitoring herbal medicines акцентируют проблему слабого регулирования и качества как источника значительного риска. Для иммунокоррекции это имеет прямое значение: если препарат применяется длительно или у иммунокомпрометированного пациента, то отклонения в составе, контаминация или примеси могут иметь более серьёзные последствия, чем в популяции без сопутствующей патологии.

**Источники риска:** Один из центральных факторов безопасности фитопрепаратов — стандартизация. ЕМА в руководстве по качеству herbal medicinal products подчёркивает, что растительные лекарственные продукты имеют специальные проблемы по сравнению с препаратами, содержащими химически определённые активные вещества, и потому требуют отдельного подхода к спецификациям, примесям, качеству экстрактов, микробиологическим аспектам и элементным загрязнителям. Иначе говоря, фитопрепарат нельзя оценивать только по названию растения; необходимо знать тип экстракта, маркерные вещества, способ стандартизации, профиль примесей и соответствие фармакопейным требованиям. Именно этот подход

должен лежать в основе рационального назначения, особенно когда речь идёт о длительной иммунокоррекции.

Практическое значение этой проблемы хорошо показывает систематический обзор 2023 года по контаминации *herbal medicinal products* в странах с низким и средним доходом. В нём указано, что ожидаемые контаминанты в лекарственных травах и фитопродуктах включают биологические загрязнители, такие как бактерии и грибы, а также химические — металлы, микотоксины, пестициды и остаточные растворители. Среди 91 проанализированного исследования металлы были наиболее часто оцениваемым типом загрязнения, а около 16% образцов имели уровни контаминантов выше регуляторных пределов; особенно значимыми оказались микробные загрязнения. Авторы отдельно подчёркивают, что снижение риска связано с GACP, правильным хранением и систематическим контролем микробной нагрузки, тяжёлых металлов, пестицидов, микотоксинов и растворителей. Эти данные особенно важны для иммунологии: продукт с нестабильным составом и контаминацией не может считаться приемлемым средством иммунокоррекции, даже если само растение имеет научно интересный иммуномодулирующий профиль. Отдельный пласт риска связан не с случайной контаминацией, а с намеренным или скрытым добавлением активных веществ. FDA предупреждает, что продукты, обещающие помощь при различных состояниях здоровья и не проходящие предпродажное одобрение, могут содержать скрытые ингредиенты — рецептурные вещества, запрещённые соединения и иные опасные химические компоненты, не указанные на этикетке. Агентство подчёркивает, что такие скрытые ингредиенты создают существенный риск серьёзных побочных эффектов и госпитализаций, а отсутствие продукта в базе предупреждений не означает, что он безопасен. Для иммунокоррекции это принципиально: продукт, рекламируемый как «натуральный иммуномодулятор», теоретически может содержать не заявленные противовоспалительные или гормональные компоненты, и это особенно опасно у пациентов с иммунопатологией, получающих параллельную фармакотерапию.

Следовательно, уже на исходном уровне рационального назначения действует важное правило: предпочтение должно отдаваться не любому продукту «растительного происхождения», а стандартизованному препарату с понятным регуляторным статусом, верифицированным производителем и прослеживаемой системой контроля качества. Это не абсолютная гарантия

отсутствия риска, но это существенно снижает вероятность варибельности состава, скрытых примесей и грубых ошибок маркировки. В клинической иммунологии такое предпочтение является не формальной бюрократической рекомендацией, а элементом реального управления риском.

**Нежелательные реакции и переносимость:** На уровне переносимости большинство фитопрепаратов, применяемых краткосрочно и в адекватных дозах, чаще вызывают лёгкие желудочно-кишечные жалобы, кожные реакции, головную боль или субъективный дискомфорт, чем тяжёлые осложнения. Но такая общая формула легко вводит в заблуждение, если использовать её без клинического контекста. Даже NCCIH, обсуждая конкретные популярные растения, подчёркивает, что для многих добавок данных недостаточно, а безопасность у беременных, кормящих и детей изучена ограниченно. Кроме того, необходимость учитывать сопутствующие болезни, хирургические вмешательства и одновременный приём лекарств прямо подчёркивается как общее правило безопасного употребления dietary supplements. Следовательно, удовлетворительная краткосрочная переносимость у здоровых взрослых не может автоматически переноситься на пациентов, которым нужна иммунокоррекция как часть лечения хронической патологии. Аллергические реакции остаются одним из наиболее типичных и недооценённых рисков фитотерапии. Многие растения содержат сложные антигенные комплексы, а перекрёстная сенсibilизация с пылью и другими растительными аллергенами способна повышать вероятность кожных и респираторных реакций. Хотя в массовом сознании фитопрепараты часто воспринимаются как более «мягкие», аллергологический риск у них отнюдь не нулевой, а при поликомпонентных смесях причинный агент нередко трудно установить. В иммунологической практике это особенно важно для пациентов с атопией, поллинозом, астмой и хроническими дерматозами, у которых граница между хорошей переносимостью и клинически значимой реакцией может быть более узкой.

Особое место в последние годы заняла проблема ботанически индуцированного поражения печени. В 2024 году на симпозиуме Society of Toxicology, отражённом в профильном обзоре, отдельно обсуждались ботаническая гепатотоксичность и botanical-drug interactions как растущие и методологически сложные проблемы безопасности. NCCIH указывает, что высокобиодоступные формулы куркумина могут повреждать печень, а для концентрированных экстрактов зелёного чая описаны случаи лекарственно-индуцированного поражения печени, хотя и нечастые. Клинический смысл

этих данных состоит в том, что риск связан не только с «традиционным растением», но и с особенностями современной фармацевтической формы: усиление биодоступности, концентрации и комбинирование компонентов может сделать препарат токсикологически совсем иным продуктом, чем исходное растительное сырьё. Поэтому в рациональной иммунокоррекции нельзя ограничиваться общей фразой о «хорошей переносимости» фитопрепаратов. Необходим анализ органоспецифических рисков. Для длительных курсов и для пациентов с заболеваниями печени, полипрагмазией, онкологическим лечением или иммуносупрессивной терапией вопрос гепатотоксичности должен рассматриваться заранее, а не после появления симптомов. Минимально разумный подход включает исходную оценку анамнеза по печени, контроль жалоб, пересмотр сопутствующих препаратов и, при показаниях, лабораторное наблюдение за трансаминазами и билирубином. В этой группе пациентов переносимость должна оцениваться динамически, а не только на основании общих данных литературы.

Для иммунологии особенно значимы взаимодействия с иммуносупрессантами. Скопинг-обзор 2024 года, посвящённый взаимодействиям между иммунодепрессантами, применяемыми при аутоиммунных ревматических заболеваниях, и Chinese herbal medicine, прямо исходит из того, что потенциально вредные herb–drug interactions в этой области реальны и клинически значимы. Отдельный обзор по такролимусу подчёркивает необходимость учитывать взаимодействия с травами, поскольку они могут затрагивать CYP3A4, CYP3A5 и P-glycoprotein и тем самым изменять биодоступность и экспозицию препарата. Практически это означает, что даже теоретически полезный фитопрепарат может быть неприемлем, если он вмешивается в контроль концентрации жизненно важных иммуносупрессантов. Для реципиентов трансплантата и пациентов на длительной иммунодепрессивной терапии это правило является безусловным. Рациональное назначение в таких условиях требует обязательного лекарственного аудита. Недостаточно спросить пациента, какие рецептурные препараты он принимает. Необходимо специально выяснять использование чаёв, порошков, сиропов, настоек, спортивных и «иммунных» добавок, поскольку сами пациенты часто не воспринимают их как лекарства и не сообщают о них спонтанно. Эта проблема хорошо известна и в фармаконадзоре, где неполнота информации о составе растительного продукта затрудняет анализ нежелательных явлений. В клинической иммунологии отсутствие такого целенаправленного опроса повышает риск

скрытых взаимодействий, особенно в амбулаторной практике, где растительные средства используются часто и самостоятельно. Не менее важны взаимодействия с антикоагулянтами, антиагрегантами, противодиабетическими и седативными средствами, а также риски в периоперационном периоде. NCCIH отдельно указывает, что dietary supplements могут создавать проблемы при определённых медицинских состояниях и перед хирургическими вмешательствами. Для иммунокоррекции это особенно актуально, поскольку пациенты с хроническими воспалительными или аутоиммунными заболеваниями часто получают сложные схемы терапии, а любое добавление фитопрепарата должно оцениваться через призму суммарного лекарственного профиля, а не только предполагаемой иммунной пользы.

**Особые клинические ситуации:** Одной из наиболее сложных областей остаётся применение фитопрепаратов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Здесь популярная идея «поддержки иммунитета» вступает в прямое противоречие с патогенезом болезни. NCCIH предупреждает, что астрагал может усиливать симптомы аутоиммунных заболеваний и взаимодействовать с препаратами, подавляющими иммунитет. Наблюдательные исследования в дерматоиммунологии демонстрируют, что иммуностимулирующие растительные добавки у пациентов с дерматомиозитом и кожной красной волчанкой ассоциировались с риском дебюта или обострения заболевания; в одном исследовании распространённость употребления таких добавок достигала 32%, а elderberry и spirulina были связаны с наибольшим риском обострений в соответствующих когортах. Эти данные не следует механически переносить на все аутоиммунные болезни, но как сигнал клинической осторожности они весьма значимы.

Следовательно, при активных аутоиммунных процессах фитопрепараты с заявленным иммуностимулирующим действием должны назначаться с особой осторожностью, а чаще — вообще не использоваться без внятной доказательной и клинической мотивации. Если речь идёт о растительном препарате, рассматриваемом скорее как противовоспалительный или симптом-модифицирующий адъювант, его оценка должна строиться не через риторику «иммунного усиления», а через конкретные клинические цели, например уменьшение выраженности воспалительного фона или улучшение переносимости базисной терапии. В

противном случае возрастает риск того, что эмпирическая фитотерапия будет противоречить принципам лечения самой иммунопатологии.

Вторая высокорисковая группа — пациенты после трансплантации или на фоне устойчивой иммуносупрессии. Здесь опасность заключается не только в возможном иммуностимулирующем эффекте ряда растений, но и в фармакокинетических взаимодействиях с такролимусом, циклоспорином и другими препаратами узкого терапевтического диапазона. По этой причине любые фитопрепараты у таких больных допустимы только после индивидуальной оценки взаимодействий и с предельно низким порогом отмены при появлении неясных симптомов, изменении лабораторных показателей или колебаниях концентрации иммуносупрессанта. В рутинной практике именно у таких пациентов лучше всего проявляется принцип: отсутствие убедительной необходимости — достаточная причина не назначать фитосредство. Третья особая категория — беременные, кормящие и дети. NCCIH подчёркивает, что многие dietary supplements не были надлежащим образом изучены у беременных, кормящих матерей и детей. Это означает, что даже при отсутствии явных сигналов токсичности данных для уверенного вывода о безопасности часто недостаточно. Для иммунокоррекции, которая нередко носит не жизнеспасающий, а поддерживающий характер, такой дефицит доказательств особенно важен: баланс польза–риск в этих группах должен быть значительно строже, чем при использовании у небеременных взрослых без тяжёлой сопутствующей патологии.

Онкологические пациенты образуют ещё одну группу, где рациональность назначения должна оцениваться особенно тщательно. Здесь к общим рискам добавляются возможные взаимодействия с химиотерапией, таргетной терапией, иммунными checkpoint-ингибиторами и сопутствующими препаратами. Даже если отдельный фитопрепарат в доклинических моделях проявляет противовоспалительные или иммуномодулирующие свойства, это не даёт автоматического права включать его в схему лечения без анализа совместимости и без понимания, какие именно исходы ожидаются — уменьшение токсичности, улучшение аппетита, контроль мукозита или реальное влияние на иммунный статус. В онкологии и иммунологии наибольшую угрозу представляет не столько сам фитопрепарат, сколько его назначение по мотивам общих ожиданий, а не по принципам клинической целесообразности.

**Принципы рационального назначения фитопрепаратов в иммунокоррекции:** Рациональное назначение должно начинаться с уточнения того, что именно врач или исследователь понимает под иммунокоррекцией у данного пациента. Если речь идёт о первичном или тяжёлом вторичном иммунодефиците, то фитопрепараты не могут рассматриваться как замена этиотропной, заместительной или доказанной иммуномодулирующей терапии. Если речь идёт о хроническом низкоинтенсивном воспалении, повышенной инфекционной восприимчивости без глубокого иммунодефицита, мукозальной дисрегуляции или постинфекционной реабилитации, пространство для осторожного адъювантного использования шире, но и здесь необходимы чёткие критерии. Иными словами, сначала определяется иммунопатогенетическая задача, и только затем решается вопрос о фитопрепарате, а не наоборот.

Второй принцип — доказательная соразмерность. Назначение должно опираться не на популярность растения и не на маркетинговую категорию «immune support», а на хотя бы умеренно убедимые данные по конкретному препарату, форме и показанию. Для большинства фитосредств в иммунокоррекции доказательная база остаётся либо ограниченной, либо косвенной, поэтому обещаемая польза часто невелика и должна сопоставляться с потенциальными рисками. Там, где доказательства пользы минимальны, а клиническая ситуация сложна — например, при аутоиммунной болезни, трансплантации, онкологическом лечении, беременности или полипрагмазии, — презумпция безопасности не действует. Отсутствие доказанного вреда не равнозначно доказанной безопасности.

Третий принцип — выбор стандартизованного продукта. Если фитопрепарат всё же рассматривается для назначения, следует предпочитать продукт с понятным составом, известным производителем, документированной стандартизацией и, по возможности, статусом лекарственного средства, а не нерегулируемую смесь или поликомпонентную добавку. Это особенно важно в иммунокоррекции, где требуется воспроизводимость эффекта и минимизация вариабельности безопасности. Чем сложнее смесь и чем менее прозрачен её состав, тем выше вероятность непредсказуемой переносимости, взаимодействий и ошибок в интерпретации результата.

Четвёртый принцип — исходная клинико-фармакологическая оценка. До назначения необходимо проанализировать сопутствующие болезни,

аллергологический анамнез, состояние печени и почек, наличие аутоиммунных проявлений, уровень инфекционного риска, текущую фармакотерапию и планируемые хирургические вмешательства. Если пациент принимает иммуносупрессанты, антикоагулянты, антиагреганты, противосудорожные или препараты с узким терапевтическим диапазоном, оценка взаимодействий становится обязательной. При длительном курсе или повышенном риске токсичности целесообразно определить исходные лабораторные показатели, которые затем можно использовать для мониторинга переносимости.

Пятый принцип — ограниченность целей и сроков. Фитопрепарат не должен назначаться бессрочно и без заранее определённого критерия успеха. Если задача состоит, например, в снижении частоты респираторных эпизодов, уменьшении выраженности локального воспаления или поддержке переносимости основного лечения, эти цели должны быть сформулированы до начала курса. При отсутствии объективного эффекта продолжение приёма теряет рациональность, а риск накопления побочных реакций и взаимодействий остаётся. В иммунокоррекции особенно вредна практика «долгого профилактического приёма» без ясного показания, поскольку именно она переводит умеренно переносимый продукт в категорию плохо контролируемого фактора риска.

Шестой принцип — активный мониторинг и фармаконадзор. Любое подозрение на нежелательную реакцию, ухудшение течения аутоиммунного процесса, изменение частоты инфекций, появление гепатобилиарных симптомов, кровоточивости, необычной седации или нестабильности концентраций сопутствующих лекарств должно рассматриваться как повод для пересмотра терапии. WHO guidelines по safety monitoring herbal medicines и современные работы по фармаконадзору подчёркивают, что эффективность мониторинга зависит от полноты сообщения о названии растения, части растения, форме, составе, дозе, длительности и сопутствующих препаратах. В реальной практике это означает простое, но важное правило: врач должен документировать фитопрепарат так же аккуратно, как и любой другой медикамент. Важно также отказаться от ложной дихотомии «натуральное против химического». Вопрос рационального назначения не в происхождении молекулы, а в ясности её состава, предсказуемости действия, полноте данных по безопасности и способности врача управлять риском. Некоторые растительные продукты могут быть приемлемыми и полезными в узком клиническом контексте, тогда как другие, особенно некачественные,

плохо стандартизованные или агрессивно рекламируемые как «immune boosters», способны принести больше вреда, чем пользы. Научно корректный подход требует именно такого нейтрального, неидеологического взгляда.

Безопасность, переносимость и рациональность назначения фитопрепаратов в иммунокоррекции должны рассматриваться как единая клиническая задача. Современные данные не подтверждают ни безусловной безвредности растительных средств, ни их автоматической пригодности для любой формы иммунных нарушений. Напротив, качество сырья, стандартизация, контаминация, скрытые ингредиенты, органный токсичность и herb–drug interactions делают эту область требующей не меньшей, а иногда и большей осторожности, чем применение обычных лекарств. Регуляторные документы ЕМА и ВОЗ, данные FDA и обзоры по фармаконадзору сходятся в одном: безопасность фитопрепаратов не может оцениваться по происхождению продукта, она должна подтверждаться качеством, прослеживаемостью и системным наблюдением. Для иммунолога и клинициста это означает, что фитопрепарат может рассматриваться только как потенциальный адъювант, а не как универсальная форма «естественной иммунокоррекции». Его назначение допустимо лишь при ясной клинической цели, умеренно убедимой доказательной базе, понятном составе, проверке взаимодействий, учёте особых групп риска и наличии плана мониторинга. Особенно осторожно следует подходить к пациентам с аутоиммунными болезнями, после трансплантации, на иммуносупрессии, при беременности, в детском возрасте и при полипрагмазии. В конечном счёте рациональная фитотерапия в иммунологии — это не расширение ассортимента назначений, а дисциплина отбора, где главный вопрос звучит не «что можно добавить для иммунитета», а «что действительно нужно данному пациенту и не создаст ли это новый риск».

### **Выводы по третьей главе**

Проведённый анализ позволяет сделать вывод о том, что применение лекарственных растений при вторичных иммунодефицитах инфекционного, соматического и стресс-индуцированного генеза может рассматриваться как научно оправданное лишь в рамках комплексной иммунокоррекции, основанной на клинико-иммунологической стратификации пациентов, понимании причин иммунной дисфункции и строгом контроле безопасности. Вторичные иммунодефицитные состояния по своей природе гетерогенны: они обусловлены внешними по отношению к врождённым дефектам

факторами, могут затрагивать как врождённые, так и адаптивные звенья иммунной системы и нередко формируются как результат одновременного действия инфекции, хронического соматического заболевания, лечебной нагрузки, нутритивных нарушений и психоэмоционального стресса. Именно поэтому фитотерапия не может трактоваться как универсальный способ «укрепления иммунитета». Её место определяется не общим фактом природного происхождения средств, а тем, насколько конкретный фитопрепарат способен адресно влиять на патогенетически значимые механизмы иммунной дисрегуляции и насколько его действие подтверждается клинически значимыми, а не только лабораторными эффектами. В этом отношении фитотерапевтическая коррекция представляет интерес прежде всего как адьювантный подход, направленный на снижение инфекционной уязвимости, оптимизацию воспалительного фона, поддержку барьерных функций и уменьшение последствий хронического стресса, но не как альтернатива базисной терапии вторичных иммунодефицитов.

Наиболее убедительное практическое значение лекарственные растения сохраняют при вторичных иммунодефицитных состояниях инфекционного генеза, где иммунная недостаточность проявляется рецидивирующими или затяжными инфекциями, снижением мукозальной защиты, неполной иммунной реконституцией после перенесённого заболевания и высокой зависимостью от состояния врождённого иммунитета. В этой группе состояний особенно показательно применение стандартизованных фитопрепаратов при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей и постинфекционной иммунной астенизации. Современные обзоры по эхинацее указывают, что она может быть полезным вспомогательным средством для профилактики и ведения респираторных инфекций, однако эффект зависит от стандартизации препарата, дозировки и конкретной лекарственной формы; часть исследований показывает клиническую пользу, тогда как часть не выявляет достоверных различий по сравнению с плацебо. Следовательно, сама по себе принадлежность к «иммуномодулирующим» растениям ещё не гарантирует клинической эффективности. Научно корректнее говорить о наличии у ряда фитопрепаратов потенциала к снижению частоты или тяжести рецидивирующих инфекционных эпизодов у отдельных категорий пациентов, прежде всего при лёгких и умеренных нарушениях антиинфекционной резистентности, но не о возможности заместить ими этиотропную или иммунозаместительную терапию.

С патогенетической точки зрения применение лекарственных растений при инфекционно обусловленных вторичных иммунодефицитах оправдано тем, что их активные соединения способны воздействовать на несколько уровней противoinфекционной защиты одновременно. Речь идёт о модуляции активности макрофагов и дендритных клеток, усилении фагоцитарной функции, изменении секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, поддержке мукозального иммунитета и частичном восстановлении кооперации между врождённым и адаптивным звеньями. Однако клиническое значение этих механизмов должно оцениваться через реальные исходы: частоту инфекций, их продолжительность, потребность в антибактериальной терапии, риск осложнений и скорость функционального восстановления. На этом основании фитотерапия при инфекционных вторичных иммунодефицитах должна рассматриваться не как терапия самого иммунодефицита в строгом смысле, а как возможный модификатор инфекционного риска и воспалительного ответа. Такой подход особенно важен потому, что некоторые вторичные иммунодефициты сопровождаются выраженной иммуносупрессией, при которой даже биологически правдоподобные фитотерапевтические воздействия не способны компенсировать глубокий дефицит Т- или В-клеточного звена. Следовательно, область наибольшей обоснованности фитопрепаратов — это не тяжёлые оппортунистические инфекции и не декомпенсированные формы иммунной недостаточности, а субкомпенсированные состояния с сохраняющимся иммунным резервом.

При вторичных иммунодефицитах соматического генеза значение фитотерапии представляется более сложным и менее однозначным. Такие состояния формируются на фоне хронических воспалительных, метаболических, онкологических, нефрологических и других соматических заболеваний, а также вследствие проводимой терапии. Их особенностью является сочетание собственно иммунной недостаточности с системным воспалением, оксидативным стрессом, нарушением белково-энергетического обмена, микробиотическими сдвигами и медикаментозной нагрузкой. В этой связи фитопрепараты могут представлять интерес как средства многокомпонентного воздействия на воспалительные и иммунометаболические механизмы, но клиническая доказательная база здесь существенно слабее, чем в области рецидивирующих респираторных инфекций. Особенно осторожного подхода требуют пациенты с онкологическими заболеваниями, поскольку у них иммунная дисфункция обусловлена не только опухолевым процессом, но и химио- и лучевой

терапией. Современные обзоры допускают, что некоторые растения, включая эхинацею и астрагал, могут использоваться в поддерживающем контексте для сохранения общего иммунного тонуса, однако подчёркивают необходимость врачебного контроля из-за риска взаимодействий с противоопухолевым лечением. Отсюда вытекает принципиальный вывод: при соматически обусловленных вторичных иммунодефицитах фитотерапия допустима только как индивидуализированное дополнение к базисной терапии и не должна внедряться на основании одной лишь теоретической иммуномодулирующей активности.

Особое место в рассматриваемой главе занимает стресс-индуцированный вариант вторичной иммунной дисрегуляции. Современные данные подтверждают, что хронический стресс существенно влияет на иммунную систему через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и симпатическую нервную систему, изменяя распределение и миграцию иммунных клеток, цитокиновый профиль, интенсивность воспалительных реакций и устойчивость к инфекции. Если острый стресс способен кратковременно мобилизовать защитные механизмы, то хронический стресс, напротив, ведёт к функциональному истощению и подавлению иммунного ответа, в значительной мере опосредованному длительным повышением уровня кортизола. В этом контексте адаптогенные лекарственные растения представляют особый научный интерес, поскольку их действие направлено не только на иммунные клетки как таковые, но и на нейроэндокринные механизмы стресс-реакции. Поэтому при стресс-индуцированных иммунных нарушениях фитотерапия теоретически и практически более оправдана, чем при тяжёлых соматически обусловленных иммунодефицитах: объектом коррекции здесь выступает не грубый структурный дефект иммунитета, а его обратимая нейроиммунная дезорганизация.

Наиболее изученным примером в этой группе является *Withania somnifera*, для которой описаны как антистрессовые, так и иммуномодулирующие эффекты. Систематический обзор указывает, что стандартизированные препараты ашваганды в ряде клинических исследований снижали уровень кортизола у стрессированных испытуемых, а рандомизированное плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало увеличение числа CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ и NK-клеток, а также рост уровней IFN- $\gamma$  и IL-4 на фоне применения стандартизованного экстракта. Эти данные важны не столько как доказательство «стимуляции иммунитета», сколько как свидетельство того, что у лиц со стресс-ассоциированной иммунной лабильностью растительный

препарат может способствовать восстановлению нейроэндокринно-иммунного баланса. Вместе с тем даже в отношении ашваганды корректно говорить лишь о перспективном адьювантном применении, поскольку большинство имеющихся исследований проводилось на здоровых или условно здоровых участниках, а не на пациентах с чётко верифицированными вторичными иммунодефицитами. Следовательно, перенос этих данных на клинические синдромы должен осуществляться с осторожностью и через призму персонализированной оценки риска и пользы.

Из этого непосредственно следует вывод о принципах иммунологической оценки эффективности фитотерапевтических средств при вторичных иммунодефицитных состояниях. Эффективность не может определяться только субъективным улучшением самочувствия или снижением числа жалоб, хотя клиническая симптоматика безусловно важна. Научно состоятельная оценка должна строиться на сочетании клинических и иммунологических критериев. Работы по выбору иммунных маркёров показывают, что наиболее ценны показатели, одновременно отражающие и иммунную функцию, и клиническую значимость. К таким критериям относятся ответ на вакцинацию, патоген-специфические антитела и Т-клеточные ответы, а также клинически измеримые исходы — частота, длительность и тяжесть инфекций. В отношении вторичных иммунодефицитов это особенно актуально, поскольку лабораторные отклонения сами по себе не всегда коррелируют с реальным инфекционным риском, а потому интерпретация иммуномодулирующего эффекта должна опираться на интегральную клинико-иммунологическую модель, а не на динамику одного показателя. Дополнительное значение имеют уровни иммуноглобулинов и оценка вакцинных ответов, что подтверждается и современными данными по вторичным иммунодефицитам у пациентов на иммуносупрессивной терапии.

Следовательно, при изучении фитотерапии в иммунокоррекции рационально использовать многоуровневую схему оценки. На первом уровне должны регистрироваться клинические исходы: частота инфекционных эпизодов, их тяжесть, длительность, число курсов антибактериальной терапии, потребность в госпитализации, выраженность постинфекционной астении и динамика качества жизни. На втором уровне оцениваются показатели, прямо связанные с антиинфекционной компетентностью, — сывороточные иммуноглобулины, при необходимости секреторный IgA, вакцина-индуцированные антительные ответы, субпопуляционный состав лимфоцитов, включая Т-, В- и NK-клетки. На третьем уровне допустимо

использование механистических маркёров, таких как цитокиновый профиль, острофазовые показатели, отдельные тесты фагоцитоза и другие лабораторные параметры, но их следует рассматривать как вспомогательные, а не самодостаточные критерии успеха терапии. Экспертные подходы к интерпретации иммунных маркёров подчёркивают, что наиболее убедительными являются либо показатели, непосредственно связанные с клинически значимыми иммунными функциями, либо такие комбинации маркёров, которые правдоподобно объясняют зарегистрированный клинический эффект. Отсюда вытекает важный методологический вывод: демонстрация изменения только цитокинов или только субпопуляций лимфоцитов без параллельного улучшения клинических исходов не должна трактоваться как доказательство эффективной иммунокоррекции.

Важнейший раздел главы касается безопасности и переносимости фитотерапевтических средств. Современные данные убедительно показывают, что растительное происхождение препарата не гарантирует ни предсказуемости его состава, ни отсутствия токсичности, ни клинической совместимости с другой терапией. Напротив, для фитопрепаратов характерны проблемы variability сырья, колебаний концентрации активных соединений, контаминации, фальсификации и нестабильности состава между партиями. Обзоры по качеству фитопродуктов подчёркивают, что стандартизация, аутентификация сырья, контроль экстракции и химического профиля являются необходимыми условиями воспроизводимости эффективности и безопасности. Именно это обстоятельство имеет особое значение для иммунокоррекции, где даже небольшие изменения состава препарата способны менять направление иммунного эффекта. Поэтому в клинической практике допустимо использование только стандартизованных препаратов с известной дозировкой, чётким составом и приемлемым уровнем контроля качества, тогда как применение несертифицированных сборов, самодельных настоек и неидентифицированных биодобавок при вторичных иммунодефицитах следует считать научно и клинически неоправданным.

Риск межлекарственных взаимодействий представляет одну из главных причин, по которым рациональное назначение фитопрепаратов в иммунокоррекции должно осуществляться с особой осторожностью. Национальный центр комплементарного и интегративного здоровья США указывает, что зверобой является препаратом с высоким риском взаимодействий, поскольку индуцирует ферменты цитохрома P450 и кишечный P-glycoprotein; клинически значимые взаимодействия

документированы, в частности, с циклоспорином и антиретровирусным препаратом индинавиром. Для пациентов с вторичными иммунодефицитами это обстоятельство особенно критично, поскольку они часто получают иммуносупрессанты, глюкокортикостероиды, противоинфекционные препараты, цитостатики или антиретровирусную терапию. В таких условиях даже относительно «мягкий» фитопрепарат способен изменять фармакокинетику основного лечения и, следовательно, повышать риск терапевтической неудачи либо токсичности. Из этого следует принципиальный вывод: перед назначением любых фитотерапевтических средств при вторичных иммунодефицитных состояниях необходим не только иммунологический, но и полноценный фармакологический анализ сопутствующей терапии. Особенно строгие ограничения требуются у трансплантированных пациентов, больных с онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией и лиц, получающих узкотерапевтические иммунодепрессанты.

Рациональное назначение фитопрепаратов в иммунокоррекции предполагает также правильный выбор клинической ситуации, целей терапии и ожидаемых эффектов. Препарат должен назначаться не «для иммунитета вообще», а для решения конкретной клинико-иммунологической задачи: уменьшения частоты рецидивирующих респираторных инфекций, повышения устойчивости к стресс-индуцированным нарушениям, ослабления хронического низкоинтенсивного воспаления или поддержания барьерной защиты слизистых. При этом необходимо учитывать генез вторичного иммунодефицита, глубину иммунных нарушений, наличие активной инфекции, коморбидность, возраст, нутритивный статус и проводимую лекарственную терапию. Фитопрепарат может быть уместен в фазе реконвалесценции, при функциональной иммунной лабильности или умеренно выраженной антиинфекционной недостаточности, но его использование становится сомнительным при тяжёлой гипогаммаглобулинемии, глубоких клеточных дефектах, активной оппортунистической инфекции и некомпенсированном соматическом процессе. Таким образом, принцип рациональности здесь означает не расширение показаний, а, напротив, их строгую селекцию на основе клинико-иммунологической целесообразности.

## ГЛАВА IV

### ПЕРСПЕКТИВЫ И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

#### **4.1. Интеграция фитотерапии в современные стратегии профилактики и комплексного лечения вторичных иммунодефицитов.**

Вторичные иммунодефициты в современной клинической иммунологии рассматриваются как приобретённые нарушения иммунной защиты, возникающие под влиянием внешних или внутренних факторов, не связанных с врождёнными ошибками иммунитета. Они могут быть транзиторными или персистирующими, затрагивать врождённое и адаптивное звенья по отдельности либо одновременно, а их распространённость у взрослых растёт на фоне старения популяции, увеличения числа онкогематологических заболеваний, расширения применения биологических препаратов, В-клеточно-таргетной терапии и CAR-T-технологий. Современные обзоры подчёркивают, что пациенты с вторичными иммунодефицитами чрезвычайно гетерогенны, а своевременное распознавание и правильное ведение напрямую влияют на инфекционную заболеваемость, частоту госпитализаций и прогноз.

На этом фоне интерес к фитотерапии как к одному из возможных компонентов комплексной помощи закономерно усиливается. Однако её место в иммунологии нельзя определять через популярную формулу «поддержки иммунитета». В контексте вторичных иммунодефицитов речь должна идти о значительно более узкой и академически корректной задаче: может ли стандартизованный фитопрепарат дополнить уже существующие стратегии профилактики инфекций, коррекции воспалительной дисрегуляции, поддержки мукозального барьера, нутритивного статуса и переносимости основного лечения, не подменяя собой терапию, доказанную для конкретного иммунного дефекта. Иными словами, вопрос стоит не о замене современной иммунологии растительными средствами, а об их возможной интеграции в тщательно выстроенную клиническую систему.

Такой подход особенно важен потому, что современные стратегии ведения вторичных иммунодефицитов уже имеют чёткие опорные элементы. К ним относятся устранение или ослабление причинного фактора, вакцинация, лечение и профилактика инфекций, мониторинг иммуноглобулинов и специфического антительного ответа, при показаниях — антибактериальная профилактика и заместительная терапия внутривенными или подкожными иммуноглобулинами. Позиционные

документы 2024–2025 годов прямо указывают, что IVIG и SCIG способны предотвращать тяжёлые и рецидивирующие инфекции у пациентов со вторичными антительными дефицитами, но их назначение должно основываться не только на уровне IgG, а на сочетании тяжести инфекций, функционального дефекта антительного ответа и клинического контекста. Следовательно, фитотерапия может рассматриваться лишь как дополнение к уже существующим ступеням профилактики и лечения, но не как их альтернатива.

В академическом плане тема интеграции фитотерапии в ведение вторичных иммунодефицитов требует ответа на три ключевых вопроса. Во-первых, есть ли биологические основания считать, что растительные препараты способны влиять на те звенья иммунной дисфункции, которые характерны для вторичных иммунодефицитов. Во-вторых, в каких клинических фенотипах такая интеграция может быть хотя бы теоретически оправдана. В-третьих, где проходят её границы, то есть в каких ситуациях фитотерапия либо бесполезна, либо потенциально опасна из-за взаимодействий, иммунной стимуляции, токсичности или отвлечения от доказанной базисной помощи. Ответ на эти вопросы и определяет реальное, а не декларативное место фитотерапии в современной иммунологической стратегии.

Интеграция любого дополнительного подхода невозможна без понимания базовой модели ведения вторичных иммунодефицитов. Современные обзоры подчёркивают, что причины вторичных иммунодефицитов разнообразны и включают В-клеточно-таргетную терапию, CAR-T, онкогематологические заболевания, белковые потери при энтеропатиях и нефропатиях, хроническую болезнь почек, недоедание, ВИЧ-инфекцию, старение и ряд других состояний. Именно поэтому лечение всегда начинается не с попытки «модулировать иммунитет вообще», а с коррекции причинного фактора там, где это возможно: пересмотра иммуносупрессии, лечения основного заболевания, восполнения нутритивного дефицита, уменьшения потери белка, контроля инфекции или восстановления барьерных функций. Без этого любые поддерживающие вмешательства, включая фитотерапию, приобретают второстепенное значение.

Современная профилактика инфекционных осложнений при вторичных антительных дефицитах строится на нескольких уровнях. Наиболее важны регулярный анализ инфекционного анамнеза, измерение IgG, IgA и IgM, оценка ответа на вакцинацию и выявление структурных осложнений, прежде всего хронических изменений лёгких и бронхоэктазов у пациентов с рецидивирующими синопульмональными инфекциями. Для

части больных с лёгкими или умеренными вторичными антительными дефицитами до назначения иммуноглобулинов может использоваться пробный этап антибактериальной профилактики; при более тяжёлом течении и документированных тяжёлых или рецидивирующих инфекциях рассматриваются IVIG или SCIG. Вакцинация против пневмококка, гриппа и *Haemophilus influenzae* типа b остаётся ключевым профилактическим элементом, тогда как живые вакцины на фоне выраженного иммунодефицита или значимой иммуносупрессии обычно избегаются. Эта многоуровневая модель важна для оценки роли фитотерапии. Она показывает, что у вторичных иммунодефицитов уже существуют доказанные средства профилактики и лечения, направленные на реальные клинические исходы — частоту тяжёлых инфекций, госпитализаций, бронхолёгочных осложнений и выживаемость. Следовательно, фитотерапия может занимать место только там, где она способна дополнять, а не заменять эти уровни: например, влиять на мукозальный барьер, уменьшать локальное воспаление, поддерживать питание, снижать потребность в симптоматических средствах или, в отдельных ситуациях, уменьшать частоту рецидивирующих эпизодов инфекций при умеренном риске. Чем глубже и опаснее иммунодефицит, тем уже пространство для её рационального использования.

**Биологические основания для включения фитотерапии:** Интерес к фитотерапии в иммунологии поддерживается тем, что многие растительные соединения действительно обладают иммуномодулирующей активностью. Современные обзоры описывают влияние фитохимических веществ на макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты, сигнальные пути NF-κB, MAPK и JAK/STAT, а также на окислительно-воспалительный баланс и барьерные функции слизистых. Кроме того, растительные компоненты часто действуют не на одну молекулярную цель, а сразу на несколько иммунных каскадов, что теоретически делает их пригодными не для грубой стимуляции, а для более мягкой модуляции воспаления и врождённой защиты. Именно эта многомишенность и объясняет, почему фитотерапия в принципе обсуждается как возможный адъювант в состояниях со смешанной иммунной дисрегуляцией.

Для вторичных иммунодефицитов особенно важны два механистических направления. Первое связано с врождённым и мукозальным иммунитетом: часть фитохимических соединений и растительных полисахаридов, по данным доклинических и обзорных работ, может влиять на фагоцитоз, продукцию цитокинов, эпителиальный барьер и противомикробные сигналы слизистых. Второе направление связано с хроническим стерильным воспалением и нарушением кишечной иммунной

регуляции, особенно при энтеропатиях и воспалительных заболеваниях кишечника, где вторичный антительный дефицит может усугубляться потерей белка и нарушением мукозальной целостности. В таких фенотипах растительные препараты теоретически способны воздействовать не столько на «подъём иммунитета», сколько на уменьшение воспалительного повреждения и снижение иммунных потерь. Тем не менее сама по себе иммуномодулирующая активность *in vitro* или в животных моделях ещё не означает пригодности для практической иммунокоррекции. Большая часть литературы по растениям и иммунитету остаётся доклинической, тогда как клинические результаты значительно скромнее и гетерогеннее из-за различий в видах сырья, составе экстрактов, дозировках и конечных точках исследований. Поэтому интеграция фитотерапии в стратегии вторичных иммунодефицитов должна строиться не на общем обещании «иммунной поддержки», а на тех клинических сценариях, где хотя бы часть доказательств выходит за пределы лаборатории.

Наиболее очевидное место фитотерапии как адьювантного инструмента находится в профилактике повторных респираторных инфекций у пациентов с лёгкими и умеренными вторичными нарушениями иммунной защиты, особенно когда речь идёт о рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей, но не о глубоком вторичном иммунодефиците с тяжёлыми бактериальными осложнениями. В этой сфере чаще всего обсуждаются эхинацея и некоторые растительные комбинации для поддержки мукозального иммунитета и снижения числа эпизодов ОРТИ. Метаанализ ERA-PRIMA показал, что при использовании эхинацеи сообщалось о снижении риска рецидивирующих респираторных инфекций, их осложнений и потребности в антибиотиках, причём авторы отдельно анализировали и профиль нежелательных явлений. Однако даже эти данные относятся в основном к общей популяции или к пациентам с повторными ОРТИ, а не к хорошо фенотипированным вторичным иммунодефицитам, поэтому прямое перенесение результатов на иммунокомпрометированных больных недопустимо. Следовательно, в современных профилактических стратегиях вторичных иммунодефицитов респираторная фитотерапия может обсуждаться только на периферии основной схемы. Она не заменяет вакцинацию против гриппа и пневмококка, санацию очагов инфекции, контроль бронхолёгочных осложнений, антибактериальную профилактику при показаниях и иммуноглобулинотерапию там, где есть выраженная вторичная антительная недостаточность. Но у части пациентов с умеренным инфекционным бременем, сохранной общей стабильностью и отсутствием выраженной иммуносупрессии она может рассматриваться как

дополнительный компонент, направленный на уменьшение числа эпизодов ОРТИ и, возможно, антибиотиковой нагрузки. Ключевое слово здесь — дополнительный, а не основной.

Важно также учитывать, что дыхательные инфекции у пациентов со вторичными иммунодефицитами нередко ведут к хроническим структурным осложнениям, прежде всего бронхоэктазам. Именно поэтому любое средство, потенциально уменьшающее частоту инфекционных эпизодов, теоретически выглядит привлекательно. Но практическая логика требует обратного хода: сначала у пациента должна быть исключена или подтверждена значимая вторичная антительная недостаточность, определён уровень риска бронхолёгочного повреждения и проведены основные профилактические меры. Лишь после этого можно обсуждать, может ли мягкое фитотерапевтическое вмешательство занимать скромное место в общей схеме наблюдения. Гораздо более содержательная с иммунопатогенетической точки зрения область интеграции фитотерапии связана с состояниями, где вторичный иммунодефицит развивается на фоне энтеропатии, хронического воспаления слизистой и потери белка. Вторичные антительные дефициты при protein-losing enteropathy, воспалительных заболеваниях кишечника и кишечной лимфангиэктазии возникают не только из-за системной иммуносупрессии, но и вследствие прямой энтеральной потери иммуноглобулинов, гипоальбуминемии и лимфопении. Современные обзоры вторичных антительных дефицитов подчёркивают, что энтеропатии и воспалительные заболевания кишечника — важные причины снижения IgG, а риск инфекций в этих состояниях повышается дополнительно при использовании иммунодепрессантов и В-клеточно-таргетной терапии.

Именно в этом контексте фитотерапия теоретически выглядит наиболее рационально: не как «лечение иммунодефицита растениями», а как адьювантное вмешательство, способное уменьшать кишечное воспаление, поддерживать мукозальный барьер и, возможно, косвенно снижать патологические потери белка и иммуноглобулинов. Систематический обзор и метаанализ 2024 года по активному язвенному колиту включил 28 рандомизированных исследований для 18 растительных средств и показал, что у *Curcuma longa* были сигналы в пользу клинической ремиссии и эндоскопического ответа, тогда как для отдельных других растений результаты были более противоречивыми; авторы отдельно подчеркнули необходимость более качественных и крупных исследований, а также важность производственной стандартизации. Это делает куркумин и часть других фитосредств интересными не как прямые иммунокорректоры, а как возможные адьюванты в контроле воспаления при состояниях, которые сами

по себе могут усиливать вторичную иммунную недостаточность. Дополнительный обзор 2024 года по естественным подходам к ведению язвенного колита также рассматривает растительные экстракты, эфирные масла, нутрицевтики и фитохимические соединения как потенциальные средства профилактики рецидивов и снижения воспалительной активности, связывая их действие с барьерной функцией, микробиотой, NF-κB-зависимыми каскадами, макрофагальной активацией и T-клеточной регуляцией. Но даже этот обзор, весьма благожелательный к «натуральным» стратегиям, не выводит их за пределы дополнительного подхода и подчёркивает необходимость дальнейших клинических испытаний. Для иммунолога отсюда следует практический вывод: фитотерапия при IBD-ассоциированных вторичных иммунных нарушениях может иметь смысл прежде всего как часть противовоспалительной и барьерной поддержки, если она встраивается в стандартную гастроэнтерологическую схему и не подменяет иммуносупрессию или биологическую терапию там, где они действительно необходимы.

Отдельный интерес вызывает куркумин как наиболее изученное фитохимическое соединение в этой области. Обновлённый метаанализ 2025 года сообщил, что куркумин как адъювантная терапия при язвенном колите демонстрирует обнадеживающее улучшение клинических и эндоскопических исходов без очевидного роста нежелательных явлений, но одновременно подчёркивает малое число исследований и существенную гетерогенность между ними. Такой профиль доказательств типичен для фитотерапии в иммунологии: биологическая правдоподобность и умеренный клинический сигнал есть, однако для перевода средства в устойчивые рекомендации всё ещё не хватает стандартизованных данных. Следовательно, в стратегии вторичных иммунодефицитов куркумин и близкие растительные агенты следует рассматривать как возможную, но строго вспомогательную опцию в тех фенотипах, где основной вклад в иммунную проблему вносит хроническое мукозальное воспаление.

**Нутритивный компонент и растительные иммунонутриенты:** Интеграция фитотерапии в профилактику вторичных иммунодефицитов не может игнорировать питание. Недоедание, белково-энергетическая недостаточность и дефициты микронутриентов сами по себе относятся к важным причинам приобретённой иммунной несостоятельности, а у части пациентов именно нутритивный дефицит оказывается тем фоном, на котором усугубляются инфекции и снижается эффективность вакцинации. Обзор 2024 года по *plant resources for immunonutrients and immunomodulators*

рассматривает витамины А, D, С, цинк, железо, омега-3-жирные кислоты и ряд растительных источников иммуномодулирующих соединений как компоненты, потенциально полезные для профилактики и смягчения респираторных инфекций, подчёркивая при этом, что наибольшая доказательная ценность здесь принадлежит скорее нутритивной коррекции, чем классическим «иммунобустерам». Из этого вытекает важный методологический вывод. В ряде случаев интеграция фитотерапии в стратегии вторичных иммунодефицитов должна начинаться не с назначения экстракта с заявленным иммуномодулирующим действием, а с оценки питания, мальабсорбции, дефицитов микроэлементов и белка, особенно у пациентов с хроническими энтеропатиями, онкологическими заболеваниями, хронической болезнью почек и пожилым возрастом. Растительные продукты и иммунонутриенты здесь могут играть вспомогательную роль как часть более широкой нутритивной реабилитации, но только если врач чётко различает пищевую, нутрицевтическую и собственно фитотерапевтическую интервенцию. Смещение этих уровней создаёт ложное впечатление, что любой растительный продукт автоматически является «иммунокорректором».

Таким образом, один из наиболее реалистичных путей интеграции фитотерапии в профилактику вторичных иммунодефицитов состоит в соединении её с рациональной нутритивной поддержкой, а не в попытке конкурировать с иммуноглобулинами, антибиотикопрофилактикой или вакцинацией. В этой модели наибольшую ценность имеют продукты с предсказуемым составом, способные участвовать в восполнении дефицитов, поддержке слизистых и снижении хронического воспалительного фона. Но даже здесь нужна осторожность: многие БАДы продаются под видом «растительных иммунных комплексов», хотя их состав и качество могут серьёзно отличаться от исследованных продуктов.

Наиболее сложный вопрос — можно ли интегрировать фитотерапию в стратегии ведения вторичных иммунодефицитов, связанных с современной терапией, прежде всего с ритуксимабом, другими В-клеточно-таргетными препаратами, CAR-T, посттрансплантационной иммуносупрессией и лечением аутоиммунных заболеваний. Современные обзоры подчёркивают, что именно эти варианты вторичной иммунной недостаточности сегодня быстро растут и требуют структурированного мониторинга иммуноглобулинов, инфекции и ответа на вакцинацию. В такой группе пациентов уже существует реальная, а не теоретическая угроза тяжёлых инфекций, и потому любая дополнительная терапия должна проходить через максимально строгий фильтр безопасности и клинической необходимости.

Практически это означает, что при выраженной лекарственно-индуцированной гипогаммаглобулинемии, рецидивирующих серьёзных бактериальных инфекциях, оппортунистических осложнениях или необходимости иммуноглобулинозаместительной терапии фитотерапия не может считаться направлением собственно иммунокоррекции. В лучшем случае она может использоваться как узко направленный симптом-модифицирующий или барьерно-поддерживающий компонент, если для этого есть убедительная логика и доказательства безопасности. Но попытка «компенсировать» тяжёлый вторичный иммунодефицит растительными иммуномодуляторами противоречит современной клинической иммунологии. Особенно осторожно следует относиться к так называемым иммуностимулирующим фитопродуктам у пациентов с аутоиммунными заболеваниями или на фоне иммуносупрессии. NCCIH указывает, что астрагал может усиливать симптомы аутоиммунных заболеваний и взаимодействовать с лекарствами, подавляющими иммунную систему. Дополнительную настороженность усиливают данные наблюдательного исследования у пациентов с дерматомиозитом и кожной красной волчанкой: более чем треть пациентов использовали иммуностимулирующие растительные добавки, а наиболее высокий риск обострений ассоциировался с elderberry и spirulina; авторы пришли к выводу, что такие добавки несут внутренний риск иммунной дисрегуляции у лиц с личным или семейным анамнезом аутоиммунитета. Эти данные напрямую важны для концепции интеграции: не всякая фитотерапия совместима с иммунопатологией, а в некоторых фенотипах она может быть прямо нежелательной.

Возможность интегрировать фитотерапию в современные стратегии вторичных иммунодефицитов напрямую зависит от качества и безопасности продукта. NCCIH подчёркивает, что растительные и иные добавки могут взаимодействовать с лекарствами, представлять риск при определённых заболеваниях, беременности и хирургических вмешательствах, а также содержать не те вещества, что указаны на этикетке. FDA отдельно предупреждает, что продукты, заявляющие помощь при различных заболеваниях, могут содержать скрытые ингредиенты — рецептурные препараты, запрещённые вещества и иные опасные химические соединения, а отсутствие продукта в базе предупреждений не означает его безопасности. Для иммунокомпрометированных больных эти проблемы имеют особенно большое значение, потому что даже небольшое отклонение в составе или скрытое взаимодействие может иметь клинически непропорциональные последствия.

Регуляторная рамка также важна. NCCIH указывает, что dietary supplements в США не проходят предпродажное одобрение FDA на безопасность и эффективность, а правила их производства и распространения менее строгие, чем для лекарственных средств. ЕМА, в свою очередь, подчёркивает, что herbal medicinal products требуют специальных подходов к контролю качества, примесей, экстрактов и микробиологических характеристик; а обновлённое руководство ЕМА по GACP 2025 года прямо связывает хорошие практики выращивания и сбора лекарственного растительного сырья с обеспечением качества и безопасности пациента. Следовательно, интеграция фитотерапии в иммунологические стратегии возможна только при опоре на стандартизованные продукты, а не на любую коммерческую «иммунную добавку». Дополнительный слой риска связан с фармаконадзором. Метаанализ 2024 года по фармаконадзорным данным продемонстрировал широкий разброс частоты нежелательных явлений, но при этом авторы прямо отмечали, что качество сообщений о фитопрепаратах часто ограничено неполной информацией о составе. Это означает, что реальный профиль безопасности растительных продуктов может быть менее определённым, чем кажется по формальным данным. Для вторичных иммунодефицитов такой уровень неопределённости особенно проблематичен: чем тяжелее исходная иммунопатология и сложнее лекарственная схема пациента, тем ниже должен быть допустимый порог неясности вокруг дополнительного вмешательства.

Не менее важно помнить, что часть растительных средств вообще может быть нежелательна у иммунологически уязвимых пациентов. Астрагал, по данным NCCIH, не рекомендуется при аутоиммунных заболеваниях и может взаимодействовать с иммуносупрессантами. Иммуностимулирующие добавки, включая elderberry, spirulina, echinacea и другие подобные продукты, в наблюдательных исследованиях у пациентов с аутоиммунными кожными болезнями ассоциировались с риском обострения или дебюта заболевания. Поэтому интеграция фитотерапии в ведение вторичных иммунодефицитов должна всегда учитывать, не несёт ли предполагаемый «иммуноподдерживающий» эффект риска для параллельной аутоиммунной или воспалительной патологии.

Будущее интеграции фитотерапии в стратегии вторичных иммунодефицитов связано не с массовым расширением эмпирического применения растений, а с переходом к более точной модели. Такая модель предполагает несколько условий: фенотипирование иммунного нарушения, использование стандартизованных препаратов, увязку с базовыми профилактическими ступенями, оценку микробиоты и слизистого барьера

там, где это уместно, а также изучение биомаркеров ответа. Современные обзоры вторичных антительных дефицитов уже движутся в сторону персонализированного управления риском, где учитываются не только уровни IgG, но и ответы на вакцины, кумулятивная иммуносупрессия и клинический паттерн инфекций. Если фитотерапия и будет интегрироваться в эту модель, то только как её низкоинтенсивный, индивидуализированный модуль, а не как универсальная «натуральная» альтернатива иммунологии. Особенно перспективными выглядят направления, где растительные препараты можно изучать не в отрыве от современной медицины, а вместе с ней: как компоненты нутритивной реабилитации, как средства поддержки мукозального иммунитета, как противовоспалительные адъюванты при кишечных формах вторичных иммунных нарушений и как элементы долгосрочной профилактики у тщательно отобранных пациентов с умеренным инфекционным риском. Но для того чтобы эти подходы получили устойчивое место в клинике, нужны не общие рассуждения о «натуральности», а хорошо спланированные исследования со стандартизованными продуктами, прозрачными конечными точками и строгим контролем взаимодействий и безопасности.

Наиболее оправданной интеграция фитотерапии выглядит там, где вторичный иммунодефицит связан с мукозальным воспалением, энтеропатией, умеренной респираторной инфекционной уязвимостью или нутритивной недостаточностью, а используемый препарат стандартизован и имеет хотя бы ограниченную клиническую базу. Наименее оправдана она при тяжёлых антительных дефицитах, глубокой ятрогенной иммуносупрессии, после трансплантации, на фоне интенсивной иммунодепрессивной терапии и при аутоиммунных заболеваниях, где иммуностимулирующие добавки могут не только не помочь, но и усугубить течение болезни. Качество продукта, безопасность, возможные скрытые ингредиенты и herb–drug interactions являются не второстепенными деталями, а центральными условиями любого обсуждения. Таким образом, с современных академических позиций фитотерапия может быть интегрирована в стратегии ведения вторичных иммунодефицитов лишь как часть персонализированной, поэтапной и доказательно ориентированной помощи. Чем тяжелее иммунный дефект и чем выше цена ошибки, тем меньше должна быть роль эмпирических растительных вмешательств и тем строже — требования к доказательствам, стандартизации и мониторингу. Именно в такой, а не в популяризированной форме, фитотерапия может обсуждаться как компонент современной иммунологической практики.

## **4.2. Персонализированный подход к фитотерапевтической коррекции иммунных нарушений.**

Персонализированный подход к фитотерапевтической коррекции иммунных нарушений формируется на пересечении клинической иммунологии, фармакогнозии, системной биологии и современной концепции precision medicine. Его актуальность определяется не только расширением интереса к природным иммуномодуляторам, но и накоплением данных о выраженной межиндивидуальной вариабельности иммунного ответа, течения воспалительных заболеваний и эффективности фармакологических вмешательств. В этом контексте фитотерапия перестает восприниматься как универсальная вспомогательная практика и начинает рассматриваться как потенциально стратифицируемое вмешательство, эффективность и безопасность которого зависят от иммунного фенотипа пациента, его генетических и метаболических особенностей, состава микробиоты, характера сопутствующей терапии и качества самого фитопрепарата. Именно поэтому вопрос о персонализации фитотерапии сводится не к общему тезису об «индивидуальном подборе трав», а к выстраиванию доказуемой связи между иммунопатогенезом конкретного нарушения и фармакологическим профилем стандартизованного растительного средства.

Традиционная модель применения лекарственных растений в иммунологической практике долгое время базировалась на обобщенных представлениях о «стимуляции» или «укреплении» иммунитета. Однако современная иммунология убедительно показывает, что иммунные нарушения редко сводятся к простой недостаточности защитных реакций. Даже при клинически выраженной склонности к инфекциям у пациента могут сочетаться элементы иммунодефицита, хронического стерильного воспаления, дефекта антигенпрезентации, дисбаланса эффекторных и регуляторных клеток, нарушенного барьерного иммунитета и метаболической дезорганизации иммунокомпетентных клеток. Следовательно, фитотерапевтическая коррекция не должна пониматься как неспецифическое усиление иммунной активности. Ее задача — модулировать патологически измененные звенья иммунной сети таким образом, чтобы восстановить функциональное равновесие между антимикробной защитой, противовоспалительной регуляцией и тканевой толерантностью. Такая постановка вопроса принципиально сближает фитотерапию с общей логикой персонализированной медицины, в которой терапевтическое решение должно соответствовать механизму болезни, а не только ее клиническому названию.

Ключевым понятием для персонализированного подхода является разграничение фенотипа, эндотипа и терапевтического ответа. Клинический фенотип отражает видимую картину болезни — частоту инфекций, тип воспалительных проявлений, выраженность аллергии, аутоиммунного компонента или вторичной иммунной недостаточности. Эндотип, напротив, указывает на внутренний механизм процесса: преобладание Th2-, Th17-, интерферонового, инфламмосомного, регуляторного, миелоидно-супрессорного или иного патобиологического контура. Современные обзоры по precision medicine подчеркивают, что именно стратификация пациентов по эндотипам, а не только по симптомам, создает основу для осмысленного выбора терапии. Для фитотерапии это положение имеет особую ценность, поскольку растительные препараты, как правило, многокомпонентны и многомишенны: один и тот же экстракт может влиять на врожденное распознавание, цитокиновый профиль, редокс-статус, кишечный барьер и метаболизм воспалительных клеток. Поэтому персонализированная фитотерапия возможна лишь там, где предварительно установлено, какой именно иммунный механизм нуждается в коррекции и какая часть растительного фармакологического профиля для этого релевантна.

С этой точки зрения универсальных фитотерапевтических средств для «иммунных нарушений вообще» не существует. Пациент с рецидивирующими респираторными инфекциями на фоне вторичной антительной недостаточности, больной с аутоиммунным воспалением, сопровождающимся цитокиновым дисбалансом, и пациент с иммунным старением либо метаболически опосредованной низкоинтенсивной воспалительной активностью представляют собой разные биологические категории. Попытка лечить их одной и той же растительной формулой без эндотипирования противоречит самой логике персонализированной медицины. В современном понимании персонализация означает не просто выбор «подходящего препарата», а согласование нескольких уровней: нозологического контекста, механизма иммунной дисрегуляции, клинической цели вмешательства, потенциальных взаимодействий с текущей терапией и предикторов ответа. В этом смысле фитотерапия не должна существовать в стороне от иммунологической диагностики; напротив, она становится осмысленной лишь после иммунного профилирования пациента.

Иммунное профилирование, лежащее в основе персонализированной фитотерапии, сегодня уже не ограничивается общим анализом крови и определением уровней сывороточных иммуноглобулинов. Precision medicine в иммунологии все более отчетливо опирается на расширенное иммунное мониторинговое, включающее клеточные субпопуляции, активационные

маркеры, цитокиновый профиль, признаки барьерной дисфункции, параметры микробиоты, а при необходимости — транскриптомные, протеомные и метаболомные сигнатуры. Развитие таких подходов связано с осознанием того, что одинокий биомаркер редко способен надежно описать сложное иммунное состояние. Комбинации биомаркеров, напротив, позволяют установить более точную связь между наблюдаемым клиническим фенотипом и действующими молекулярными механизмами. Для персонализированной фитотерапии это особенно важно, поскольку эффективность растительного препарата следует оценивать не по абстрактной «иммунной активности», а по его способности менять конкретные маркеры, отражающие ведущий патогенетический дефект.

Современные мультиомные подходы существенно расширяют возможности такого анализа. Обзоры по иммунологическим multi-omics подчеркивают, что интеграция генетических, эпигенетических, транскриптомных, протеомных, метаболомных и клеточных данных позволяет увидеть иммунную систему как динамическую сеть, а не как набор разрозненных лабораторных показателей. Для фитотерапевтической коррекции это имеет двоякое значение. Во-первых, становится возможным выделение тех групп пациентов, у которых доминируют определенные воспалительные сигнальные оси, потенциально чувствительные к конкретным классам фитосоединений. Во-вторых, возникает возможность оценивать не только итоговый клинический ответ, но и молекулярную траекторию этого ответа, то есть понимать, действительно ли растительный препарат воздействует на ожидаемую мишень. Чем сложнее и многокомпонентнее вмешательство, тем выше ценность системной иммунологической верификации.

При этом персонализированная фитотерапия должна учитывать, что иммунный профиль пациента нестабилен и изменяется во времени под влиянием возраста, инфекционных триггеров, диеты, коморбидности, стресса, сезона и лекарственных нагрузок. В precision medicine подчеркивается, что многие заболевания, особенно иммуновоспалительные, характеризуются не фиксированными, а динамическими эндотипами, которые могут смещаться в ходе болезни и лечения. Для фитотерапии это означает, что персонализация не может быть одноразовым актом выбора препарата. Она должна предполагать продольное наблюдение с повторной оценкой иммунного статуса и адаптацией терапии по мере изменения биомаркеров и клинической картины. В противном случае даже рационально выбранное средство может со временем перестать соответствовать доминирующему механизму иммунной дисрегуляции.

Особую роль в индивидуализации фитотерапии играют фармакогеномические факторы. Современные обзоры по *pharmacogenomics* подчеркивают, что межиндивидуальные различия в активности ферментов биотрансформации, транспортеров и рецепторных систем существенно влияют на эффективность и токсичность лекарств. Для растительных средств этот вопрос особенно сложен, поскольку их компоненты часто метаболизируются теми же системами, что и синтетические препараты, прежде всего изоферментами CYP и белками-транспортерами. Следовательно, генетически детерминированные различия в фармакокинетике способны менять как концентрации активных фитокомпонентов, так и риск взаимодействия с сопутствующей терапией. Персонализированный подход к фитотерапии должен учитывать этот пласт variability не как периферический, а как один из центральных: биологически перспективное средство может оказаться либо неэффективным, либо потенциально небезопасным при определенном фармакогенетическом фоне пациента.

Фармакогеномическая проблематика особенно важна в тех клинических ситуациях, где пациент уже получает иммунологически значимую терапию: глюкокортикоиды, цитостатики, таргетные препараты, иммунобиологические агенты, противогрибковые средства, антиретровирусные препараты или иммуносупрессанты после трансплантации. Исследования указывают, что и традиционные, и конвенциональные лекарственные средства используют общие ферментные пути биотрансформации, а потому сочетанное применение неизбежно создает возможность фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий. В персонализированной фитотерапии этот тезис имеет прямое практическое следствие: выбор растительного средства не может быть оторван от анализа сопутствующих назначений. Чем выше лекарственная нагрузка и чем уже терапевтическое окно основного препарата, тем осторожнее должен быть подход к включению фитопрепарата в схему коррекции иммунных нарушений.

Классическим примером того, как отсутствие персонализированного подхода превращает фитотерапию в источник риска, служит зверобой. Показано, что его применение может индуцировать CYP3A4 и P-glycoprotein, снижая экспозицию ряда лекарств. В клинической литературе описаны значимые взаимодействия зверобоя с циклоспорином, антиретровирусными средствами и некоторыми противоопухолевыми препаратами; в случае циклоспорина сообщалось о выраженном снижении концентраций препарата с риском субтерапевтических уровней, отторжения трансплантата и утраты

трансплантата. Этот пример имеет для иммунологии принципиальное значение: даже если растительное средство обладает потенциальным анксиолитическим или противовоспалительным действием, в контексте трансплантологии, онкогематологии или системной иммуносупрессии оно может быть противопоказано именно вследствие фармакокинетической несовместимости. Следовательно, персонализация фитотерапии — это одновременно и персонализация пользы, и персонализация риска.

Не менее значимым фактором индивидуализации становится микробиота. Современные обзоры по *pharmacomicrobiomics* показывают, что микробные сообщества кишечника влияют на абсорбцию, превращение, системную доступность и даже фармакодинамический эффект лекарств, а модификация микробиоты рассматривается как один из важных векторов развития *precision medicine*. Для растительных средств это особенно актуально, поскольку многие их компоненты обладают невысокой системной биодоступностью и подвергаются интенсивной микробной биотрансформации. Следовательно, микробиом пациента может выступать не просто фоном, а активным «соавтором» фитотерапевтического эффекта: в одном случае он будет способствовать образованию активных метаболитов, в другом — снижать биодоступность или изменять направление биологического действия. Игнорировать этот уровень в персонализированной иммунокорректирующей фитотерапии уже невозможно.

Значение микробиоты не исчерпывается фармакокинетикой. Она сама по себе является крупным иммунорегуляторным органом, участвующим в созревании иммунной системы, поддержании барьерной функции и балансе между эффекторными и регуляторными контурами воспаления. Поэтому у части пациентов растительное средство будет оказывать иммунологический эффект не столько через прямое воздействие на иммунные клетки, сколько через изменение микробиоты и ее метаболитов. Отсюда вытекает важный методологический вывод: персонализированная фитотерапия должна учитывать, какие иммунные нарушения у конкретного больного связаны преимущественно с барьерной дисфункцией и дисбиотическими сдвигами, а какие — с системными иммунными дефектами, плохо зависящими от кишечного звена. Одно и то же средство может быть более оправдано у пациента с микробиота-ассоциированным метаболическим воспалением, чем у больного с тяжелой вторичной антительной недостаточностью после В-клеточно-деплезирующей терапии. На этом фоне особое значение приобретает качественная характеристика самих фитотерапевтических средств. Персонализированный подход невозможен, если объект персонализации химически не определен. Современные обзоры по качеству

ботанических препаратов и регуляторные документы ЕМА подчеркивают, что стандартизация необходима для контроля состава, подлинности, стабильности и воспроизводимости растительных лекарственных средств. В отношении фитотерапии это означает, что лечат не «растением вообще», а конкретным препаратом с заданным профилем маркерных веществ, проверенной технологией экстракции, контролем загрязнений, примесей и микробиологической чистоты. Без такой стандартизации любое обсуждение персонализированной коррекции иммунных нарушений теряет научную основу, поскольку нельзя соотнести иммунный ответ пациента с неопределенным и серийно нестабильным вмешательством. Регуляторная логика в данном случае особенно показательна. ЕМА прямо выделяет для *herbal medicinal products* специальные требования к качеству, идентификации, использованию маркерных соединений, микробиологическим аспектам, сельскохозяйственной и заготовительной практике, а также к оценке клинической безопасности и эффективности. Это подчеркивает принципиальную мысль: даже если фитотерапия используется в рамках дополнения к стандартной иммунологической помощи, она должна соответствовать логике лекарственного продукта, а не неопределенного бытового средства. Для персонализированной медицины это имеет ключевое значение, поскольку алгоритм стратификации пациента и предсказания ответа может быть построен только по отношению к интервенции, которую возможно описать, воспроизвести и контролировать между сериями и исследованиями.

Химическая многокомпонентность фитопрепаратов, которая долгое время рассматривалась как препятствие для доказательной медицины, в контексте персонализированного подхода может, напротив, стать преимуществом. Системная и сетевая фармакология исходят из того, что многие болезни представляют собой не нарушение одной мишени, а расстройство сети взаимосвязанных путей. Природные соединения, действующие на несколько сигнальных узлов одновременно, теоретически лучше подходят для коррекции сложных иммунных дисрегуляций, чем узконаправленные агенты, если их эффект удастся правильно соотнести с эндотипом болезни. Сетевой анализ и *network pharmacology* в этом отношении становятся полезными инструментами не как заменители эксперимента, а как средства гипотезогенерации и картирования связей между растительными компонентами, геномными сетями и иммунными путями. Их роль особенно велика на доклиническом этапе отбора кандидатов для персонализированной фитотерапии. Именно здесь проявляется одна из наиболее важных особенностей фитотерапевтической персонализации:

подбор средства может основываться не только на диагнозе, но и на доминирующем иммунном модуле. Если у пациента преобладают признаки гипореактивности врожденного иммунитета и недостаточной ранней антимикробной защиты, более логичными кандидатами оказываются стандартизированные препараты, богатые полисахаридами, способными воздействовать на фагоциты, дендритные клетки и NK-клетки. Если же в клинической картине доминируют хроническое стерильное воспаление, активация NF-κB/NLRP3-зависимых каскадов, редокс-дисбаланс и тканевая деструкция, интерес смещается в сторону полифенольных и терпеновых фракций с выраженным противовоспалительным и иммунорегулирующим профилем. Важно, однако, подчеркнуть, что такая логика пока чаще опирается на доклинические и ранние трансляционные данные, чем на окончательно доказанные клинические алгоритмы.

В этом смысле персонализированная фитотерапия не должна копировать устаревшую схему «одно растение — одна болезнь». Гораздо продуктивнее рассматривать ее как выбор между разными фитохимическими стратегиями: иммуно-активирующей, противовоспалительно-нормализующей, барьерно-модулирующей, метаболически корректирующей либо комбинированной. Например, при иммунных нарушениях, где ведущую роль играют хроническое воспаление и избыточная активация эффекторных путей, назначение выражено иммуностимулирующих средств может оказаться патогенетически необоснованным. Напротив, препараты с более мягким противовоспалительным и антиоксидантным профилем, способные уменьшать патологическую активацию без угнетения защитных механизмов, теоретически выглядят предпочтительнее. Персонализация, таким образом, требует отказа от универсалистской терминологии и перехода к эндотип-ориентированному выбору иммуномодулирующего профиля. Особую сложность представляет персонализированная фитотерапия при сочетании иммунодефицита и иммунной гиперактивации. Такие состояния характерны для хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также для части вторичных иммунодефицитов, при которых инфекционная уязвимость сосуществует с цитокиновой перегрузкой, утомлением иммунной системы и повреждением барьеров. В подобных случаях терапевтическая цель состоит не в стимуляции как таковой, а в перенастройке иммунного ответа в сторону большей функциональности и меньшей разрушительности. Современные обзоры по *personalized medicine* при аутоиммунных заболеваниях подчеркивают, что для реальной персонализации необходимо выделять относительно однородные группы пациентов, объединенные общими патогенными сигнальными путями. Для фитотерапии это означает, что

потенциальная ценность природных иммуномодуляторов раскрывается не в «лечении аутоиммунитета вообще», а в адресном воздействии на отдельные механистические подварианты болезни.

Одним из наиболее перспективных направлений такого подхода является использование натуральных биоактивных соединений в качестве комплементарных модуляторов хронических иммуновоспалительных состояний. На примере псориатических заболеваний показано, что интерес к полифенолам, терпеноидам, омега-3-компонентам и алкалоидам связан именно с их способностью влиять на воспалительные и иммунные механизмы, а не просто облегчать симптомы. Однако даже в этой сравнительно хорошо изученной области авторы обзоров подчеркивают необходимость дальнейшей стандартизации, уточнения механизмов, оценки долгосрочной безопасности и разработки персонализированных стратегий применения. Тем самым сама литература по природным иммуномодуляторам указывает, что будущее принадлежит не «массовой фитотерапии», а биомаркерно ориентированному использованию стандартизованных соединений в четко очерченных клинико-иммунологических нишах.

Персонализированный подход особенно оправдан в тех случаях, когда иммунные нарушения развиваются на фоне полифармации. Современные обзоры о precision medicine при полипрагмазии подчеркивают, что по мере роста числа сопутствующих заболеваний и назначаемых препаратов увеличивается число взаимодействующих факторов, влияющих на эффективность и безопасность лечения. В клинической иммунологии это имеет особое значение: пациенты с аутоиммунными, онкологическими, трансплантационными и хроническими инфекционными заболеваниями нередко получают сложные комбинированные схемы. Введение фитопрепарата в такую систему без анализа взаимодействий, метаболического профиля и возможной дублирующей или антагонистической фармакодинамики противоречит идее персонализации. Следовательно, грамотная фитотерапевтическая коррекция иммунных нарушений должна начинаться не с выбора растения, а с ревизии всей фармакотерапии пациента. Это положение особенно важно для популяций с иммунной уязвимостью, где цена ошибки выше средней. У пациентов после трансплантации, на противоопухолевой терапии, при выраженной цитопении, хронической вирусной инфекции или тяжелом системном воспалении даже умеренное фармакокинетическое вмешательство может изменить профиль риска. Поэтому персонализированная фитотерапия в иммунологии должна быть более консервативной, чем в общей превентивной медицине. Если для относительно здорового человека допустима более

широкая зона эмпирического применения нутрицевтических и растительных средств, то для иммунокомпрометированного пациента обоснован только тот фитопрепарат, который соответствует трем условиям: имеет предсказуемый состав, не конфликтует с текущей терапией и адресно соотносится с установленным иммунным дефектом. В противном случае персонализация превращается в риторическую фигуру без клинической надежности.

Отдельного внимания заслуживает возрастной аспект. Хотя персонализированная фитотерапия часто обсуждается преимущественно через генетику и молекулярные биомаркеры, в иммунологии не менее важны возрастные сдвиги иммунной системы. Иммунное старение меняет соотношение наивных и память-клеток, усиливает хроническое низкоинтенсивное воспаление, ослабляет барьерную функцию и меняет реактивность на антигенные стимулы. Следовательно, пожилой пациент и молодой пациент с одинаковым клиническим диагнозом не обязательно нуждаются в одинаковой фитотерапевтической стратегии. Там, где в одном случае будет оправдан акцент на противовоспалительной и барьерной модуляции, в другом может потребоваться иной профиль воздействия. Общий принцип здесь таков: возраст не является только демографической характеристикой; в персонализированной иммунологии он выступает важным биологическим модификатором ответа на фитотерапию. Персонализация фитотерапии также требует разграничения клинических целей. В одних случаях задача состоит в уменьшении частоты рецидивирующих инфекций, в других — в снижении патологической воспалительной активности, в третьих — в поддержке барьерного иммунитета, в четвертых — в улучшении переносимости стандартной терапии. Неспособность четко определить целевую конечную точку ведет к тому, что фитотерапевтическое вмешательство оценивается по произвольным признакам: общему самочувствию, неспецифическим лабораторным сдвигам или краткосрочному изменению цитокинов. Между тем логика персонализированной медицины требует, чтобы терапевтическая цель была связана с эндотипом и с измеримыми биомаркерами. Если предполагается коррекция врожденной гипореактивности, приоритетны показатели фагоцитарной активности, NK-функции и антигенпрезентации. Если целевой контур — хроническое иммуновоспаление, более уместны сочетания клеточных и растворимых маркеров, отражающих именно этот модуль дисрегуляции.

При этом крайне важно помнить, что биомаркеры должны не заменять клиническую оценку, а дополнять ее. Развитие персонализированной медицины тесно связано с биомаркерами как средствами диагностики,

мониторинга и выбора терапии, однако ни один маркер не является достаточным вне клинического контекста. В фитотерапии эта проблема особенно заметна, поскольку соблазн опереться на отдельные лабораторные показатели очень велик. Повышение числа NK-клеток, снижение IL-6 или изменение соотношения CD4/CD8 могут выглядеть как положительный результат, но без клинического подтверждения в виде уменьшения инфекционной заболеваемости, улучшения контроля воспаления, снижения частоты обострений или лучшей переносимости базовой терапии такие сдвиги трудно считать окончательным доказательством пользы. Персонализированный подход требует соединения лабораторной глубины и клинической трезвости.

Еще один важный уровень персонализации связан с тканевой спецификой иммунных нарушений. Иммунная дисрегуляция слизистых дыхательных путей, кишечника, кожи или системного кровотока не является одинаковой по своим мишеням и механизмам. У одного пациента ведущей проблемой может быть нарушение эпителиального барьера и мукозального иммунитета, у другого — системная миелоидная активация, у третьего — локальная T-клеточная гиперреактивность в ткани-мишени. Следовательно, и фитотерапевтическая стратегия должна учитывать, какое иммунное компартментное пространство вовлечено в патологический процесс. В этом отношении понятие *regiotype*, используемое в литературе по *precision medicine*, приобретает дополнительный смысл: важна не только природа иммунной дисрегуляции, но и ее преобладающая анатомио-функциональная локализация. Из этого следует, что персонализированная фитотерапия должна быть не только «молекулярной», но и маршрутно-фармакологической. Для части пациентов более обоснованными будут средства с выраженным локальным действием в желудочно-кишечном тракте и влиянием на микробиоту, для других — препараты, обеспечивающие системное воздействие активных метаболитов, для третьих — формы, рассчитанные на местное применение при кожно-слизистых иммунных нарушениях. Вопрос формы, дозы, длительности курса и способа доставки здесь не менее важен, чем выбор самого растения. Персонализация не завершается на этапе выбора действующего начала; она продолжается в подборе лекарственной формы, способной доставить нужный фармакологический сигнал в релевантное иммунное пространство.

Большое значение в будущей архитектуре персонализированной фитотерапии имеют цифровые и вычислительные методы. Системная биология, машинное обучение, анализ больших массивов иммунологических и клинических данных, а также *network pharmacology* создают предпосылки

для перехода от эмпирического подбора к более предсказательной модели. Уже сегодня в precision medicine обсуждается использование сложных нелинейных зависимостей между признаками для стратификации пациентов и прогнозирования ответа на лечение. Для многокомпонентных фитопрепаратов это особенно перспективно: вычислительные модели могут помогать связывать фитохимический состав, биомаркерный профиль пациента, микробиомный контекст и вероятность клинического ответа. Однако принципиально важно не подменять этими моделями клиническое доказательство. Их задача — повысить точность гипотезы и отбора кандидатов, а не заменить экспериментальную и клиническую валидацию.

С точки зрения клинических исследований персонализированная фитотерапия требует иного дизайна, чем классические испытания усредненного вмешательства в гетерогенной популяции. Если фитопрепарат предполагается использовать для коррекции иммунных нарушений, рационально отбирать пациентов не только по диагнозу, но и по биомаркерному или эндотипическому профилю. Без такой стратификации высок риск получить слабый усредненный результат, за которым будет скрываться реальный эффект в ограниченной подгруппе и отсутствие пользы в остальных. Именно поэтому литература по precision medicine постоянно подчеркивает значение однородных по патогенезу групп пациентов. Для фитотерапии это означает необходимость перехода от исследований по принципу «средство при заболевании» к исследованиям по принципу «стандартизированный препарат при определенном иммунном подтипе заболевания». Не менее важным является и вопрос клинической доказательности. Исторически одна из слабых сторон фитотерапии заключалась в разрыве между богатыми доклиническими данными и неоднородной клинической базой. Персонализированный подход способен частично преодолеть эту проблему, но только при соблюдении жестких условий: точное описание препарата, фенотипирование пациентов, определение первичных и вторичных иммунологических конечных точек, анализ взаимодействий с сопутствующей терапией и обязательная оценка безопасности. Без этого персонализация рискует превратиться в красивую надстройку над методологически слабой доказательной базой. Иначе говоря, персонализированная фитотерапия не снижает требования к качеству доказательств, а, наоборот, повышает их.

В иммунологии особого внимания требует и проблема ложной универсализации «натуральности». Персонализированный подход принципиально несовместим с тезисом о том, что растительные средства по определению мягки, безопасны и пригодны широкому кругу пациентов.

Напротив, чем глубже мы понимаем иммунобиологические и фармакокинетические особенности фитопрепаратов, тем очевиднее становится их необходимость рассматривать как полноценные фармакологические агенты. Это означает необходимость оценки противопоказаний, аллергического анамнеза, функции печени и почек, риска лекарственных взаимодействий, особенностей микробиоты и генетически обусловленной вариабельности метаболизма. Именно здесь персонализация приобретает свой подлинный смысл: не расширить использование фитотерапии любой ценой, а сделать ее применение более адресным, безопасным и предсказуемым.

В перспективе персонализированная фитотерапия может занять наиболее обоснованное место не как замена базовой иммунологической терапии, а как компонент интегрированной стратегии у определенных категорий пациентов. Это могут быть больные с хроническими воспалительными заболеваниями и четко определенными эндотипами, пациенты с барьерно-микробиотическими нарушениями, лица с высокой лекарственной нагрузкой, для которых особенно важен мягкий профиль вмешательства, а также некоторые группы с ранними или умеренными иммунными нарушениями, где стандартная терапия либо не показана, либо нуждается в дополнении. Но и в этих сценариях решающим остается не происхождение средства, а соответствие между иммунологической задачей, профилем пациента и качеством доказательств по конкретному стандартизованному препарату. Таким образом, персонализированный подход к фитотерапевтической коррекции иммунных нарушений представляет собой не факультативное дополнение к традиционной фитотерапии, а ее необходимую научную трансформацию. Его сущность заключается в переходе от эмпирического выбора растения к механистически и биомаркерно обоснованному подбору стандартизованного препарата для пациента с конкретным иммунным эндотипом, фармакогенетическим и микробиомным контекстом, определенной тканевой локализацией процесса и установленными клиническими целями. Такая модель требует интеграции иммунного мониторинга, multi-omics, оценки лекарственных взаимодействий, строгой стандартизации ботанических продуктов и продольного контроля ответа. Только в этом случае фитотерапия может претендовать на место в пространстве строгой академической иммунологии и precision medicine.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое в монографии теоретическое и клинико-иммунологическое обобщение позволяет утверждать, что вторичные иммунодефицитные состояния представляют собой одну из наиболее сложных и разнородных форм приобретённой иммунопатологии, в основе которой лежит нарушение функционирования врождённых и адаптивных механизмов защиты, формирующееся под влиянием внешних по отношению к генетически детерминированным иммунодефицитам факторов. Современное понимание вторичных иммунодефицитов существенно расширилось: сегодня они рассматриваются не как узкий синдром «ослабления иммунитета», а как многоуровневая дезорганизация иммунного гомеостаза, возникающая при инфекциях, хронических соматических заболеваниях, опухолевых процессах, иммунодепрессивной терапии, белково-энергетической недостаточности, протеинтеряющих состояниях, возрастных изменениях и длительном психоэмоциональном стрессе. Их клиническая значимость определяется не только частотой инфекционных осложнений, но и влиянием на течение основного заболевания, качество жизни, ответ на вакцинацию, эффективность терапии и прогноз. Именно поэтому проблема вторичных иммунодефицитов требует не симптоматического, а патогенетически ориентированного подхода, соединяющего клиническое мышление, иммунологическую диагностику и рациональную коррекцию нарушенных звеньев иммунной реактивности.

В этом контексте фитотерапевтическая коррекция вторичных иммунодефицитных состояний приобретает научный смысл лишь тогда, когда она рассматривается не как альтернатива доказательной медицине и не как универсальное средство «укрепления иммунитета», а как часть комплексной стратегии иммунокоррекции. Материалы монографии показывают, что сама категория фитотерапии нуждается в современном переосмыслении. Её значение определяется не традицией использования как таковой, а тем, что лекарственные растения и их биологически активные соединения способны оказывать мультитаргетное воздействие на иммунную систему, затрагивая одновременно воспалительные, метаболические, барьерные и регуляторные механизмы. Однако именно эта многокомпонентность требует особой осторожности: фитотерапевтическое вмешательство допустимо лишь при ясном понимании клинической цели, иммунопатогенетического субстрата и ограничений доказательной базы. Тем самым центральная идея монографии заключается в том, что фитопрепараты

не должны трактоваться как неспецифические стимуляторы иммунитета; научно корректнее рассматривать их как потенциальные иммуномодуляторы, способные при определённых условиях изменять направленность, интенсивность и координацию иммунного ответа.

Важнейшим итогом работы является вывод о том, что иммунологические эффекты лекарственных растений обусловлены поликомпонентной организацией их химического состава. Полисахариды, сапонины, флавоноиды, фенольные кислоты, терпеноиды, алкаамиды и другие соединения растительного происхождения воздействуют не на один рецепторный или ферментативный путь, а на сеть взаимосвязанных сигнальных каскадов, определяющих поведение иммунных клеток. В связи с этим фитотерапия представляет интерес не только в клинико-прикладном, но и в фундаментальном плане: она позволяет рассматривать природные фитокомплексы как модель многомишенной иммунорегуляции. Вместе с тем поликомпонентность является и источником методологических трудностей, поскольку затрудняет прямую экстраполяцию результатов, полученных для одного экстракта, на другой препарат даже того же ботанического происхождения. Из этого следует, что объектом научной оценки должен быть не абстрактный «растительный иммуномодулятор», а конкретный стандартизованный препарат с воспроизводимым составом и контролируемыми фармакологическими характеристиками. Без такого подхода любые обобщения о фитотерапевтической коррекции иммунных нарушений неизбежно остаются частично условными.

С иммунобиологических позиций монография подтверждает, что основное значение фитопрепаратов связано с их способностью воздействовать на врождённый иммунитет — первую и наиболее древнюю линию защиты организма. Для ряда лекарственных растений и выделенных из них соединений описано влияние на функциональную активность макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов и натуральных киллеров, включая изменение фагоцитоза, экспрессии костимулирующих молекул, продукции цитокинов и интерферонов, а также активацию внутриклеточных сигнальных путей NF- $\kappa$ B, MAPK, PI3K/Akt и JAK/STAT. Принципиально важно, что речь идёт не только об усилении иммунной реакции, но и о качественной перенастройке воспалительного ответа. Для ряда полифенольных и терпеновых соединений показана способность ограничивать избыточное воспаление, поддерживать антиоксидантные механизмы и уменьшать иммунометаболическое повреждение тканей.

Следовательно, фитотерапия может быть рассмотрена как средство не грубой стимуляции, а более тонкой регуляции врождённого иммунитета, особенно в тех клинических ситуациях, где вторичный иммунодефицит сочетается с хроническим низкоинтенсивным воспалением, нарушением барьеров слизистых оболочек и окислительным стрессом.

Не менее значимым является и влияние фитопрепаратов на адаптивный иммунитет, хотя это влияние в большинстве случаев реализуется опосредованно — через антигенпрезентацию, цитокиновое микроокружение и регуляцию межклеточной кооперации. Рассмотренные в монографии данные позволяют утверждать, что растительные иммуномодуляторы способны затрагивать процессы поляризации Т-хелперного ответа, активность цитотоксических Т-лимфоцитов, функцию регуляторных Т-клеток, В-клеточное звено и антителообразование. Особенно важным представляется не столько абсолютное усиление отдельных популяций иммунных клеток, сколько восстановление нарушенного баланса между эффекторными и регуляторными реакциями. В современных представлениях об иммунопатологии именно дискоординация, а не простое снижение отдельных показателей, часто оказывается главным патогенетическим звеном хронических инфекционных и воспалительных состояний. Поэтому ценность фитотерапии следует видеть в потенциальной способности воздействовать на иммунный ответ как на функциональную систему, где врождённое распознавание, антигенпрезентация, клоная активация и иммунологическая память взаимосвязаны. Такой подход особенно важен при вторичных иммунодефицитах умеренной выраженности, когда сохранённый иммунный резерв ещё допускает возможность функциональной коррекции.

С клинической точки зрения наиболее убедительные перспективы фитотерапии выявляются в отношении вторичных иммунодефицитных состояний инфекционного генеза, прежде всего при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей, постинфекционной иммунной астенизации и нарушении мукозальной резистентности. Однако именно эта часть монографии показывает необходимость отказа от избыточных обобщений. Даже там, где фитопрепараты демонстрируют биологически правдоподобные иммуномодулирующие механизмы, это не означает автоматической клинической эффективности при всех вариантах вторичного иммунодефицита. Наиболее убедительная доказательная база сегодня имеется не для фитотерапии «вообще», а для отдельных стандартизованных фитотерапевтических препаратов в конкретных клинических ситуациях.

Показательным примером служит экстракт *Pelargonium sidoides* EPs 7630, для которого описаны противовирусные, антибактериальные, иммуномодулирующие и барьерно-протективные эффекты, а также клиническое снижение выраженности и длительности острых респираторных инфекций; при этом современные обзоры подчёркивают, что для многих других фитопрепаратов данные остаются ограниченными и требуют дальнейшей верификации. Следовательно, научная добросовестность требует рассматривать фитотерапию в иммунокоррекции как область точечных показаний, а не широких деклараций.

Применительно к вторичным иммунодефицитам соматического и ятрогенного генеза монография подводит к ещё более сдержанному выводу. При онкологических, нефрологических, ревматологических, метаболических и других хронических заболеваниях иммунная дисфункция формируется в сложном взаимодействии системного воспаления, белково-энергетических нарушений, оксидативного стресса, микробиотических сдвигов и лекарственной нагрузки. В подобных условиях теоретическая привлекательность фитотерапии очевидна, поскольку растительные препараты способны действовать на несколько патогенетических звеньев одновременно. Однако практическая реализация этого потенциала ограничена тем, что клинические эффекты часто оказываются слабее и менее воспроизводимыми, чем доклинические данные. Кроме того, при тяжёлых вторичных иммунодефицитах, связанных с иммунодепрессантами, В-клеточно-таргетной терапией, белковыми потерями или опухолевым процессом, фитопрепараты не могут восполнить глубокий структурный дефект иммунной системы. Отсюда следует, что при соматически обусловленных формах иммунной недостаточности фитотерапия допустима лишь как индивидуализированное дополнение к базисному лечению и должна применяться в тех пределах, где её предполагаемая польза не вступает в противоречие с клинической безопасностью и логикой основного заболевания.

Особое место в монографии справедливо отведено стресс-индуцированной иммунной дисрегуляции, поскольку именно в этой сфере фитотерапевтические подходы обладают наибольшей теоретической и частично клинической обоснованностью. Хронический стресс влияет на иммунную систему через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и симпатическую нервную систему, изменяя цитокиновый профиль, миграцию иммунных клеток, барьерные функции слизистых и эффективность

антиинфекционной защиты. В отличие от тяжёлых соматически или инфекционно обусловленных иммунодефицитов, здесь нередко преобладают функциональные, потенциально обратимые формы нейроиммунной дезорганизации. На этом фоне адаптогенные растения рассматриваются как возможные регуляторы нейроэндокринно-иммунного взаимодействия. Наиболее показательный пример — *Withania somnifera*, для которой описаны антистрессовые эффекты, снижение стрессовых биомаркеров, а в отдельных клинических исследованиях — повышение активности НК-клеток и изменение цитокиновых параметров. Вместе с тем монография обоснованно не абсолютизирует эти данные: существующие исследования в значительной мере относятся к здоровым или условно здоровым лицам, а прямое перенесение результатов на пациентов с верифицированными вторичными иммунодефицитами требует осторожности. Это ещё раз подчёркивает, что фитотерапия должна основываться на клинической стратификации, а не на экстраполяции отдельных благоприятных результатов.

Принципиально важным итогом монографии является разработка иммунологической логики оценки эффективности фитотерапевтической коррекции. Анализ показывает, что при вторичных иммунодефицитах недостаточно фиксировать только динамику отдельных лабораторных маркёров, например цитокинов или лимфоцитарных субпопуляций, если эти изменения не сопровождаются клинически значимым улучшением. Научно состоятельная оценка фитотерапии должна опираться на интегральную систему критериев, включающую частоту и тяжесть инфекций, продолжительность обострений, потребность в антибактериальной терапии, выраженность постинфекционной астении, а также иммунологические показатели, функционально связанные с антиинфекционной защитой. Особое значение имеют уровни иммуноглобулинов, в том числе IgG, оценка вакцинных ответов, прежде всего на полисахаридные и белковые антигены, и в ряде случаев анализ лимфоцитарных субпопуляций. Такой подход соответствует современным представлениям о вторичных иммунодефицитах как о клинико-иммунологических, а не сугубо лабораторных синдромах. Следовательно, эффективность фитотерапевтической иммунокоррекции должна подтверждаться не одним иммунным сдвигом, а воспроизводимым улучшением тех параметров, которые действительно отражают восстановление антиинфекционной и иммунорегуляторной компетентности.

Отдельного подчёркивания заслуживает вывод о том, что научная состоятельность фитотерапии непосредственно зависит от стандартизации и

контроля качества препаратов. В отличие от синтетических лекарственных средств, фитопрепараты по своей природе характеризуются вариабельностью исходного сырья, влиянием условий культивирования, сбора, хранения и экстракции, а также риском контаминации и химической нестабильности. Европейское регуляторное поле прямо подчёркивает, что для растительных лекарственных средств существуют особые проблемы качества, отличающие их от препаратов с химически определёнными активными субстанциями, и поэтому необходимы специальные требования к сырью, извлечениям, примесям, микробиологическим характеристикам, стабильности и технологическому контролю. Для иммунокорректирующих средств это имеет особое значение, поскольку даже небольшие изменения в составе экстракта могут менять не только выраженность, но и направленность иммунного эффекта. Из этого следует, что в современной иммунологии допустимо обсуждать не «народные средства» в широком смысле, а только стандартизованные фитопрепараты, качество и состав которых поддаются верификации и воспроизведению. Без такого регуляторного основания невозможно ни корректное клиническое исследование, ни ответственное применение в практике.

Монография убедительно показывает и то, что вопрос безопасности для фитотерапии столь же принципиален, как и вопрос эффективности. Распространённое представление о безусловной безвредности растительных средств научно несостоятельно, особенно в иммунологической практике, где пациенты часто получают сложную и потенциально токсичную сопутствующую терапию. Одним из наиболее серьёзных ограничений являются межлекарственные взаимодействия. Национальный центр комплементарного и интегративного здоровья США указывает, что зверобой обладает высоким риском взаимодействий, поскольку индуцирует ферменты системы цитохрома P450 и кишечный P-glycoprotein; документированы клинически значимые взаимодействия с циклоспорином, индинавиром и другими препаратами. Для больных с вторичными иммунодефицитами это особенно опасно, поскольку они могут одновременно получать иммуносупрессанты, противомикробные средства, антиретровирусную или противоопухолевую терапию. Следовательно, рациональное назначение фитопрепаратов требует не только иммунологической, но и полноценной фармакологической экспертизы, а всякое использование растительных средств без анализа взаимодействий и лекарственной нагрузки должно рассматриваться как методологически и клинически необоснованное.

В совокупности результаты, рассмотренные в монографии, позволяют сформулировать общий теоретический вывод: фитотерапевтическая коррекция вторичных иммунодефицитных состояний имеет научную перспективу прежде всего как модель мягкой, мультитаргетной и персонализированной иммунорегуляции. Её сильной стороной является способность одновременно влиять на врождённый и адаптивный иммунитет, воспалительный тонус, антиоксидантные механизмы, барьерную функцию слизистых и в ряде случаев — на нейроэндокринные детерминанты иммунной устойчивости. Однако эта перспектива реализуема только при соблюдении нескольких принципиальных условий: точной клинико-иммунологической верификации вторичного иммунодефицита, ясного понимания целей коррекции, использования стандартизованных препаратов, контроля безопасности и оценки результата по клинически значимым критериям. Иначе говоря, будущее фитотерапии в иммунологии связано не с расширением эмпирического применения, а с углублением доказательной базы, совершенствованием стандартизации и переходом от общих представлений о «натуральном оздоровлении» к точной иммунобиологической и клинической модели использования.

Таким образом, итоговый вывод по монографии состоит в следующем: иммунологические аспекты фитотерапевтической коррекции вторичных иммунодефицитных состояний следует рассматривать как самостоятельное, научно обоснованное, но строго ограниченное поле клинической иммунологии. Лекарственные растения и их биологически активные соединения действительно обладают потенциалом модулировать врождённый и адаптивный иммунитет, изменять характер воспалительного ответа и снижать выраженность отдельных проявлений вторичной иммунной дисрегуляции. Однако клиническая оправданность такого подхода определяется не традицией применения и не фактом природного происхождения средства, а качеством доказательств, стандартизацией препарата, профилем безопасности и точностью отбора пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На молекулярном уровне особенно показательны данные по растительным полисахаридам, прежде всего астрагаловым. Согласно современным обзорам, полисахариды *Astragalus* мембранно и сигнально связаны с TLR4-зависимым распознаванием, усиливают экспрессию TLR4 на макрофагах и дендритных клетках, запускают MyD88-зависимые каскады, активируют NF-κB, AP-1 и MAPK и тем самым изменяют продукцию TNF-α, IL-1β, IL-6 и оксида азота. Иммунологически это означает, что часть фитопрепаратов способна влиять на базовые механизмы врожденного ответа, то есть на ту фазу защиты, которая особенно важна при склонности к рецидивирующим инфекциям и при иммунной слабости, сопровождающей соматические и онкологические заболевания. Вместе с тем подобная активация не должна трактоваться как автоматическое показание к применению: при выраженном системном воспалении, аутоиммунной активности или на фоне иммуносупрессии значение такого сигнала может быть клинически неоднозначным. Следовательно, даже перспективные иммунобиологические механизмы требуют привязки к конкретному клиническому контексту.

1. Фитотерапевтическую коррекцию при вторичных иммунодефицитах следует рассматривать только как адъювантный компонент лечения, поскольку базовая тактика по-прежнему включает профилактику инфекций, лечение острых эпизодов и, когда возможно, восполнение утраченных иммунных компонентов.
2. Назначение фитопрепарата должно опираться не на нозологическое название, а на иммунологический фенотип пациента: преобладание инфекционной уязвимости, хронического воспаления, стресс-индуцированной супрессии или смешанного варианта.
3. Перед началом фитотерапии необходима клинико-лабораторная оценка иммунного статуса, поскольку сам по себе факт рецидивирующих инфекций еще не доказывает иммунодефицит, а иммунная функция не сводится к одному лабораторному показателю.
4. Предпочтение следует отдавать только стандартизованным препаратам с описанным сырьем, технологией получения и контролем качества, поскольку для ботанических средств вариабельность состава может иметь прямое клиническое значение.

5. При инфекционно-обусловленных вторичных иммунодефицитах фитопрепараты допустимо использовать прежде всего в профилактическом и восстановительном режиме, а не как замену антибактериальной или противовирусной терапии.
6. При соматических и онкологических вариантах вторичного иммунодефицита наибольший интерес представляют препараты с доказанной многоуровневой иммуномодуляцией, однако их следует назначать только с учетом коморбидности и сопутствующей фармакотерапии.
7. При стресс-индуцированных формах вторичного иммунодефицита фитотерапию необходимо сочетать с коррекцией хронического стрессового фона, поскольку длительная активация НРА-оси и гиперкортизолемиа сами по себе поддерживают иммунную дисфункцию.
8. При выборе фитопрепарата обязательно следует учитывать риск лекарственных взаимодействий, особенно у пациентов, получающих иммуносупрессанты, гипогликемические средства, стимуляторы или препараты, метаболизируемые через цитохром P450.
9. Эффективность фитотерапевтической коррекции следует оценивать не только по субъективному улучшению самочувствия, но и по снижению частоты инфекций, уменьшению потребности в антибактериальной терапии и по динамике иммунологических показателей в наблюдении.
10. Для научного и клинического продвижения фитотерапии в иммунологии необходимы рандомизированные исследования со стратификацией пациентов, понятными иммунологическими конечными точками и сопоставимыми по качеству партиями препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muhamedov I., Eshboyev E., Zokirov N., Zokirov M. Mikrobiologiya, immunologiya, virusologiya. Darslik. Toshkent: “Yangi asr avlodi”, 2006.
2. Muhamedov I.M. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. Uchebnik. Tashkent, 2011.
3. Muxamedov I.M., Nuruzova Z.A. Mikrobiologiyadan laboratoriya mashg‘ulotlariga doir qo‘llanma. Toshkent, 2013.
4. Ibragimxodjaev B.U. Immunologiya. Metodik qo‘llanma. Toshkent, 2010.
5. Muhamedov I.M., Eshboev E.X., Zokirov N. Mikrobiologiya, parazitologiya. Monografiya. 2021.
6. Sabitxodjaeva Saida Ulmasovna. COVID-19 ning og‘ir klinik shakllarini rivojlanishida qon ivish tizimi faollashuvining immunologik jihatlari va davolashni optimallashtirish. Dissertatsiya himoyasi e‘loni (14.00.36 – Allergologiya va immunologiya). 2025.
7. Kamilova Shaxzoda Raxmatovna. Arterial gipertoniya bilan og‘rigan keksa yoshdagi ayollarda turg‘un stenokardiyaning klinik-immunologik kompleks diagnostikasi. PhD dissertatsiya ishi (14.00.36). 2025.
8. Yaxyoyeva Firuza Obidovna. Yurak ishemik kasalligi bilan kasallangan bemorlarda kardiorenal sindrom immun-yallig‘lanish biomarkerlarining diagnostik ahamiyati. PhD dissertatsiya ishi (14.00.36). 2025.
9. Rajabov Shuhrat Jo‘raboyevich. Nafas olish tizimi kasalliklari bo‘lgan bolalarda shoshilinch holatlarning rivojlanishining immunologik xavfi. PhD dissertatsiya ishi (14.00.36). 2025.
10. Xudoyberdiev Dilshod Karimovich. Surunkali nur kasalligida oshqozon morfometrik ko‘rsatkichlarining qiyosiy tavsifi va postnatal ontogeneza biostimulyator ta‘siridagi o‘zgarishlari. PhD dissertatsiya ishi (14.00.02 – Morfologiya). 2021.
11. Хаитов Р.М. *Иммунология: учебник*. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 4-е изд., 2021–2023.
12. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. *Иммунология. Атлас* (монография/атлас). — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
13. Ярилин А.А. *Иммунология* (учебник/руководство). — Москва: ГЭОТАР-Медиа 2021.
14. Петров Р.В. *Иммунология* (монография/учебные издания). — Москва (2020).
15. Черешнев В.А. (и др.). *Проблемы клинической иммунологии XXI века* (монография). — Москва: “Научная книга”, 2018.

16. Земсков В.М., Земскова В.А. (и др.). *Клиническая иммунология* (монография/руководство). — Москва (2023).
17. Воробьёв А.А. (ред.). *Медицинская микробиология, вирусология и иммунология* (учебник). — Москва (2022).
18. Покровский В.И. (ред.). *Медицинская микробиология/эпидемиология* (учебные издания). — Москва (2018).
19. Зверев В.В. (ред.). *Микробиология, вирусология, иммунология* (учебные издания). — Москва (2019).
20. Никонова Е.Л., Попова Е.Н. (ред.). *Микробиота* (монография). — Москва, 2019.
21. Мазанкова Л.Н. *Микробиоценоз кишечника и иммунитет* (обзор/научн. публикация). — 2007.
22. Корниенко Е.А. *Роль кишечной микрофлоры и пробиотиков в развитии иммунитета у грудных детей* (обзор/научн. публикация). — 2009.
23. Круглов А.А., Недоспасов С.А. *Микробиота, иммунитет кишечника...* (научная статья/обзор). — 2014.
24. Беляев В.С. *Ось кишечник–легкие: роль микробиоты...* — 2022.
25. Лагутина С.Н. (и др.). *Биоразнообразие кишечной микробиоты...* — 2023.
26. Киселев Д.В. *Микрофлора кишечника и некоторые показатели иммунитета при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Иваново, 2002.
27. Соколова Т.С. *Микробиота кишечника детей и подростков...* : дис. ... (канд. мед. наук). — 2021.
28. Данилова Н.А. *...микробиоты кишечника у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника : автореф./дис. ... канд. мед. наук.* — Казань, 2022
29. Жуков В.А. *Нарушение микробиоты кишечника и её коррекция у пациентов...*: дис. ... канд. наук. — 2023.
30. Свистунов Д.В. *Иммунитет и микробиота кишечника...*: дис. ... канд. наук. — 2024.
31. Спасская Т.А. *Влияние пробиотиков на показатели резистентности и иммунный статус...*: дис. ... канд. биол. наук. — Москва, 1998.
32. Маликова А.Р. *Функциональная морфология органов иммунной системы цыплят при применении пробиотиков: дис. ... канд. биол. наук.* — Уфа, 2007.
33. Шувалова Е.П. (ред.). *Инфекционные болезни / клинические руководства* (иммунопатогенез буйлимлари билан). — Москва (2021)

34. Козлов В.А. *Клиническая иммунология* (учебник/руководство). — Москва (2016).
35. Титов В.Н. *Воспаление, иммунитет и метаболизм* (монографик йўналишдаги нашрлар). — Москва (2017).
36. Ройт А. (рус таржима/рус нашрлари бўлиши мумкин) *Иммунология* (справочник/учебник). — Москва (2020).
37. Симонова А.В. *Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности...* — 2020–2022
38. Черевина Е.А. *Роль пробиотиков в поддержании формирования клеток кишечной иммунной системы* — 2022.
39. Кунц В., Кумар В. ва рус илмий тахрири остидаги нашрлар: *Патологическая физиология* (иммуновоспаление бўлимлари). — Москва-2019.
40. Кацамбас А., рус нашрлари: *Клиническая иммунология кожи* (атопия/барьер/микробиом). — Москва 2021.
41. Куликов А.В. *Микробиом человека: клинические аспекты* (монография/обзор жинақлари). — Москва 2018.
42. Гриневич В.Б. (ва ҳаммуалл.): *Микробиота и болезни человека* (монография/руководство). — Санкт-Петербург/Москва 2019.
43. Шендеров Б.А. *Медицинская микробная экология и функциональное питание* (пробиотик/пребиотик концепциялари). — Москва 2021.
44. Бондаренко В.М. *Дисбактериоз кишечника: клиника, диагностика, коррекция* (монография/руководство). — Москва 2023.
45. Суворов А.Н. (ва ҳаммуалл.). *Пробиотики и пробиотическая терапия* (монография/руководство). — Санкт-Петербург/Москва 2020.
46. Коновалов С.В. (ва ҳаммуалл.). *Современная клиническая микробиология* (микробиота/инфекция/иммунитет бўлимлари). — Москва 2016.
47. Лобзин Ю.В. (ред.). *Инфекционные болезни: руководство* (иммунопатогенез ва микробиоценоз бўлимлари). — Санкт-Петербург 2021.
48. Плотникова Е.Ю. (ва ҳаммуалл.). *Микробиота и иммунный ответ: клинические интерпретации* (монография/обзор жинақлари). — Москва 2022.
49. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. *Дисбиоз, пробиотики и иммунитет* (клиник-микробиологик йўналиш). — Санкт-Петербург 2015.
50. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier.

51. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Elsevier.
52. Murphy K., Weaver C. Janeway's Immunobiology. Garland Science.
53. Parham P. The Immune System. Garland Science.
54. Punt J., Stranford S., Jones P., Owen J. Kuby Immunology. W.H. Freeman.
55. Delves P.J., Martin S.J., Burton D.R., Roitt I.M. Roitt's Essential Immunology. Wiley-Blackwell.
56. Paul W.E. (ed.). Fundamental Immunology. Lippincott Williams & Wilkins.
57. Rich R.R. et al. (eds.). Clinical Immunology: Principles and Practice. Elsevier.
58. Middleton E. et al. Middleton's Allergy: Principles and Practice. Elsevier.
59. Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E. et al. (eds.). Middleton's Allergy (so'nggi nashrlar). Elsevier.
60. Robbins S.L., Cotran R.S. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Elsevier.
61. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins Basic Pathology. Elsevier.
62. Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E., McInnes I.B., O'Dell J.R. (eds.). Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Elsevier.
63. Hochberg M.C. et al. (eds.). Rheumatology. Mosby/Elsevier.
64. Rose N.R., Mackay I.R. (eds.). The Autoimmune Diseases. Academic Press.