

Т.С. ЛУТКОВА, Е.М. СПЕРАНСКАЯ,
Н.П. АНДРЕЕВА, А.В. ИСАЕВА, С.В. ЛЕЖЕНИНА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ БАКТЕРИОФАГОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ключевые слова: вторичный иммунодефицит, оценка иммунного статуса, бактериофаги.

Статья посвящена актуальной проблеме практической медицины – вторичным иммунодефицитам. В практике врача первичного звена любой специальности пациенты с вторичными иммунодефицитами встречаются значительно чаще, чем лица с первичными иммунодефицитами, однако диагностируются они крайне редко. На сегодняшний день отсутствует официальный диагноз «вторичный иммунодефицит», что обуславливает гиподиагностику этого состояния и отсутствие унифицированных подходов к его терапии. Известно, что вторичные иммунодефициты развиваются на фоне исходно нормально функционировавшей иммунной системы и могут проявиться в любом возрасте. Важным клиническим признаком вторичного иммунодефицита является повышенная инфекционная заболеваемость, обусловленная снижением числа и/или функциональной активности клеток иммунной системы. Наиболее часто вторичные иммунодефициты проявляются респираторными заболеваниями с поражением верхних дыхательных путей и формированием очагов хронической инфекции: назофарингитов, риносинуситов, отитов, тонзиллитов. Вирусные инфекции угнетают преимущественно клеточное звено иммунитета, снижая активность CD4-лимфоцитов, и вызывают дисбаланс цитокинов. Частое, иногда необоснованное назначение антибиотиков приводит к нарушению микрофлоры кишечника, что может усугублять течение вторичного иммунодефицита. В статье рассмотрены основные причины развития вторичных иммунодефицитов, представлены клиническая классификация и общие подходы к ведению пациентов. Показана значимость клинико-лабораторного обследования для уточнения пораженного звена иммунитета. В динамике терапии пациента проанализированы иммунологические показатели и данные микробиологического исследования кала. Описан клинический случай пациента с вторичным иммунодефицитом, демонстрирующий эффективность терапии с применением бактериофагов.

Достижения современной медицины обусловили значительный прогресс в диагностике и лечении аутоиммунных, аллергических и даже онкологических заболеваний. На сегодняшний день данные патологии в большинстве своем не являются фатальными: в 70–80% случаев, в зависимости от характера нарушений функций органов и систем, удастся добиться выздоровления или стабильной ремиссии [8, 13].

Тем не менее в реальной клинической практике нередко наблюдения, когда даже адекватная терапия обеспечивала лишь кратковременное улучшение состояния здоровья больных или вовсе не приводила к выздоровлению [20]. Например, улучшение состояния после санации очагов инфекции сохраняется недолго, курсы терапии пневмонии, кишечного лямблиоза, а также хеликобактериоза могут не приводить к полному выздоровлению даже пациентов молодого и среднего возраста, а у детей и лиц пожилого и преклонного возраста нередко наблюдается ухудшение течения болезни. Очевидно, что во многих случаях в основе безуспешной терапии лежит недостаточность работы иммунной системы. Такие состояния в клинической практике называются вторичными

иммунодефицитами (ВИД). Именно недооценка нарушений в иммунной системе может быть той самой причиной, которая не позволяет врачу достичь желаемого результата в лечении пациента [13, 15, 16, 18].

В клинической иммунологии под ВИД понимают нарушение того или иного звена иммунного ответа или комбинацию дефектов нескольких звеньев [8, 13]. Так, ВИД может проявляться снижением количественных и/или функциональных показателей работы иммунной системы, что приводит к нарушению защиты организма от патологической микрофлоры и повышению инфекционной заболеваемости. Важно понимать, что ВИД не являются следствием генетических дефектов иммунной системы, однако всегда существует необходимость уточнения причин для успешного устранения данной проблемы [13, 16]. Вторичная иммунологическая недостаточность (ВИН) часто развивается в результате неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, а также приобретенных в процессе жизни различных хронических заболеваний, основой для формирования которых можно считать хронические очаги инфекции, способствующие нарушению работы нормальной иммунной системы [5, 6, 13, 21].

Формирование ВИД в значительной степени определяется генетической предрасположенностью к нарушению работы иммунитета [6, 9]. В большинстве случаев симптомы ВИД начинаются с повторных инфекций, вызванных такими условно патогенными микроорганизмами, как вирусы, бактерии и грибы. Среди вирусов преобладают инфекция простого и опоясывающего герпеса, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр. Золотистый стафилококк является частой бактериальной инфекцией, способной вызвать гнойное поражение кожи и слизистых оболочек [13, 16]. Грибковые инфекции нередко поражают кожу, могут проявляться в виде кандидоза полости рта, аспергиллеза дыхательной системы, вагинита. Высокая распространенность сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, особенно гипотиреоза, а также органических и системных аутоиммунных болезней, заболеваний почек, пищеварительной системы и, наконец, злокачественных новообразований многих органов, кожи, болезни крови обуславливают такую частую патологию, как ВИД [5, 13, 18, 21]. Безусловно, не только сами заболевания, но и в ряде случаев необходимая проводимая терапия могут усугублять уже имеющиеся нарушения в иммунном ответе. Так, дополнительно ослабляют иммунную защиту лучевая и химиотерапия, оперативное лечение, длительное применение иммуносупрессантов, антибиотиков, глюкокортикоидных гормонов. Хронический стресс всегда сопровождается повышением уровня гормона надпочечников кортизола, который создает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, тем самым нарушая иммунный ответ. Такие вредные привычки, как курение, наркомания, злоупотребление алкоголем, и ВИЧ-инфекция подавляют иммунный ответ, уничтожая очень важные клетки иммунной системы – Т-хелперы [11, 13, 15, 18].

Доказано также, что чрезмерная инсоляция и/или длительное пребывание пациента в условиях пониженной температуры воздуха, даже в помещении, истощает клеточное звено иммунитета. В системе врожденного иммунитета происходит снижение фагоцитарной активности, проявляющееся в виде нарушения поглотительной способности фагоцитами антигенов бактерий, вирусов, поврежденных собственных клеток, участвующих в иммунном ответе.

В клинической практике используется классификация ВИН по нозологическому признаку [8]:

1) ВИН при инфекционных заболеваниях, вызванных вирусами, бактериями, грибами, гельминтами и т.д.;

- 2) ВИН при лечении различными препаратами и процедурами;
- 3) ВИН при хирургических вмешательствах, травмах, ожогах;
- 4) ВИН при стрессе;
- 5) ВИН при опухолевом росте;
- 6) ВИН при удалении или поражении органов иммунной системы;
- 7) ВИН при нарушениях обмена веществ, питания, недостатке витаминов, эндокринных заболеваниях;
- 8) возрастные отклонения иммунореактивности.

Среди дисфункций иммунной системы выделяют «физиологические», или возрастные, иммунодефициты, встречающиеся в определенные периоды жизни: ранний детский и пожилой возраст. Например, у новорожденных, особенно недоношенных детей, формирование дисфункций иммунной системы обусловлено возрастной незрелостью и незавершенностью функций гуморального и клеточного иммунитета, а также снижением способности к выработке специфических антител, клинически проявляющихся повышенной восприимчивостью к инфекциям [15, 16]. В периоде новорожденности (28 дней) защита ребенка от инфекций зависит в основном от содержания в крови материнских антител, поступающих к плоду лишь в последние три месяца беременности, поэтому недоношенные дети чаще подвержены инфекциям. Причинами ВИН у детей могут быть также внутриутробная гипотрофия и гипоксия плода, инфицирование вирусами, родовая травма, резус-конфликт, гемолитическая болезнь новорожденного и др. К 4–6 месяцам отмечается ослабление пассивного гуморального иммунитета ребенка, тогда как приобретенный иммунитет еще не сформирован. От 1 до 3 лет у детей происходит переключение синтеза антител класса IgM на класс IgG. Дети по-прежнему остаются восприимчивыми и склонными к повторным вирусным и бактериальным заболеваниям респираторного тракта, но к концу второго года жизни уровень иммуноглобулинов у них существенно повышается: содержание IgM и IgG составляет уже около 80% от значений у взрослых, а IgA – около 40%. В периферической крови у них сохраняется абсолютный и относительный физиологический лимфоцитоз. В последующие четыре года жизни ребенка отмечаются низкие показатели функциональной активности слизистого (мукозального) иммунитета, когда содержание sIgA в слюне, назальных секретах в 4–5 раз ниже, чем у взрослых. В результате плановой вакцинации и перенесенных инфекционных заболеваний у детей после 4–6 лет повышается активность клеточного и гуморального иммунитета. Однако в этом возрасте возрастает риск развития хронических заболеваний, чаще обусловленных поздней диагностикой и несвоевременным назначением адекватной терапии. В то же время формирование иммунологической дисфункции может быть связано с неоправданными назначениями антибиотиков, противовирусных и других лекарственных препаратов. Для детей младшего школьного возраста характерно активное созревание иммунологической защиты, уровни сывороточных IgM и IgG приближаются к значениям таковых у взрослых, но уровень IgA все еще остается более низким. Недостаточность мукозального иммунитета способствует возникновению частых простудных заболеваний и ОРВИ. В периоде старшего школьного возраста и гормональной перестройки детского организма (12–15 лет) происходит активное созревание иммунной системы, повышается секреция половых гормонов, что может стать причиной снижения клеточных механизмов иммунитета. В этом возрасте дети и подростки впервые могут приобретать негативно влияющие на иммунитет вредные привычки (курение, употребление алкоголя, наркотиков).

У лиц пожилого и старческого возраста часто встречаются рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания, обусловленные инволюцией тимуса и снижением секреции его гормонов. На фоне уменьшения числа Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+, В-лимфоцитов (CD19+) и функциональной активности комплемента повышается уровень сывороточного IgA и циркулирующих иммунных комплексов [1, 3, 10].

Во всех случаях диагностика ВИД осуществляется на основании комплексной оценки жалоб, анамнеза, клинической картины и данных лабораторного обследования больного [14, 16]. В то же время в иммунограмме пациента могут отсутствовать выраженные специфические и стабильные нарушения, что не исключает ВИД. Поэтому для облегчения диагностики на первом этапе практическому врачу любой специальности для лабораторной диагностики ВИН рекомендовано использовать простые, доступные для любого медицинского учреждения, но в то же время информативные методы, такие, например, как гемограмма, в которой можно выявить снижение содержания форменных элементов периферической крови, определить уровни сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Так как повышенная инфекционная заболеваемость с клиникой затяжных, вялотекущих процессов характерна также и для пациентов с первичными иммунодефицитами, больным с ВИД рекомендуется консультация врача аллерголога-иммунолога для определения показаний дополнительного обследования и назначения иммунотерапии [8, 17]. Иммунотропная терапия может включать специфические и неспецифические методы коррекции иммунного ответа с использованием препаратов химической или биологической природы, обладающих способностью восстанавливать нарушенный иммунный ответ [2, 5, 6, 11, 17, 21]. Специфические методы направлены на регуляцию иммунного ответа в отношении только определенного антигена или конкретных групп антигенов. К ним относятся вакцинация, введение специфических иммуноглобулинов, сывороток, бактериофагов [6, 17, 20]. Неспецифические методы ориентированы на неспецифическую коррекцию дисфункций иммунной системы путем включения иммуномодулирующих препаратов [7, 18, 20].

Нами проведен анализ следующего клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение. Пациент Я., 1989 г.р. Из анамнеза жизни известно, что он в 2022 г. переболел двусторонней внебольничной пневмонией в тяжелой форме. В период с 2022 по декабрь 2023 г. отмечает частоту перенесенных ОРВИ до 5–8 раз в год, обострение хронического тонзиллита 2–3 раза в год, преимущественно в межсезонье. В январе 2024 г. пациент обратился в частный медицинский центр «Медитрина» г. Новочебоксарск к врачу – иммунологу-аллергологу с жалобами на быструю утомляемость (даже после небольшой физической нагрузки), отсутствие ощущения отдыха (даже после полноценного ночного сна), частые беспричинные головные боли, сонливость в дневное время суток и, наоборот, бессонницу ночью, снижение памяти и способности концентрироваться на работе, першение и боль в горле в течение последних трех лет.

В общем анализе крови у пациента были отмечены анемия легкой степени тяжести (гемоглобин до 119 г/л), умеренная лейкопения до $3,80 \times 10^9$ /л, нейтропения до 33%, относительный лимфоцитоз до 55,0%. В общем анализе мочи изменений не выявлено. В посеве отделяемого зева на микрофлору выделен *Staphylococcus aureus* – 10^3 КОЕ/мл, чувствительность к антибиотикам:

«Амикацин R» (R – ретард. – *Авт.*), «Бензилпенициллин R», «Клиндамицин S» (S – от англ. Susceptible – чувствительный. – *Авт.*), «Линезолид S», «Тетрациклин R», «Триметоприм-сульфаметоксазол S», «Хлорамфеникол S», «Цефокситин S», «Эритромицин S». Чувствительность к бактериофагам: «(Секстафаг) пиобактериофаг поливалентный R», «Интести-фаг R», «Пиобактериофаг комплексный S» (S – от лат. Streptococcus – препарат содержит специфические бактериофаги, активные против стрептококков (*Streptococcus pyogenes*). – *Авт.*), «Стафилококковый фаг R» (R – резистентный. – *Авт.*).

При обследовании в дуоденальном содержимом обнаружены большое количество дрожжевых грибов, цисты лямблий. Пациент проконсультирован эндокринологом (установлен диагноз: диффузный зоб 1-й степени), осмотрен отоларингологом (верифицирован диагноз: хронический тонзиллит, хронический фарингит). По результатам осмотра пациенту рекомендованы биохимический анализ крови, микробиологическое исследование кала, исследование иммунного статуса, консультация врача-гастроэнтеролога, врача-терапевта, проведение УЗИ органов брюшной полости.

В микробиологическом исследовании кала, выполненном дважды до лечения (19.01.2024 и 27.01.2024), выявлены снижение количества лактобактерий, рост дрожжевых грибов *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* (гемолитические) – 10^5 КОЕ/г (табл. 1).

Таблица 1

Микробиологическое исследование кала до лечения, КОЕ/г

Название теста	Референтные значения	Результат (19.01.2024)	Результат (27.01.2024)
Бифидобактерии	10^9-10^{10}	10^9	10^9
Лактобактерии	10^7-10^8	10^5	менее 10^4
Бактероиды	10^9-10^{10}	10^9	10^9
Клостридии	$< 10^5$	$< 10^5$	$< 10^5$
Дрожжевые грибы	$< 10^5$	<i>Candida albicans</i> 10^7	<i>Candida albicans</i> 10^7
Типичные <i>E.coli</i> (ферментирующие лактозу)	10^7-10^8	10^7	10^5
<i>E.coli</i> (гемолитические)	–	–	10^5
<i>E.coli</i> (лактозонегативные)	$< 10^5$	$< 10^5$	$< 10^6$
Другие условно-патогенные энтеробактерии	$< 10^4$	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10^6	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10^6
Неферментирующие бактерии	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
Золотистый стафилококк (<i>Staphylococcus aureus</i>)	–	–	–
Энтерококк	10^5-10^8	10^7	10^6
Патогенные бактерии семейства кишечных	–	Возбудители кишечных инфекций (<i>Shigella</i> spp. и <i>Salmonella</i> spp.) не обнаружены	Возбудители кишечных инфекций (<i>Shigella</i> spp. и <i>Salmonella</i> spp.) не обнаружены

В исследовании иммунного статуса, выполненного 27.01.2024, отмечались абсолютная лейкоцитопения, нейтропения, снижение относительного числа CD3-клеток, абсолютного и относительного числа CD4- и CD16-лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 до 0,65 (табл. 2).

Таблица 2

Исследование иммунного статуса до лечения

Наименование	Норма	Результат
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Взрослые	3,80
Миелоциты, %	Общая норма	0
Метамиелоциты, %	Общая норма	0
Нейтрофилы палочкоядерные, %	Взрослые	2,00
Нейтрофилы сегментоядерные, %	Взрослые	33,00
Эозинофилы, %	Взрослые	3,00
Базофилы, %	Общая норма	0
Лимфоциты, %	Взрослые	55,00
Моноциты, %	Взрослые	7,00
Плазматические клетки, %	Общая норма	0
Фагоцитарный индекс, %	Общая норма	64,70
Фагоцитарное число, лат. част.		2,36
CD3, % (Т-лимфоцитов)	Общая норма	50,00
CD3, $\times 10^9/\text{л}$ (Т-лимфоцитов)	Общая норма	1,05
CD4, % (Т-хелперы)	Взрослые	20,00
CD4, $\times 10^9/\text{л}$ (Т-хелперы)	Взрослые	0,42
CD8, % (Т-цитотоксические)	Взрослые	31,00
CD8, $\times 10^9/\text{л}$ (Т-цитотоксические)	Взрослые	0,65
CD20, % (В-лимфоциты)	Взрослые	9,00
CD20, $\times 10^9/\text{л}$ (В-лимфоциты)	Взрослые	0,19
CD16, % (NK-клетки)	Взрослые	4,00
CD16, $\times 10^9/\text{л}$ (NK-клетки)	Взрослые	0,08
CD4/CD8	Взрослые	0,65
IgA, г/л	Взрослые	2,49
IgM, г/л	Взрослые	0,68
IgG, г/л	Взрослые	10,19
ЦИК, Ед.	Общая норма	50,00

По данным проведенного специалистами обследования, у пациента были выявлены многочисленные очаги хронической инфекции, вероятно, послужившие развитию основного заболевания. Врач – иммунолог-аллерголог на основании жалоб пациента на повышенную утомляемость, факта перенесенной двусторонней внебольничной пневмонии в тяжелой форме в 2022 г., случаев заболевания острой респираторной вирусной инфекцией 5–8 раз в год, обострения хронического тонзиллита 2–3 раза в год, а также результатов микробиологического исследования кала от 27.01.2024 (табл. 1), исследования иммунного статуса от 27.01.2024 (табл. 2) выставил следующие диагнозы:

Основной диагноз: D89.9 – нарушения, вовлекающие иммунный механизм, уточненное. Осложнения основного диагноза отсутствуют.

Конкурирующий диагноз: K63.8 – другие уточненные болезни кишечника (дисбактериоз кишечника, обусловленный снижением лактобактерий и ростом условно-патогенной микрофлоры кишечника).

Фоновые диагнозы: J31.1. – хронический назофарингит, J35.0 – хронический тонзиллит.

Сопутствующий диагноз: E04.0 – нетоксический диффузный зоб 1-й степени.

С учетом выявленной патологии терапию пациента проводили совместно с участием специалистов: гастроэнтеролога, отоларинголога, невролога, эндокринолога и психолога. Иммунотерапия включала рекомендации по оптимизации образа жизни (соблюдение режима сна и прогулок, выполнение комплекса утренней гимнастики), а также медикаментозную терапию с целью санации очагов инфекции в ЛОР-органах и ЖКТ и коррекцию дисфункции клеточного и мукозального иммунитета.

Лечение пациента проводилось в два этапа. На первом этапе рекомендовали диету с исключением рафинированных, легкоусвояемых углеводов в виде сахара, конфет, мучных изделий. Для элиминации патогенной флоры носоглотки и кишечника врач – аллерголог-иммунолог совместно с врачом-отоларингологом назначали бактериофаги интраназально после еды и per os до еды («Пиобактериофаг комплексный») кратностью 2–3 раза в день курсом до 10 дней. Для стабилизации микрофлоры кишечника пациент получал «Споробактерин», предварительно разведенный в 1 столовой ложке воды, по 20 капель 2 раза в день за 30 мин до еды в течение 2 недель, а также «Линекс Форте» по 1 табл. (60 мг) 3 раза в день курсами с интервалом приема до 1,5 мес. в течение 6 мес.

На втором этапе лечения больному была проведена иммунотерапия следующими препаратами: «Имудон» – по 1 табл. 3 раза в день за 1 ч до или после еды в течение 10 дней, «Полиоксидоний» – 6 мг внутримышечно № 5, «Вобэнзим» – по 1 табл. 3 раза в день за 40 мин до еды, запивая 1 стаканом теплой воды, в течение 1 месяца.

По завершении терапии пациенту было выполнено повторное бактериологическое исследование кала на дисбактериоз. Оценка динамики анализов проведена через 9 месяцев в связи с частыми отъездами пациента в другие регионы. В общем анализе крови от 19.10.2024 отмечено увеличение уровня гемоглобина до 125 г/л. Результаты микробиологического исследования кала и оценки иммунного статуса после лечения представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительные показатели микробиологического исследования кала до и после лечения, КОЕ/г

Название теста	Референтные значения	Результат до лечения (27.01.2024)	Результат после лечения (19.10.2024)
Бифидобактерии	10^9-10^{10}	10^9	10^9
Лактобактерии	10^7-10^8	$< 10^4$	10^7
Бактероиды	10^9-10^{10}	10^9	10^9
Клостридии	$< 10^5$	$< 10^5$	$< 10^5$
Дрожжевые грибы	$< 10^4$	<i>Candida albicans</i> 10^7	$< 10^4$
Типичные E.coli (ферментирующие лактозу)	10^7-10^8	10^5	10^8
E.coli (гемолитические)	–	10^5	–
E.coli (лактозонегативные)	$< 10^5$	$< 10^6$	$< 10^5$
Другие условно-патогенные энтеробактерии	$< 10^4$	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10^6	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10^4
Неферментирующие бактерии	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$

Окончание табл. 3

Название теста	Референтные значения	Результат до лечения (27.01.2024)	Результат после лечения (19.10.2024)
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
Золотистый стафилококк (<i>Staphylococcus aureus</i>)	–	–	–
Энтерококк	10^5 – 10^8	10^6	10^7
Патогенные бактерии семейства кишечных	–	Возбудители кишечных инфекций (<i>Shigella</i> spp. и <i>Salmonella</i> spp.) не обнаружены	Возбудители кишечных инфекций (<i>Shigella</i> spp. и <i>Salmonella</i> spp.) не обнаружены

При оценке клинического статуса также была зафиксирована положительная динамика состояния больного. Пациент за последние 6 месяцев дважды переболел ОРВИ в легкой форме. В иммунограмме отмечены увеличение до нормы числа лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, значительное улучшение показателей Т-клеточного звена иммунитета и иммунорегуляторного индекса до 0,89 при норме от 1,0 до 2,5 (табл. 4).

Таблица 4

Показатели исследования иммунного статуса после лечения

Наименование	Норма		Результат
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Взрослые	4,30	4–8,8
Миелоциты, %	Общая норма	0	0–0
Метамиелоциты, %	Общая норма	0	0–0
Нейтрофилы палочкоядерные, %	Взрослые	3,00	1–6
Нейтрофилы сегментоядерные, %	Взрослые	51,00	45–70
Эозинофилы, %	Взрослые	4,00	0–5
Базофилы, %	Общая норма	0	0–1
Лимфоциты, %	Взрослые	54,00	18–40
Моноциты, %	Взрослые	6,00	2–9
Плазматические клетки, %	Общая норма	0	0–0
Фагоцитарный индекс, %	Общая норма	65,40	40–80
Фагоцитарное число, лат. част.		2,80	2,0–4,0
CD3, % (Т-лимфоциты)	Общая норма	52,00	55–80
CD3, $\times 10^9$ /л (Т-лимфоциты)	Общая норма	1,00	0,9–2,2
CD4, % (Т-хелперы)	Взрослые	25,00	35–65
CD4, $\times 10^9$ /л (Т-хелперы)	Взрослые	0,63	0,6–1,9
CD8, % (Т-цитотоксические)	Взрослые	28,00	12–30
CD8, $\times 10^9$ /л (Т-цитотоксические)	Взрослые	0,54	0,3–0,8
CD20, % (В-лимфоциты)	Взрослые	11,00	5–15
CD20, $\times 10^9$ /л (В-лимфоциты)	Взрослые	0,41	0,1–0,5
CD16, % (NK-клетки)	Взрослые	7,00	8–30
CD16, $\times 10^9$ /л (NK-клетки)	Взрослые	0,18	0,16–0,63
CD4/CD8	Взрослые	0,89	1,0–2,5
IgA	Взрослые	2,35	0,9–5,0
IgM	Взрослые	0,82	0,7–3,7
IgG	Взрослые	11,25	9,0–20,0
ЦИК	Общая норма	50,00	0–120

Обсуждение. Применение бактериофагов является эффективным терапевтическим способом борьбы с патогенными микроорганизмами в условиях

растущей устойчивости к антибиотикам [12, 19]. Благодаря способности бактериофагов активировать фагоцитоз и повышать метаболическую активность нейтрофилов, в клинической практике становится возможным предотвращение рецидивов инфекции и хронизации воспалительного процесса, что особенно актуально при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммуносупрессивных состояний и бактерионосительства [4]. Клиническое наблюдение за пациентом с ВИД показало, что на фоне повторяющихся обострений очагов хронической инфекции, часто вызванных резистентными к антибиотикам бактериями, применение бактериофагов может быть успешно использовано в качестве дополнительных и альтернативных методов лечения. Терапия современными иммуномодулирующими препаратами «Имудон» и «Полиоксидоний» также способствует улучшению клинико-лабораторных показателей в рамках комплексной терапии.

Выводы. Успешная иммунореабилитация пациентов с ВИД имеет ключевое значение в современной клинической практике врачей различных специальностей, поскольку правильный подход позволяет снизить риск преждевременной инвалидизации большой группы пациентов. Выявление вторичных иммунодефицитных состояний и их своевременная коррекция позволяют существенно улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов.

Литература

1. Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и клинические перспективы // Клиническая практика. 2010. № 4(4). С. 48–54.
2. Акимкин В.Г., Ефименко Н.А. Использование бактериофагов в практике лечения различных патологий хирургического и терапевтического профиля: методические рекомендации. М.: НМЦ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, 1998. 45 с.
3. Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы / Д.В. Пилиев, С.И. Ачкасов, Т.К. Корнева, О.И. Сушков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24, № 6. С. 54–62.
4. Бактериофаги и иммунная система макроорганизма / И.А. Иванова, А.А. Труфанова, А.В. Филиппенко и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. № 6. С. 79–85. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-6-79-85.
5. Бехтерева М.К., Иванова В.В. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта // Consilium medicum. Педиатрия. 2014. № 2. С. 35–40.
6. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (утв. главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 06.11.2011) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_126013 (дата обращения: 20.08.2025).
7. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития / И.В. Красильников, К.А. Лыско, Е.В. Отрашевская, А.К. Лобастова // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, № 2-2. С. 33–37.
8. Хаитова Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е. Иммуноterapia: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 768 с.
9. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS*, 2013, vol. 121, iss. s136, pp. 1–51. DOI: 10.1111/apm.12099.
10. Chanishvili N. Phage therapy – history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res.*, 2012, vol. 83, pp. 3–40. DOI: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3.
11. Chinen J., Shearer W.T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.*, 2010, vol. 125(2), pp. S195–203. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.040.
12. Furfaro L.L., Payne M.S., Chang B.J. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol.*, 2018, vol. 8, pp. 376. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00376.
13. Grammatikos A., Bright P., Bhatnagar R., Johnston S. How to investigate a suspected immune deficiency in adults. *Respir Med.*, 2020, vol. 171, 106100. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106100.
14. Kucharewicz-Krukowska A., Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 1987, vol. 35(5), pp. 553–561.

15. Lear S., Condliffe A. Respiratory infection and primary immune deficiency – what does the general physician need to know? *J R Coll Physicians Edinb.*, 2014, vol. 44(2), pp. 149–155. DOI: 10.4997/JRCPE.2014.214.
16. Lee A.Y., Gray P.E. Evaluating for immunodeficiency in children with recurrent infection. *Aust Fam Physician.*, 2014, vol. 43(9), pp. 629–632.
17. Oliveira H., Sillankorva S., Merabishvili M. et al. Unexploited opportunities for phage therapy. *Front Pharmacol.*, 2015, vol. 6, p. 180. DOI: 10.3389/fphar.2015.00180.
18. Perez E. Future of Therapy for Inborn Errors of Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2022, vol. 63(1), pp. 75–89. DOI: 10.1007/s12016-021-08916-8.
19. Strathdee S.A., Hatfull G.F., Mutalik V.K. et al. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell.*, 2023, vol. 186(1), pp. 17–31. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
20. Viertel T.M., Ritter K., Horz H.P. Viruses versus bacteria–novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother.*, 2014, vol. 69(9), pp. 2326–2336. DOI: 10.1093/jac/dku173.
21. Weber-Dabrowska B., Zimecki M., Kruzel M. et al. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Adv Med Sci.*, 2006, vol. 51, pp. 242–244.

ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lts21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2368-5084>).

СПЕРАНСКАЯ ЕКАТЕРИНА МИХАЙЛОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ne28@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0946-3434>).

АНДРЕЕВА НАТАЛИЯ ПЕТРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Nataliutt@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1989-3334>).

ИСАЕВА АЛЛА ВАСИЛЬЕВНА – ассистент кафедры поликлинической терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (alushta111@mail.ru).

ЛЕЖЕНИНА СВЕТЛАНА ВАЛЕРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой организации здравоохранения и информационных технологий в медицине, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (svl-8@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1034-198X>).

Tatiana S. LUTKOVA, Ekaterina M. SPERANSKAYA,
Natalia P. ANDREEVA, Alla V. ISAEVA, Svetlana V. LEZHENINA

THE EFFECTIVENESS OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY THERAPY USING BACTERIOPHAGES: A CLINICAL CASE

Key words: secondary immunodeficiency, assessment of immune status, bacteriophages.

The article is devoted to an urgent problem of practical medicine – secondary immunodeficiencies. In the practice of a primary care physician of any specialty, patients with secondary immunodeficiencies are much more common than those with primary immunodeficiency, but they are extremely rarely diagnosed. To date, there is no official diagnosis "secondary immunodeficiency", which explains why this condition is underdiagnosed and why there are no standardized approaches to its treatment. Secondary immunodeficiencies are known to develop in individuals whose immune systems were initially functioning normally and can manifest at any age. An important clinical sign of secondary immunodeficiency is an increased susceptibility to infectious diseases, caused by a reduction in the number and/or functional activity of immune system cells. Secondary immunodeficiencies most commonly manifest by respiratory diseases affecting the upper respiratory tract, formation of foci of chronic infection: nasopharyngitis, rhinosinusitis, otitis media, tonsillitis. Viral infections mainly inhibit the cellular component of the immune system, reducing the activity of CD4-lymphocytes, and cause an imbalance of cytokines. Frequent, sometimes unjustified prescribing of antibiotics leads to disruption of the intestinal microflora, which can worsen the course of secondary immunodeficiency. The article examines the main causes of secondary immunodeficiency, clinical classification and general approaches to patient management. The importance of a clinical and laboratory examination to clarify the affected link of immunity is shown. As part of the patient's treatment, immunological parameters and the results of microbiological stool tests were analyzed. A clinical case of a patient with secondary immunodeficiency is described, demonstrating the effectiveness of therapy using bacteriophages.

References

1. Akimkin V.G., Darbeeva O.S., Kolkov V.F. *Bakteriofagi: istoricheskie i sovremennye aspekty ikh primeniya: opyt i klinicheskie perspektivy* [Bacteriophages: historical and modern aspects of their use: experience and clinical prospects]. *Klinicheskaya praktika*, 2010, no. 4(4), pp. 48–54.
2. Akimkin V.G., Efimenko N.A. *Ispol'zovanie bakteriofagov v praktike lecheniya razlichnykh patologii khirurgicheskogo i terapevticheskogo* [The use of bacteriophages in the practice of treating various pathologies of a surgical and therapeutic profile]. Moscow, 1998, 45 p.
3. Piliev D.V., Achkasov S.I., Korneva T.K., Sushkov O.I. *Antibiotiko-assotsirovannaya diareya: sovremennoe sostoyaniye problemy* [Antibiotic-associated diarrhea: current state of the problem]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2014, vol. 24, no. 6, pp. 54–62.
4. Ivanova I.A., Trufanova A.A., Filipenko A.V. et al. Omel'chenko *Bakteriofagi i immunnaya sistema makroorganizma* [Bacteriophages and the immune system of the macroorganism]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2019, no. 6, pp. 79–85. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-6-79-85.
5. Bekhtereva M.K., Ivanova V.V. *Mesto bakteriofagov v terapii infektsionnykh zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta* [Place of bacteriophages in the therapy of infectious diseases of the gastrointestinal tract]. *Consilium medicum. Peditriya*, 2014, no. 2, pp. 35–40.
6. *Natsional'naya kontseptsiya profilaktiki infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi (utv. glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 06.11.2011)* [The national concept of prevention of infections associated with the provision of medical care (approved by Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation 06.11.2011)]. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_126013/ (Accessed Date: 2025, Aug. 20).
7. Krasil'nikov I.V., Lysko K.A., Otrashesvskaya E.V., Lobastova A.K. *Preparaty bakteriofagov: kratkii obzor sovremennogo sostoyaniya i perspektiv razvitiya* [Bacteriophage preparations: a brief overview of the current state and development prospects]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 2011, vol. 26, no. 2, iss. 2, pp. 33–37.
8. Khaitova R.M., Ataulakhanova R.I., Shul'zhenko A.E. *Immunoterapiya: rukovodstvo dlya vrachei* [Immunotherapy: A guide for doctors]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 768 p.
9. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS*, 2013, vol. 121, iss. 136, pp. 1–51. DOI: 10.1111/apm.12099.
10. Chanishvili N. Phage therapy – history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res.*, 2012, vol. 83, pp. 3–40. DOI: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3.
11. Chinen J., Shearer W.T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.*, 2010, vol. 125(2), pp. S195–S203. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.040.
12. Furfuro L.L., Payne M.S., Chang B.J. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol.*, 2018, vol. 8, p. 376. DOI:10.3389/fcimb.2018.00376.
13. Grammatikos A., Bright P., Bhatnagar R., Johnston S. How to investigate a suspected immune deficiency in adults. *Respir Med.*, 2020, vol. 171, 106100. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106100.
14. Kucharewicz-Krukowska A., Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, 1987, vol. 35(5), pp. 553–561.
15. Lear S., Condliffe A. Respiratory infection and primary immune deficiency – what does the general physician need to know? *J R Coll Physicians Edinb.*, 2014, vol. 44(2), pp. 149–155. DOI: 10.4997/JRCPE.2014.214.
16. Lee A.Y., Gray P.E. Evaluating for immunodeficiency in children with recurrent infection. *Aust Fam Physician.*, 2014, vol. 43(9), pp. 629–632.
17. Oliveira H., Sillankorva S., Merabishvili M. et al. Unexploited opportunities for phage therapy. *Front Pharmacol.*, 2015, vol. 6, p. 180. DOI:10.3389/fphar.2015.00180.
18. Perez E. Future of Therapy for Inborn Errors of Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2022, vol. 63(1), pp. 75–89. DOI: 10.1007/s12016-021-08916-8.
19. Strathdee S.A., Hatfull G.F., Mutalik V.K. et al. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell.*, 2023, vol. 186(1), pp. 17–31. DOI:10.1016/j.cell.2022.11.017.
20. Viertel T.M., Ritter K., Horz H.P. Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother.*, 2014, vol. 69(9), pp. 2326–2336. DOI: 10.1093/jac/dku173.
21. Weber-Dabrowska B., Zimecki M., Kruzel M. et al. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Adv Med Sci.*, 2006, vol. 51, pp. 242–244.

TATIANA S. LUTKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Its21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2368-5084>).

EKATERINA M. SPERANSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ne28@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0946-3434>).

NATALIA P. ANDREEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Healthcare Organization and Information Technologies, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Nataliutt@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1989-3334>).

ALLA V. ISAEVA – Assistant Lecturer, Department of Polyclinic Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (alushta111@mail.ru).

SVETLANA V. LEZHENINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Organization of Health Care and Information Technologies in Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (svl-8@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1034-198X>).

Формат цитирования: Эффективность терапии вторичного иммунодефицита с применением бактериофагов: клинический случай [Электронный ресурс] / Т.С. Луткова, Е.М. Сперанская, Н.П. Андреева и др. // Acta medica Eurasica. 2026. № 1. С. 44–55. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/1/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-44-55.