



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Государственный
научный центр
«Институт
иммунологии»
Федерального
медико-биологического
агентства России

³ Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

Иммунотропная терапия вторичной иммунологической недостаточности при сахарном диабете

Г.А. Филатова, к.м.н.¹, Т.И. Гришина, д.м.н., проф.¹, Д.В. Шабанов^{1, 2},
Ю.Е. Лутковская, к.м.н.¹, В.Н. Ларина, к.м.н.¹, Т.И. Дэпюи, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Гульнара Ахмятовна Филатова, gulfil1509@yandex.ru

Для цитирования: Филатова Г.А., Гришина Т.И., Шабанов Д.В. и др. Иммунотропная терапия вторичной иммунологической недостаточности при сахарном диабете. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (34): 46–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-34-46-55

Несмотря на возможности современной медицины: внедрение новых лекарственных препаратов, профилактику осложнений, расширение средств динамического самоконтроля, в структуре смертности сахарный диабет занимает третье место.

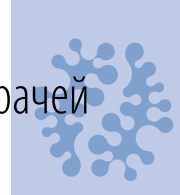
Инфекционные болезни не относятся к осложнениям сахарного диабета. Однако их распространенность и клиническое значение в данной популяции столь велики, что требуют знания основных особенностей течения и лечения.

Так, острые и хронические инфекции способствуют декомпенсации углеводного обмена и повышают смертность среди больных сахарным диабетом. Патогенетические механизмы, приводящие к такой ситуации, протекают по типу синдрома взаимногоотягощения: с одной стороны, инфекция негативно влияет на процессы обмена, усиливая инсулиновую недостаточность, с другой – нарушение метаболизма и микроциркуляции замедляет репаративно-регенеративные процессы в очаге воспаления, что создает предпосылки для прогрессирования инфекционного заболевания. Высокий процент хронизации и атипичность течения инфекционного процесса на фоне сахарного диабета в сочетании с общим повреждением иммунной системы у населения промышленно развитых стран, а также возрастающая угроза развития устойчивости к противомикробным препаратам обуславливают необходимость разработки новых подходов к терапии этих состояний. Сахарный диабет, независимо от типа, сопровождается значительными нарушениями иммунной системы, характер и выраженность которых находятся в прямой зависимости от длительности и тяжести заболевания, его компенсации и наличия сопутствующих осложнений, активности воспалительного процесса, что приводит к развитию вторичной иммунологической недостаточности.

Становится очевидным, что без восстановления иммунологической реактивности практически невозможно добиться хорошего клинического эффекта при различных хронических инфекционно-воспалительных процессах на фоне сахарного диабета. Одним из главных методов коррекции являются иммунотропные препараты. К сожалению, у многих врачей имеется предубежденность относительно целесообразности использования иммуномодуляторов. Однако за последние десять лет расширились знания о том, как работает иммунная система, и созданы новые высокоэффективные и безопасные препараты, без которых сегодня невозможно лечение многих заболеваний.

В статье рассмотрены нарушения основных звеньев иммунной системы при сахарном диабете 1 и 2 типов, а также основные принципы иммунокорректирующей терапии вторичной иммунологической недостаточности на фоне диабета, подчеркивается, что применение иммуномодулирующих препаратов значительно улучшает качество жизни больных с сахарным диабетом, уменьшает сроки госпитализации, увеличивает периоды ремиссий при хронических заболеваниях, восстанавливает иммунный статус.

Ключевые слова: сахарный диабет, вторичная иммунологическая недостаточность, иммунный статус, иммунотропные препараты, иммунокорректирующая терапия



Эпидемиология сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) – одна из серьезных угроз для здоровья населения в XXI в., так как патология нередко приводит к развитию тяжелых осложнений.

С каждым годом количество больных СД только увеличивается. Согласно данным Международной диабетической ассоциации, в 2015 г. порядка 415 млн взрослого населения страдало СД, у 318 млн отмечалось нарушение толерантности к глюкозе. Установлено, что нарушение толерантности к глюкозе значительно повышает риск развития СД в будущем. К 2040 г. ожидается увеличение числа больных СД до 642 млн. Столь стремительный рост заболеваемости послужил причиной принятия резолюции Организации Объединенных Наций (ООН) от 20.12.2006 № A/RES/61/225 о сахарном диабете, а в 2011 г. – политической декларации ООН о создании многопрофильных стратегий в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними. В обоих документах СД рассматривается как одна из ведущих причин инвалидизации и смерти населения.

В Российской Федерации, так же как во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. Согласно данным федерального регистра СД, в 2016 г. на диспансерном учете состояло 4,35 млн, или 3,0% населения, из них 4 млн (92%) с СД 2 типа, 255 тыс. (6%) с СД 1 типа, 75 тыс. (2%) с другими типами СД. Однако эти данные не отражают реальное количество больных. Так, при проведении масштабного российского эпидемиологического исследования NATION было установлено, что диагностируется лишь 50% случаев СД 2 типа. Реальная численность пациентов в России составляла не менее 8–9 млн, или около 6% населения. Поскольку у значительной части больных патология остается недиагностированной, они не получают лечения, следовательно, сохраняется высокий риск развития сосудистых осложнений [1].

Сахарный диабет и показатели смертности

Несмотря на возможности современной медицины, такие как внедрение новых лекарственных препаратов, профилактика развития осложнений, расширение средств динамического самоконтроля, СД занимает третье место в структуре смертности. Согласно оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. напрямую с диабетом были связаны 1,5 млн случаев смерти, с высоким содержанием глюкозы в крови – еще 2,2 млн.

Иммунопатогенез сахарного диабета

В доступной литературе, посвященной иммунопатогенезу СД 1 и 2 типов, редко встречается описание особенностей иммунного статуса таких пациентов. В то же время известно, что течение СД сопровождается значительными нарушениями в иммунной системе. Именно этим объясняются высокий процент хронизации и атипичность течения инфекционного процесса у больных сахарным диабетом. У населения

промышленно развитых стран ситуация усугубляется вследствие общего повреждения иммунной системы [2].

Инфекционные болезни не относятся к осложнениям СД. Однако их распространенность и клиническое значение для пациентов с СД довольно велики. Прежде всего это обусловлено тем, что острые и хронические инфекции способствуют декомпенсации углеводного обмена вплоть до развития диабетического кетоацидоза или гиперосмолярного гипергликемического состояния и ассоциируются с повышенным риском смерти. Механизмы, приводящие к такой ситуации, протекают по типу синдрома взаимного отягощения. Образуется порочный круг, при котором, с одной стороны, инфекция негативно влияет на процессы обмена, усиливая инсулиновую недостаточность и усугубляя ацидоз, с другой – нарушение метаболизма и микроциркуляции замедляет репаративно-регенеративные процессы в очаге воспаления, что создает условия для прогрессирования инфекционного заболевания [3].

Сахарный диабет связан с повышенной восприимчивостью к легочным инфекциям, при этом наиболее распространенными патогенами являются *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae*. Бактериальный убийца номер один – туберкулез. Так, с ним связано 1,4 млн смертей в год. Согласно данным систематического обзора 13 наблюдательных исследований, диабет увеличивал риск развития туберкулеза примерно в три раза [4]. Анализ результатов 97 проспективных исследований, включавших около 829 900 человек, показал, что у больных СД риск смерти от пневмонии был в 1,67 раза выше (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,45–1,92), чем у лиц без диабета. Относительный риск других инфекционных заболеваний, исключая пневмонию, в этой популяции достигал 2,39 (95% ДИ 1,95–2,93). Почти у половины больных СД, по разным причинам госпитализированных в отделение реанимации, имели место острые инфекции, был повышен риск внутрибольничной бактериемии, сопровождающейся 50%-ной смертностью. Смертность среди пациентов с СД и сепсисом оказалась в 3,3 раза выше, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также в стационаре в целом – в 3,7 и 2,7 раза больше, чем у лиц без СД. У больных СД также чаще отмечался инфекционный эндокардит с исходом в септический шок [5].

Именно синдром хронической гипергликемии приводит к развитию вторичной иммунологической недостаточности. Важно отметить, что тип диабета не является определяющим в развитии инфекций, поскольку даже непродолжительная стрессовая гипергликемия у реанимационных больных без диабета может влиять на течение патологического процесса. Неконтролируемая гипергликемия способна вызывать развитие микро- и макрососудистых заболеваний, инфекции, полинейропатии, дислипидемии, из-



менение воспалительного ответа и коагуляционного равновесия [6]. Учитывая вышеизложенное, хотелось бы подчеркнуть важность понимания иммунологических процессов, происходящих в ходе течения заболевания, что позволит улучшить не только качество оказания медицинской помощи, но и качество жизни таких больных.

Фагоцитарная система

Одним из основных дефектов работы иммунной системы при СД считается снижение фагоцитарной функции полиморфноядерных лейкоцитов, особенно выраженное при декомпенсации СД и кетоацидозе. В основе этой патологии лежит снижение способности нейтрофилов к фагоцитозу микроорганизмов, что приводит к неполному уничтожению антигена [2].

Фагоцитарная активность клетки напрямую связана с обменом углеводов. До 90% энергии, даже в аэробных условиях, фагоцит получает за счет гликолиза. Поскольку метаболизм гликогена и гликолиз контролируются инсулином, фагоцитоз с полным правом можно назвать инсулинозависимым процессом. Очевидно, что дефект фагоцитарной активности прежде всего обусловлен нарушением углеводного обмена, а также реакцией между глюкозой и белками плазмы, имеющими отношение к опсонизации, такими как С3 и Fc-фрагмент иммуноглобулина (Ig), и соответствующих рецепторов на поверхности нейтрофилов [7]. Описаны нарушения различных сторон функционирования фагоцитарной системы: угнетение хемотаксиса и внутриклеточной бактерицидности, снижение прилипания фагоцитов, изменение внутриклеточного киллинга, дефект активности макрофагов на уровне поглощения антигена, снижение количества гидролитических ферментов фагоцитов. Скорее всего, угнетение бактерицидности связано не только со сниженной активностью выбрасываемых из костного мозга в кровь функционально незрелых гранулоцитов, но и со значительной утратой их бактерицидного потенциала в процессе активации фагоцитоза и неспособностью его восстановления за счет биосинтетических процессов [7]. Решающая роль моноцитарно-фагальной системы в формировании противомикробного иммунитета объясняет частое развитие бактериальных осложнений и снижение толерантности к инфекциям при СД, что может рассматриваться как результат угнетения фагоцитоза, особенно при декомпенсации заболевания [2, 8]. По мере компенсации СД и снижения гликемии наблюдалось достоверное повышение фагоцитарной функции нейтрофилов, однако полной ее нормализации не происходило [8].

Помимо фагоцитоза макрофаги в комплексе со своими HLA-DR-антигенами представляют чужеродную антигенную детерминанту Т- и В-лимфоцитам. Дефект антигенпредставляющей функции фагоцитарных клеток обуславливает нарушение адаптивного иммунного ответа и активацию аутоиммун-

ных процессов [9]. В исследованиях последних лет с помощью одномерного и многопараметрического анализа показано, что хроническая гипергликемия значительно связана с уменьшением фагоцитоза через любой рецептор. Эти изменения ассоциировались с дефектами фагоцитоза, присущими самому моноциту при СД 2 типа, как через комплемент, так и через Fc-γ-рецепторы [10]. Важно подчеркнуть, что сниженная активность фагоцитов может приводить к накоплению липидов, иммунных комплексов и осаждению их на сосудистые стенки с последующим повреждением [11].

Кроме того, при исследовании системы врожденного иммунитета установлено снижение продукции лейкоцитарного интерферона, обладающего противовирусным, противомикробным действием и являющегося медиатором клеточного иммунитета, а также показателей титра комплемента, активности лизоцима и β-лизины в сыворотке крови. На наш взгляд, этим может объясняться своеобразие клинических проявлений иммунологической дисфункции при СД.

Клеточный иммунитет

При изучении клеточного звена адаптивного иммунитета установлено, что Т- и В-лимфоциты, как основные компоненты иммунного ответа, претерпевают качественные и количественные изменения. Чаще всего у пациентов с СД не обнаруживаются отклонения от нормы. Однако в некоторых работах у таких больных выявлена недостаточность Т-клеточного звена иммунитета [12]. Так, в работе В.В. Потемкина и соавт. отмечено, что при гликемии более 8,3 ммоль снижается содержание Т-лимфоцитов, более 19,4 ммоль/л – уровень Т-активных лимфоцитов, 11,1 ммоль/л – количество В-лимфоцитов и их функциональная активность [13].

В отношении содержания и соотношения субпопуляций лимфоцитов исследования в основном проводились при СД 1 типа (с учетом аутоиммунного характера поражения β-клеток поджелудочной железы) и главным образом в дебюте заболевания. В более отдаленные сроки после манифестации СД 1 типа информация еще более ограничена. Кроме того, данные получали у различных пациентов, объединенных в одну группу только на основании одинаковой продолжительности заболевания. В указанной популяции, как правило, наблюдалось снижение относительного и абсолютного количества CD3+ клеток. При этом у пациентов с полным отсутствием остаточной секреции β-клеток поджелудочной железы оно оказалось более низким, что, возможно, связано с прекращением секреции не только инсулина, но и пептидов, в частности амилина, которые секретируются β-клетками и обладают синергичным с инсулином действием на уровень глюкозы в крови [14, 15].

Данные литературы о содержании одной из основных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+ достаточно противоречивы. При длительном диабете зафиксировано значительное



снижение содержания CD4+-клеток [16]. Однако некоторые авторы сообщают о повышении их содержания в периферической крови [17]. Популяция CD4+-клеток имеет две основные субпопуляции – Th1 и Th2, которые секретируют принципиально разные цитокины [18]. Th1-клетки продуцируют интерлейкин (ИЛ) 2, интерферон γ и фактор некроза опухоли α , которые оказывают преимущественно деструктивное воздействие на β -клетки. Th2-клетки, секретирующие ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10, наоборот, обладают защитным противодиабетическим влиянием [19, 20]. Кроме того, выявлена субпопуляция клеток-регуляторов CD4+CD25+FoxP3+ (Treg), которая выполняет функции и хелперов, и супрессоров иммунного ответа, а также субпопуляция Th17. Следовательно, определение только общего содержания CD4+-клеток хотя и необходимо, но недостаточно для получения более точной информации о состоянии субпопуляций Т-клеток. В настоящее время активно изучается физиологическая роль Th1- и Th2-клеток, в частности, в возникновении СД 1 типа [21]. Не так давно с помощью определения рецепторов к хемокинам на Т-клетках было показано, что у больных с впервые диагностированным СД 1 типа резко снижалось количество Th1-клеток по сравнению с таковым у длительно страдающих как СД 1 типа, так и СД 2 типа. По мере увеличения длительности заболевания данного эффекта не наблюдалось. Уменьшение содержания Th1-клеток в крови может быть обусловлено их миграцией в поджелудочную железу [22].

Баланс Treg и Th17 обеспечивает контроль воспаления. Он также ответственен за правильность функционирования иммунной системы. Уменьшение содержания Treg и/или увеличение содержания Th17 может влиять на интенсивность местного воспаления, которое в свою очередь способно ускорить развитие диабетических осложнений. В исследовании, проведенном М. Ryba-Stanisławowska и соавт., установлено, что у пациентов с СД 1 типа баланс Treg/Th17 нарушен, и это может приводить к прогрессированию микрососудистой ангиопатии [23].

Согласно данным большинства авторов, у больных диабетом содержание CD8+-лимфоцитов находится в пределах нормы [17]. Однако при длительности патологии более пяти лет их относительное и абсолютное значение оказалось снижено по сравнению со здоровой популяцией [24].

В последние годы проведен ряд работ по изучению у больных СД 1 типа субклассов Т-лимфоцитов, которые наряду с Т-рецептором коэкспрессируют антигены, характерные для наивных клеток (CD45RA), клеток памяти (CD45RO+) и недавно активированных клеток (CD45RA+RO+). Ранее считалось, что изоформы CD45-антигена коэкспрессированы только на CD4+-клетках, однако позднее они были выявлены и на CD8+-клетках [18]. Была также изучена пролиферативная способность описанных выше трех субпопуляций

Т-клеток, выделенных с помощью проточной цитометрии из крови больных СД 1 типа, на токсин столбняка. Проллиферативная реакция на токсин столбняка преимущественно наблюдалась у CD45RO+. У пациентов с впервые выявленным СД 1 типа реакция в основном отмечалась со стороны CD45RA+RO+-Т-клеток. У лиц с длительным течением СД 1 типа на аутоантигены в основном реагировали CD45RO+-лимфоциты. Следовательно, реакция субклассов Т-клеток во многом зависела от клинического статуса больного.

Согласно данным, представленным N.M. Lalic и соавт., уменьшение концентрации CD45RA+ и увеличение количества CD45RO+ указывают на достижение клинической ремиссии [22].

CD16+ или естественные киллеры (NK-клетки), являясь основными клетками врожденного иммунитета, создают первую линию защиты. Осуществляя иммунологический надзор в организме, они препятствуют развитию опухолевых, вирусных и грибковых заболеваний [9]. Эти клетки играют важную роль в регуляции многих иммунных реакций благодаря способности секретировать ряд цитокинов [25]. В отдельных работах у части больных отмечено нормальное содержание CD16+ [24]. Однако у пациентов со стажем заболевания более двух лет наблюдалась тенденция к снижению уровня CD16+ [26].

В отличие от оценки содержания Т-лимфоцитов определению количества В-лимфоцитов (CD19+, CD20+ и CD21+) у больных СД 1 типа посвящено сравнительно небольшое число исследований. Согласно имеющимся данным, у большинства пациентов с СД содержание В-лимфоцитов находится в пределах нормы [24, 27] или несколько повышено, особенно при присоединении инфекции [14]. Сравнительно недавно было обнаружено, что В-лимфоциты имеют схожий с NK-клетками цитотоксический потенциал и могут выступать в качестве эффекторов [28].

К сожалению, на данный момент времени существуют лишь единичные публикации о содержании субпопуляций лимфоцитов при СД 2 типа. Так, у пациентов с СД 2 типа содержание основных субпопуляций лимфоцитов чаще определяется в пределах нормы. При декомпенсации СД зафиксировано умеренное снижение Т-лимфоцитов, в основном за счет CD4+, незначительное повышение содержания NK- и CD20+-клеток [29].

Гуморальный иммунитет

Данные литературы о содержании и синтезе различных классов Ig в крови больных СД довольно противоречивы. Так, S. Rodrigues-Seqade и соавт. установили, что при СД уровень IgA в сыворотке крови повышен [30]. А. Afoke и соавт. указали на его снижение у лиц с диабетом по сравнению со здоровыми лицами [31]. Одни авторы обнаружили повышение уровня IgM, другие, наоборот, – его снижение [32, 33]. Столь неоднозначные результаты были получены



и при исследовании содержания IgG в сыворотке крови. А.Ю. Елизарьев установил повышение уровня IgG и снижение уровня IgM при прогрессировании сосудистых диабетических осложнений. Высказано предположение, что снижение уровня IgM может быть одной из причин повышения чувствительности к инфекционному агенту, что наблюдается у больных СД [34].

Аутоиммунные факторы

Как уже упоминалось ранее, одна из ведущих ролей в развитии диабетической микроангиопатии отводится аутоиммунным механизмам [35]. Установлено, что функционирование циркулирующих иммунных комплексов в организме проявляется как защитным, так и повреждающим воздействием. В норме уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови постоянно контролируется системой мононуклеарных фагоцитов. Если образование циркулирующего иммунного комплекса выходит из-под контроля этой системы, при активации системы комплемента он приобретает повреждающие свойства [9]. Циркулирующие иммунные комплексы, оседая на базальных мембранах клеток, оказывают цитотоксическое и цитолитическое воздействие на стенки сосудов у пациентов с диабетическими ангиопатиями. Кроме того, циркулирующие иммунные комплексы непосредственно активируют тромбоциты, усиливая их агрегацию [36].

Повышенные титры циркулирующих иммунных комплексов выявляются как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа. С увеличением продолжительности заболевания значительно возрастает количество среднемолекулярных и в меньшей степени низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов, оказывающих наиболее выраженный ангиопатический эффект [37].

Данные указанных выше исследований коррелируют с результатами собственных исследований. Нами были обследованы 40 пациентов, из них 20 с СД 1 типа и 20 с СД 2 типа. Все они наблюдались в эндокринологическом и терапевтическом отделениях городской клинической больницы им. Е.О. Мухина (Москва). Возраст больных колебался от 30 до 60 лет. Средний возраст пациентов с СД 1 типа составлял $44,60 \pm 1,99$ года, с СД 2 типа – $54,00 \pm 1,52$ года. Продолжительность СД 1 типа – $7,35 \pm 1,45$ года, СД 2 типа – $6,05 \pm 0,84$ года. Независимо от типа диабета отмечались снижение фагоцитарной функции нейтрофилов и макрофагов, содержания всех исследованных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), а также гиперактивация В-лимфоцитов (CD19), выразившаяся в увеличении уровня органоспецифических (сердце, легкие, тонкая и толстая кишка, печень, почки, слизистый и мышечный слой желудка) и органонеспецифических аутоантител (антитела к коллагену, эластину), включая антитела к антигенам гормонопродуцирующих органов (гипофиз, цитоплазматическая и митохондриальная фракция щитовидной железы, подже-

лудочная железа, половые железы и надпочечники), что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс практически всех жизненно важных органов и систем [38].

Таким образом, данные литературы и результаты собственного исследования доказывают значительные нарушения в иммунной системе при СД, характер и выраженность которых находятся в прямой зависимости от длительности и тяжести, компенсации заболевания и наличия сопутствующих осложнений, активности воспалительного процесса.

Противомикробная и иммуотропная терапия

Применение антибактериальных препаратов у лиц с СД нередко бывает малоэффективным или вообще неэффективным.

Недостаток новых антибиотиков, находящихся на стадии разработки, для борьбы с возрастающей угрозой устойчивости к противомикробным препаратам подчеркивался в докладе ВОЗ 2017 г. «Противомикробные средства на стадии клинической разработки – аналитическое исследование процесса клинической разработки противомикробных средств, включая средства против туберкулеза». Так, большинство препаратов признаны модификациями уже существующих классов антибиотиков и лишь временным решением. Немногие потенциальные препараты предназначались для лечения устойчивых к антибиотикам инфекций, которые представляют наибольшую угрозу для здоровья, включая лекарственно устойчивый туберкулез, от которого ежегодно умирает около 250 тыс. человек. Помимо туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью ВОЗ определила 12 классов приоритетных патогенов. Некоторые из них способны вызывать такие распространенные инфекции, как пневмония или инфекции мочевыводящих путей, которые становятся все более резистентными к существующим антибиотикам и для борьбы с которыми срочно требуются новые лекарственные средства [39].

Стало очевидным, что без повышения иммунологической реактивности трудно или практически невозможно добиться хорошего клинического эффекта при различных хронических инфекционно-воспалительных процессах.

Одним из главных методов коррекции иммунитета являются иммуотропные лекарственные средства. В настоящее время иммунологи располагают довольно большим набором иммуотропных препаратов, которые в зависимости от происхождения подразделяются на полимерные, экзогенные и эндогенные [40].

Однако до сих пор существует предубежденность о целесообразности использования иммуотропных препаратов. С одной стороны, это следствие сложности интерпретации, а зачастую и невозможности выполнения иммунологических анализов, с другой – низкая эффективность иммуномодуляторов первого поколения. В последние годы знания о работе



иммунной системы значительно расширились, как следствие, были созданы новые высокоэффективные и безопасные препараты, без которых сегодня невозможно лечение многих заболеваний.

Несмотря на широкий спектр иммунокорректирующих средств, используемых в современной медицине, вопрос об их применении у пациентов с СД 1 и 2 типов остается открытым. Прежде всего это связано с наличием аутоиммунного компонента в развитии и прогрессировании поздних диабетических осложнений, поэтому иммуностимулирующая терапия может быть крайне опасной и непредсказуемой, особенно в условиях недостаточного метаболического контроля и обострения хронических очагов инфекции.

Для иммуностимуляции у больных с диабетическими ангиопатиями Н.А. Гвоздев и соавт. предлагают использовать Тималин и Тактивин [41]. Однако при применении тимомиметиков возможно прогрессирование поздних диабетических осложнений и ухудшение течения инфекционных воспалительных процессов [41]. По наблюдениям Е.А. Калинина и соавт., метилурацил оказывал значительное влияние на нормализацию фагоцитарных показателей, однако наряду с этим способствовал увеличению титров естественных агглютининов [42].

Анализ развития иммунокоррекции свидетельствует о тенденции к дальнейшему ограничению использования методов стимуляции Т-клеточного иммунитета гормонами тимуса, а также к применению препаратов очищенных или рекомбинантных цитокинов, экстрактов из костного мозга и селезенки. В связи с этим представляются перспективными препараты нового поколения – иммуномодуляторы, эффект которых зависит от исходного состояния факторов иммунной системы. Это препараты отечественного производства. Необходимо подчеркнуть, что иммуномодуляторы, представленные в статье, прошли все доклинические и клинические фазы испытаний лекарственных средств, необходимые согласно законодательству РФ.

В последние годы все большее внимание уделяется препаратам, оказывающим иммуномодулирующее воздействие через фагоцитарные клетки. Как уже отмечалось ранее, фагоциты занимают центральное место в формировании врожденного иммунного ответа, выполняют бактерицидную и антигенпредставляющую функции приобретенного иммунитета, участвуют в межклеточной кооперации [43].

Одним из иммуномодуляторов, применяемых в эндокринологической практике, является дезоксирибонуклеат натрия, представляющий собой натриевую соль нативной ДНК дрожжей и обладающий неспецифическим общебиологическим стимулирующим воздействием. С 1994 г. дезоксирибонуклеат натрия разрешен к широкому применению Фармкомитетом РФ. Важно отметить, что на здорового человека препарат практически не оказывает влияния. При патологических состояниях он обладает выраженными антитоксическим и активирующим эффектами.

Действие дезоксирибонуклеата натрия реализуется по нескольким направлениям, важным для комплексной терапии СД. Во многих экспериментальных работах показано, что дезоксирибонуклеат натрия усиливает синтез инсулина, способствует регенерации β -клеток поджелудочной железы. Кроме того, он обладает иммуностимулирующим воздействием за счет увеличения продукции полноценных антител и интерферона, стимулирования генерации активных форм кислорода нейтрофилами и нормализации уровня иммуноглобулинов, Т- и В-лимфоцитов. Дезоксирибонуклеат натрия нормализует липидный обмен, снижает уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности и повышая уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Препарат оказывает стимулирующее влияние на нервную систему, желудочно-кишечный тракт и иммунную систему. Он не обладает мутагенным, эмбриотоксическим, тератогенным, аллергизирующим свойствами и не влияет на репродуктивную функцию.

Влияние дезоксирибонуклеата натрия на показатели углеводного обмена и иммунный статус оценивалось в составе комплексной терапии пациентов с СД 2 типа, осложненной ангиопатией нижних конечностей. Применение препарата способствовало сокращению сроков достижения компенсации патологического процесса, что выразилось в снижении гликемии и уровня гликированного гемоглобина. При изучении показателей иммунитета у больных СД 2 типа установлено, что первичным эффектом дезоксирибонуклеата натрия было мягкое обратимое иммунокорректирующее влияние на начальное, макрофагальное, звено иммунитета. При этом дезоксирибонуклеат натрия повышал острофазный ответ, оцениваемый по уровню С-реактивного белка, но в гораздо меньшей степени, чем в отсутствие его применения. У пациентов на фоне комплексной терапии отмечалось улучшение доплерографических линейных показателей, свидетельствующих об улучшении микроциркуляции. У получавших дезоксирибонуклеат натрия время реституции кровотока после ишемической пробы составило $4,00 \pm 0,67$ минуты. Среди не получавших иммунокорректирующую терапию этот показатель составил $3,0 \pm 1,2$ минуты. Однако медленное восстановление реституции кровотока способствовало достижению более высоких показателей прироста исследуемых доплерографических характеристик с сохранением их во времени. Полученная динамика кровотока позволяет уменьшить болевой синдром, оптимизировать температурно-лечебную чувствительность [44].

Среди применяемых иммуностимулирующих препаратов особое место занимают мурамилпептиды, разработанные учеными Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук. Действующим веществом



мурамилпептида является глюкозаминилмурамилдипептид – синтетический аналог универсального фрагмента, входящего в состав стенки практически всех бактерий. Механизм действия мурамилпептида близок к механизму естественной иммуорегуляции, поэтому препарат хорошо переносится. Кроме того, он практически не оказывает побочных эффектов, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности.

Исследование механизма действия мурамилпептида позволило установить, что, стимулируя активность моноцитов-макрофагов, препарат воздействует на все звенья врожденного иммунитета, а также на местный и гуморальный иммунитет. Со стимулирующим действием на все популяции клеток иммунной системы связаны его противовоспалительный, антипролиферативный, противоинфекционный и эубиотический эффекты.

Современные данные подтверждают необходимость включения в комплексную терапию иммуностропных препаратов при гнойно-некротических поражениях конечностей на фоне диабета. Иммунокоррекция при синдроме диабетической стопы направлена на нейтрализацию бактериального возбудителя, элиминацию токсинов, модуляцию воспалительного ответа, предотвращение гемодинамических нарушений и органных дисфункций. Иммунокоррекция мурамилпептидом обеспечивала восстановление количества и функциональной активности лимфоцитов, преимущественно за счет Т-лимфоцитов, снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов и повышение уровня иммуноглобулинов в крови, а также улучшение показателей системы фагоцитоза.

Увеличивается также роль патогенетических средств, направленных на восстановление реактивности организма. К таким препаратам следует отнести метаболический иммуностропный препарат глутамил-цистеинил-глицин динатрия. Данный препарат представляет собой бис-(γ -L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глициндинариевую соль и относится к новому классу лекарственных средств – тиопоэтинам, которые изменяют внутриклеточные процессы тиолового обмена, способствуют инициации системы цитокинов, активации фагоцитоза и повышению активности тканевых макрофагов. Глутамил-цистеинил-глицин динатрия разрешен к медицинскому применению как средство профилактики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с радиационными, химическими и инфекционными факторами, как гепатопротективное средство при острых и хронических вирусных гепатитах В и С, как средство для потенцирования эффектов антибактериальной терапии неспецифических воспалительных заболеваний легких, а также для профилактики послеоперационных гнойных осложнений.

Применение глутамил-цистеинил-глицин динатрия в комплексной терапии пациентов с гнойно-некротическими поражениями стопы вследствие

сахарного диабета позволило снизить количество лиц с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа до 15% [45]. Исходно их доля составляла 40%. Компенсации сахарного диабета удалось достичь у 75% больных. Исходно таковых насчитывалось 23%. У получавших данный препарат очищение раны в среднем наступало на $13,0 \pm 2,4$ день. Гранулирования раны удалось добиться у 70% пациентов. В данной группе оно наступало на $24,0 \pm 3,1$ день, что было практически в два раза быстрее, чем в контрольной группе. Продолжительность госпитализации сократилась до 36 ± 4 дня. Для контроля данный показатель составил 61 ± 4 дня [45].

Самым изученным иммуностропным препаратом в терапии вторичных иммунодефицитов на фоне СД является азоксимера бромид. Это синтетический иммуномодулятор, разработанный в Государственном научном центре «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России. Азоксимера бромид – сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина – синтетическое высокомолекулярное водорастворимое соединение. Одним из основных механизмов действия азоксимера бромида является активация механизмов врожденного иммунитета. Препарат восстанавливает иммунную резистентность организма к локальным и генерализованным инфекциям.

Азоксимера бромид повышает способность фагоцитирующих клеток вырабатывать активные формы кислорода при контакте с микроорганизмами, улучшает антигенпредставляющую функцию макрофагов, стимулирует миграцию подвижных макрофагов, увеличивает эффективность кооперативного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов в реакциях антителообразования в ответ на чужеродные антигены. При этом азоксимера бромид не нарушает естественные механизмы торможения иммунных реакций. В присутствии азоксимера бромида происходит нормальное формирование CD4+ Т-регуляторных клеток, а также функционирование уже сформировавшихся CD8+ цитотоксических Т-клеток. Такая коррекция иммунитета не истощает резервных возможностей кровяной системы [42, 46]. Поскольку азоксимера бромид обладает высокой адсорбционной способностью, наряду с иммуномодулирующим он оказывает выраженное детоксикационное влияние по типу антидотной детоксикации [42]. Кроме того, он характеризуется выраженным антиоксидантным эффектом. Азоксимера бромид также способствует стабилизации мембран. Он повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому воздействию, снижает токсичность препаратов, повышает эффективность антибактериальной терапии [46].

Важно отметить, что это единственный иммуномодулятор, получивший в 2017 г. на основании результатов исследования PASS международное подтверждение профиля безопасности [47].



В 2007 г. азоксимера бромид был включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Применение азоксимера бромида у пациентов с гнойно-деструктивными поражениями стопы вследствие СД приводило к нормализации клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета, а также способствовало уменьшению эндогенной интоксикации. Кроме того, использование азоксимера бромида позволило существенно снизить частоту развития гнойно-септических осложнений у больных СД, а также практически в три раза – частоту случаев ампутации стопы [48].

Остеомиелит костей стопы на фоне СД чаще возникает при проникновении инфекции в губчатое вещество по коротким венам из соседних, мягкотканых очагов гнойного воспаления. При СД развивается тяжелая вторичная иммунологическая недостаточность, поэтому одним из наиболее перспективных и патогенетически обоснованных направлений лечения становится комбинированная иммунокорригирующая терапия. При включении в схему лечения азоксимера бромида отмечались достоверно более высокие показатели клеточного звена врожденного иммунитета. Применение азоксимера бромида способствовало снижению количества экзартикуляций пальцев стопы с резекцией плюсневой кости [49].

Согласно данным, полученным Г.А. Филатовой и соавт., добавление азоксимера бромида в комплексную терапию хронической обструктивной бо-

лезни легких, развившейся на фоне СД 1 и 2 типов, позволяло в более короткие сроки добиваться компенсации сахарного диабета и адекватно купировать обострения хронической обструктивной болезни легких [50]. У обследованных лиц после курса лечения препаратом азоксимера бромида отмечалась нормализация субпопуляций лимфоцитов, титров аутоантител к органоспецифическим и органонеспецифическим антигенам, фагоцитарного звена иммунитета. Добавление к терапии азоксимера бромида наряду с коррекцией иммунологических нарушений (на седьмой-восьмой день) способствовало восстановлению показателей углеводного обмена (базальная, постпрандиальная, среднесуточная гликемия, гликированный гемоглобин) до нормальных величин. Во всех случаях $p < 0,01$. Данный эффект азоксимера бромида сохранялся не менее шести месяцев и сочетался с клинической компенсацией [50]. Таким образом, в настоящее время существует широкий спектр иммунокорригирующих препаратов, которые позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов с тяжелой сочетанной патологией, уменьшить сроки госпитализации, увеличить периоды ремиссии при хронических заболеваниях, восстановить показатели иммунной системы.

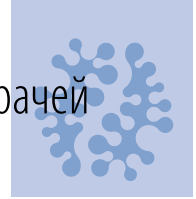
Приведенные данные о возможностях иммуномодулирующей терапии могут помочь практическим врачам при проведении лечебно-профилактических мероприятий и мотивировать их на более глубокое изучение иммунологии. ❁

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2017.
2. Marvisi M., Marani G., Brianti M., Della Porta R. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Recenti Prog. Med.* 1996; 87 (12): 623–627.
3. Кравченко В.В., Лещенко И.Г. Диагностика и лечение гнойной стоматологической инфекции. Самара: Перспектива, 2003.
4. Jeon C.Y., Murray M.B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008; 5 (7): e152.
5. Кукушкин Г.В., Старостина Е.Г. Инфекции у больных сахарным диабетом. *РМЖ.* 2016; 20: 1327–1333.
6. Сорокина Е.Ю. Стресс-индуцированная гипергликемия при критических состояниях: концепция метаболической терапии. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* 2015; 3: 10.
7. Moutschen M.P., Scheen A.Y., Lefebure P.I. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab.* 1992; 18 (3): 187–201.
8. Камаева О.И. Иммунологические аспекты развития сахарного диабета и его осложнений. *Терапевтический архив.* 1994; 3: 14–17.
9. Хаитов Р.М. Нормальная физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001.
10. Restrepov B.I., Twahirwa M., Rahbar M.H., Schlesinger L.S. Phagocytosis via complement or Fc-gamma receptors is compromised in monocytes from type 2 diabetes patients with chronic hyperglycemia. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e92977.
11. Otsuka A., Azuma K., Iesaki T., et al. Temporary hyperglycaemia provokes monocyte adhesion to endothelial cells in rat thoracic aorta. *Diabetologia.* 2005; 48 (12): 2667–2674.
12. Nigam P., Kapoor K.K., Gupta A.K., et al. Profile of pulmonary infections in diabetes mellitus. *Indian J. Chest Dis. Allied. Sci.* 1994; 26 (3): 150–154.
13. Потемкин В.В., Кадагидзе З.Г., Вескова Т.К. и др. Изменение некоторых показателей иммунной системы у больных сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии.* 1986; 1: 3–5.



14. Дедов И.И., Гушкова Л.Л., Смирнова О.М. и др. Особенности клеточного иммунитета у больных с впервые выявленным сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии*. 1994; 40 (1): 17–20.
15. Buschard K., Dejgaard A., Madsbad S., Ropke C. Different percentages of CD8+ lymphocytes in long-term type 1 diabetics with and without residual beta cell function. *Diabetes Res*. 1989; 12 (3): 105–108.
16. Smerdon R.A., Peakman M., Hussain M., et al. Increase in simultaneous coexpression of naive and memory lymphocyte markers at diagnosis of IDDM. *Diabetes*. 1993; 42 (1): 127–133.
17. Tomoda T., Kurashige T., Taniguchi T. Imbalance of the interleukin 2 system in children with IDDM. *Diabetologia*. 1994; 37 (5): 476–482.
18. Rogala B., Glack J., Mazur B. Do the molecules CD26 and lymphocytes activation gene-3 differentiate between type 1 and 2 T-cell response? *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2002; 12 (3): 198–203.
19. Funae O., Shimada A., Tokui M., et al. Balance of GAD65-specific IL-10 production and polyclonal Th1-type response in type 1 diabetes. *Autoimmunity*. 2001; 34 (1): 45–52.
20. Shimada A., Morimoto J., Kodama K., et al. Elevated serum IP-10 levels observed in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24 (3): 510–515.
21. Mandrup-Poulsen T. Effects of cytokines on the function and survival of β -cells. *European Congress of Endocrinology*, Turin, Italy. 2001. P. 45–46.
22. Lalic N.M., Lukic M.L., Yotic A. Clinical remission in type 1 diabetes association with changes in CD4+ T cells subsets and not with islet cell antibody and glutamic acid decarboxylase antibody levels. *Diabetologia*. 2001; 44 (1): 570–571.
23. Ryba-Stanisławowska M., Skrzypkowska M., Myśliwiec M., Myśliwska J. Loss of the balance between CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells and CD4(+)IL17A(+) Th17 cells in patients with type 1 diabetes. *Hum. Immunol*. 2013; 74 (6): 701–707.
24. Зак К.П., Малиновская Т.Н., Большова-Зубковская Е.В. Состояние иммунной системы у детей, больных сахарным диабетом I типа. *Эндокринология*. 2001; 6 (2): 191–203.
25. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
26. Lorini R., Morreta A., Valtirta A., et al. Cytotoxic activity in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1994; 23 (1): 37–42.
27. Дедов И.И., Никонова Т.В., Смирнова О.М. и др. Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа и механизмы гибели β -клеток при различных вариантах течения сахарного диабета типа 1. *Проблемы эндокринологии*. 2005; 51 (3): 3–6.
28. Bonardelle D., Benihoud K., Kiger N., Bobe P. B-lymphocytes mediate Fas-dependent cytotoxicity in MRL/lpr mice. *J. Leukoc. Biol*. 2005; 78 (5): 1052–1059.
29. Аметов А.С. Нарушение жизненного цикла и функции β -клеток поджелудочной железы: центральное звено патогенеза сахарного диабета 2 типа. Учебное пособие. М., 2002.
30. Rodrigues-Seqade S., Camina M.F., Carnero A., et al. High serum IgA concentrations in patients with diabetes mellitus: age wise distribution and relation to chronic complications. *Clin. Chem*. 1996; 42 (7): 1064–1067.
31. Afoke A., Ludvigsson J., Hed J., et al. Raised IgG and IgM in “epidemic” IDDM suggest that infections are responsible for the seasonality of type 1 diabetes. *Diabetes Res*. 1991; 16 (1): 11–17.
32. Галенок В.А., Жук Е.А. Маркеры аутоиммунного процесса при инсулинзависимом сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии*. 1997; 43 (3): 13–16.
33. Gorus F.K., Vandewalle C.L., Winnock F., et al. Increased prevalence of abnormal immunoglobulin M, G, and A concentrations at clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus: a registry-based study. *The Belgian Diabetes Registry. Pancreas*. 1998; 16 (1): 50–59.
34. Неустроев Г.В., Ярема В.И., Чикина Н.А., Гвоздев Н.А. Новые методы оценки тяжести эндогенной интоксикации у хирургических больных. *Вестник хирургии*. 1998; 3: 31–33.
35. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 1999; 1 (2): 2–8.
36. Галанина Э.Б. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных инфарктом миокарда, осложненным сахарным диабетом: дисс. ... канд. мед. наук. М., 1995.
37. Шишко П.И., Древаль А.В., Садыкова Р.Е. и др. Иммунологические характеристики больных инсулинзависимым сахарным диабетом с различной продолжительностью заболевания. *Проблемы эндокринологии*. 1993; 39 (1): 8–11.
38. Филатова Г.А. Клинико-иммунологические особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне сахарного диабета: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.
39. Всемирная организация здравоохранения. Противомикробные средства на стадии клинической разработки – аналитическое исследование процесса клинической разработки противомикробных средств, включая средства против туберкулеза. Женева, 2017.
40. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. *Клиническая медицина*. 1996; 74 (8): 7–12.
41. Гвоздев Н.А. Стимуляция регионарного кровотока и детоксикация в комплексном лечении больных критической ишемией нижних конечностей при диабетических ангиопатиях: дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1994.



42. Газетов Б.М., Калинин Е.А. Об особенностях иммуногенеза и иммунокоррекции сахарного диабета. Терапевтический архив. 1995; 10: 7–12.
43. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000; 1: 9–11.
44. Гогиа Е.Д. Исследование эффективности препарата деринат у больных сахарным диабетом: дисс. ... канд. мед. наук. Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, 2009.
45. Туйсин С.Р., Шилов Д.В., Окроян В.П., Шкундин А.В. Лечение больных с синдромом диабетической стопы. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 4 (86): 133–134.
46. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 1999; 3: 3–6.
47. Pruzinac P, Chirun N., Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. Immunotherapy. 2018; 10 (2): 131–137.
48. Пинегин Б.В. Полиоксидоний – новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000; 1: 27–28.
49. Жданов А.В. Гравитационный плазмаферез и иммунокоррекция полиоксидонием в комплексном лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете: дисс. ... канд. мед. наук. ММСИ им. Н.А. Семашко, 1998.
50. Филатова Г.А., Гришина Т.И., Дэпюи Т.И. Особенности естественного аутоиммунитета у пациентов с сахарным диабетом. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017; 4 (21): 95–103.

Immunotropic Therapy of Secondary Immunodeficiencies in Diabetes Mellitus

G.A. Filatova, PhD¹, T.I. Grishina, MD, PhD, Prof.¹, D.V. Shabanov^{1,2}, Yu.Ye. Lutkovskaya, PhD¹, V.N. Larina, PhD¹, T.I. Depyui, MD, PhD, Prof.³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Gulnara A. Filatova, gulfil1509@yandex.ru

Despite all the possibilities of modern medicine: the introduction of new drugs, the prevention of complications, the expansion of means of dynamic self-control, mortality from diabetes mellitus ranks third.

Although infectious diseases do not belong to complications of diabetes mellitus, their prevalence and clinical significance are so great that they require doctors to know the main features of their course and treatment.

This is primarily due to the fact that acute and chronic infections contribute to the decompensation of carbohydrate metabolism and increase the lethality of patients with diabetes mellitus. The pathogenetic mechanisms leading to such a situation proceed according to the type of a syndrome of mutual burdening: on the one hand, the infection negatively affects metabolic processes, increasing insulin deficiency, on the other, a violation of metabolism and microcirculation, slows down the course of reparative-regenerative processes in the inflammation focus, which creates a danger progression of an infectious disease. The high percentage of chronicity and atypical course of the infectious process against the background of diabetes mellitus in combination with general damage to the immune system in the population of industrialized countries, as well as the growing threat of resistance to antimicrobial drugs, require new approaches to the treatment of these conditions. Diabetes mellitus, regardless of the type, is accompanied by significant disorders of the immune system, the nature and severity of which are in direct proportion to the duration and severity of the disease, the activity of the inflammatory process, associated complications and diabetes compensation, which leads to the development of secondary immunological insufficiency.

It becomes obvious that without restoration of immunological reactivity it is practically impossible to achieve a good clinical effect in various chronic infectious and inflammatory processes against the background of diabetes mellitus. One of the main methods for correcting immunity is the use of immunotropic drugs. Unfortunately, many doctors have prejudice regarding the advisability of using immunomodulators. However, over the past 10 years, the knowledge of how the immune system works has expanded and new highly effective and safe drugs have been created, without which the treatment of many diseases is impossible today.

The article describes violations of the main links of the immune system in both type 1 and type 2 diabetes mellitus and the basic principles of immunocorrective therapy for secondary immunological insufficiency in the presence of diabetes. The use of immunomodulatory therapy significantly improves the quality of life of patients with diabetes mellitus, reduces hospitalization periods, increases periods of remission in chronic diseases, and restores indicators of the immune status.

Keywords: diabetes mellitus, secondary immunological insufficiency, immune status, immunotropic drugs, immunocorrective therapy