

**Отчет «Клиническое исследование эффективности применения
«Трансфер Фактор Плюс» у детей с рецидивирующим бронхитом»
(Производитель 4Life Research, L.C. США)**

Киев 2006 г.

В. Ф. Лапшин – д.м.н., профессор, зав. отделением проблем аллергии и иммунореабилитации детей института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины.

Т.Р. Уманец – кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник.

Высокий уровень общей заболеваемости детского населения обусловлен наличием контингента детей, которые часто и длительно болеют острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ).

Количество данной категории детей во всех возрастных группах в 2-2,5 раза больше, чем детей, которые болеют редко, что составляет по данным литературы 80-85 %.

Повторные респираторные заболевания особенно характерны для детей, которые посещают детские учреждения - школы, садики, что обусловлено особенностями эпидемического процесса, наличием контактов ребенка, ростом психоэмоциональных нагрузок, реакциями стресса. Все это снижает резистентность детского организма и увеличивает риск повторных ОРЗ.

Кроме того, частым повторным ОРЗ подвержены, прежде всего, дети с недостаточным иммунитетом, обусловленным конституциональными особенностями генетической предрасположенностью к бронхолегочной патологии. Наиболее достоверными признаками такой недостаточности принято считать высокую подверженность инфекциям, снижение показателей иммунного статуса – количество Т и В-лимфоцитов, дисбаланс субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров, уменьшение фагоцитарной активности моноцитарно-макрофагальной системы.

Под влиянием различных неблагоприятных факторов (преморбидные фоновые состояния детского возраста, стрессовые ситуации, загрязнение окружающей среды) у детей с незрелыми защитно-приспособительными механизмами формируется патологический порочный круг антигенной стимуляции иммунной системы под действием инфекционных агентов приводит не к напряжению иммунитета, а к истощению его резервов, затем к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, что способствует рецидивированию патологии и повышению заболеваемости детей.

Среди контингента детей, которые часто и длительно болеют респираторными заболеваниями значительную часть составляют дети с рецидивирующим бронхитом (РБ).

Анализ факторов риска, способствующих возникновению рецидивирующего бронхита показал, что респираторным вирусам принадлежит ведущая роль в развитии данной патологии. Респираторные вирусы, нарушая барьерные функции слизистой оболочки дыхательных путей, снижают местную и общую иммунологическую резистентность организма и тем самым создают предпосылки для возникновения повторных ОРВИ. Кроме того, у детей с РБ к школьному возрасту формируются очаги хронического воспаления ЛОР органов (тонзиллиты, синуситы), что усугубляет состояние местного иммунитета слизистых верхних дыхательных путей и способствует рецидивированию бронхита. Поэтому такие дети нуждаются в диспансерном наблюдении, лечении и иммунореабилитации.

В настоящее время среди большого количества иммунореабилитационных мероприятий (как медикаментозных, так и немедикаментозных) широко применяются иммуномодуляторы различных видов, влияющих на отдельные звенья иммунитета. К ним относятся бактериальные препараты, препараты тимуса, костного мозга, синтезированные аналоги естественных иммуномодуляторов и биологически активных субстанций (рекомбинантные интерфероны, индукторы интерфероногенеза и др.)

Учитывая иммунофизиологические особенности детского организма наиболее приемлемые и адекватные для ребенка естественные, так называемые эндогенные иммуномодуляторы.

К таким иммуномодуляторам относятся диетические добавки, «Трансфер Факторы» (ТФ), разработанные компанией «4Life Research» США. Трансфер факторы являются гипоаллергенным продуктом, полученным из молозива коровьего молока. В процессе производства полностью очищены от казеина. Лактоглобулинов и других естественных белковых молекул и содержат цитокиновые фракции, которые идентичны лейкоцитарным цитокинам.

По механизму действия Трансфер Факторы способствуют регулированию интенсивности иммунного ответа Т-супрессоров, контролирующей атопические и аутоиммунные реакции. Антиген-презентирующий компонент ТФ значительно снижает период выработки антител, ускоряет передачу антигенов иммунокомпетентным клеткам.

Известно, что зачастую персистенция хронической инфекции связано с отсутствием адекватной фагоцитирующей возможности макрофагов, что значительно удлиняет период презентации чужеродных антигенов Т-лимфоцитам и последующей выработки антител.

Универсальный механизм действия ТФ, природный характер и отсутствие противопоказаний дает возможность к их применению в педиатрической практике при разной патологии.

«Трансфер Фактор плюс» содержит наряду с концентратом молозива компоненты, которые повышают его биологические свойства.

В его состав входит: трансфер фактор, порошок (концентрат из молозива коров); цинк метионин 20%; кординавты: инозитол гексафосфат; экстракт бобов сои (фитостерола); *cordyceps sinensis*, порошок; пищевые дрожжи (D-бетта глюкан); лимон, порошок корок; грибы; алоэ; экстракт овса; листья оливкового дерева.

Высокие биологические свойства «Трансфер Фактора плюс» явились основанием для включения его в комплекс оздоровительно-реабилитационных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом.

Целью исследований является изучение эффективности применения диетической добавки «Трансфер Фактор плюс» в комплексе иммунореабилитационных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом.

Материалы и методы исследования

Проведенное исследование было открытым. Индивидуально контролируемым.

Под наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 5-14 лет с рецидивирующим бронхитом в периоде ремиссии. Обследованную группу составили дети с РБ, которые имели 3-4 рецидива в году с продолжительностью обострения на протяжении 2-3 недель, что соответствовало клиническим критериям заболевания.

Всем наблюдаемым детям наряду с изучением анамнеза заболевания и жазни, данных клинического осмотра проводился комплекс клинико-функциональных исследований, который включал оценку иммунологического статуса, цитоморфологические изменения индуцированной мокроты, исследование функции внешнего дыхания, изучение микробного спектра и вирусологические исследования носовой слизи.

Состояние иммунной системы обследованных детей оценивалось по данным иммунологических тестов I и II уровней.

Учитывая тот факт, что в периоде ремиссии у детей с РБ получить мокроту для цитологического исследования трудно, нами использовался метод индукции мокроты. Полученную суспензию мокроты отмывали в физиологическом растворе, затем центрифугировали на протяжении 10 мин при 1000 об/мин. Приготовленные мазки красили по методу Романовского–Гимзе и проводили подсчет процентного соотношения клеточных элементов на 100 клеток поля зрения с помощью иммерсионной микроскопии.

Исследование функции внешнего дыхания проводили на спирографе «Micro Quark». При этом нами оценивались общепринятые статистические и функциональные показатели легочной вентиляции.

Всем детям в начале лечения и через 2 месяца наблюдения проводилось изучение микробной обсемененности миндалин и слизистой носа, а также вирусологические исследования при помощи иммунофлюорисцентного метода. Критериями эффективности проводимых иммунореабилитационных мероприятий у детей с РБ были:

- частота рецидивов бронхита
- количество случаев ОРВИ
- динамика показателей цитологического состава индуцированной мокроты
- динамика показателей иммунологического статуса.

Результаты исследований обрабатывались статистически при помощи пакета современных компьютерных программ Microsoft Excel.

С целью изучения эффективности иммунореабилитации все обследованные дети с РБ (60 детей) методом рандомизации были распределены на 2 группы: основную (30детей) и контрольную (30детей).

Всем детям назначался базисный реабилитационный комплекс, который включал диетотерапию, закаливающие мероприятия и кинезотерапию.

Дети основной группы на фоне базисного комплекса получали «Трансфер Фактор плюс» в следующем режиме дозирования: дети от 5 до 7 лет - по 1 капсуле в день, от 7 до 14 лет – по 2 капсулы в день на протяжении 10 дней (1 курс). После 10 дневного перерыва I и II курс по 5 дней с 10 дневным перерывом.

Время мониторингового наблюдения составило 6 месяцев.

В наблюдаемой группе детей преобладали мальчики (705), в возрастном аспекте – дети младшего школьного возраста (62,0%).

Проведенный анализ анамнестических данных обследованных детей установил значительную частоту таких перинатальных факторов риска как: патология беременности матерей и осложнения в родах (68% случаев). Среди аномалий конституции в 70,0% детей с РБ отмечался лимфатико-гипопластический диатез, в 18,0% - неблагоприятный аллергический фон (наличие пищевой и медикаментозной аллергии). Кроме того, все обследованные дети имели высокий инфекционный индекс. Хроническую патологию ЛОР- органов имели 90,0% детей, в структуре которой преобладал хронический тонзиллит и хронический аденоидит.

Особенностью клинического течения обострений у обследованных детей было отсутствие выраженных катаральных явлений и температурной реакции (80,0% детей),

затяжной период обострения ($22,3 \pm 2,1$ дней), нормальные или сниженные показатели лейкоцитов, что свидетельствовало об отсутствии адекватного реагирования иммунной системы на инфицирование.

Клиническими особенностями периода ремиссии РБ было наличие у 20% детей редкого непостоянного кашля в утренние часы, физикальных изменений в виде жесткого дыхания.

Перкуторных изменений (топографических и сравнительных) у обследованных детей не выявлено.

Рентгенологическая картина у данной категории детей в периоде ремиссии характеризовалась отсутствием очаговых изменений, наличием перибронхиальной инфильтрации у 60% детей, расширением и деформацией корней легких у 100% детей.

Проведенными исследованиями установлено, что только 50% детей с РБ в периоде ремиссии имели нормальные показатели функций внешнего дыхания. У остальных детей наблюдалась неполная клинико-функциональная ремиссия. Так, у 30% детей с РБ определялась вентиляционная недостаточность (ВН) по обструктивному типу 1-2 степени, а у 20% - ВН по смешанному типу.

Вирусологическими исследованиями установлено, что 60,0% больных детей с РБ в периоде ремиссии имели инфицированность респираторными вирусами (преимущественно адено, RS-вирус, вирус парагриппа).

При бактериологическом исследовании слизи с миндалин и полости носа у 84,0% детей определялись ассоциации патологических возбудителей (преимущественно *St.aureus* в комбинации с условно патогенной микрофлорой).

Иммунологический статус детей с РБ в стадии ремиссии не отличался от данных, описанных в литературе, и характеризовался снижением количества СД3+ и СД4+, дисиммуноглобулинемией за счет повышения уровня Ig G и снижения Ig A и M, снижением показателей НСТ-теста (таблица 1).

Это объясняется тем, что рецидивы бронхитов способствуют иммунологической депрессии, которая усиливается с каждым повторным эпизодом бронхита и приводит к развитию вторичной иммунологической недостаточности, которая является фоном для повторных респираторных инфекций.

Цитоморфологическими исследованиями установлено, что среди клеточных элементов индуцированной мокроты (ИМ), у обследованных детей преобладали нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, количество которых коррелировало с фазой заболеваний ($r=0,7$) частотой ($r=0,5$) и тяжестью рецидивов ($r=0,8$), количеством иммунокомпетентных клеток: СД3+ $r=0,6$, СД4+ ($r=0,7$). При этом у 65,0% детей в ИМ

определялось снижение количества макрофагов, дистрофически измененных клеток реснитчатого эпителия за счет жировой дистрофии и наличие очагово расположенной мелкой бактериальной флоры, что свидетельствовало о сохранении воспалительных изменений, снижение местной защиты слизистой оболочки дыхательных путей и неполной морфологической реконвалесценции.

Установленные клинико- параклинические особенности периода ремиссии у детей с РБ обосновали необходимость проведения иммунореабилитационных мероприятий с включением иммунокорректирующей терапии.

Результаты мониторингового наблюдения за обследованными детьми с РБ на протяжении 6 месяцев свидетельствовали, что включение диетической добавки «Трансфер Фактор плюс» в комплекс иммунореабилитационных мероприятий положительно влияло на клиническое течение заболевания.

Так, стойкая клинико-лабораторная ремиссия у детей с РБ достигнута у 94,0% детей основной группы и у 60,0% больных контрольной группы. У 90,0% детей основной группы не отмечались рецидивы бронхита в то время, как у 70,0% детей контрольной группы, регистрировались 1-2 кратные рецидивы бронхита.

Улучшению клинического течения РБ у детей основной группы соответствовала положительная динамика показателей клеточного состава индуцированной мокроты. Об этом свидетельствовало увеличение процентного количества эпителиальных клеток, количества макрофагов, снижение нейтрофилов и лимфоцитов, дистрофически измененных клеток ресничного эпителия. У детей контрольной группы регистрировались стойкие цитоморфологические изменения.

Положительная динамика показателей клеточного состава индуцированной мокроты связана с тем, что «Трансфер Фактор плюс» улучшает местный иммунитет, в частности, способствует повышению макрофагальных реакций.

Следует отметить, что у 2/3 детей основной группы и 1/3 детей контрольной группы наблюдалось уменьшение микробной обсемененности слизистой оболочки носа и миндалин и отсутствие инфицированности респираторными вирусами.

Соответственно улучшению клинического течения РБ у обследованных детей основной группы отмечалась положительная динамика в иммунологическом статусе (таблица 1).

Таблица 1

Динамика иммунологических показателей у детей с РБ под влиянием лечения

Показатели, %	Здоровые дети (n=20)	I группа (n=30)		II группа (n=20)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+	64,0 ± 2,5	55,3 ± 1,7 [°]	63,8 ± 1,8*	54,9 ± 1,5 [°]	55,8 ± 3,0 [°]
CD4+	38,4 ± 0,7	34,2 ± 0,9 [°]	37,1 ± 0,8*	34,8 ± 1,0	35,3 ± 0,9 [°]
CD8+	18,3 ± 0,9	20,1 ± 1,5	19,4 ± 1,1	17,9 ± 0,8	17,6 ± 1,3
CD4+/ CD8+	2,21 ± 0,11	1,7 ± 0,1 [°]	2,07 ± 0,1 ^{°*}	1,7 ± 0,12 [°]	1,8 ± 0,1
CD19+	4,3 ± 0,8	6,7 ± 0,8 [°]	4,5 ± 0,4*	6,5 ± 0,8 [°]	6,6 ± 3,07*
Ig G, г/л	10,9 ± 0,3	12,2 ± 0,5 [°]	10,6 ± 0,4*	11,9 ± 0,8 [°]	12,3 ± 0,7*
Ig M, г/л	2,1 ± 0,2	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,3
Ig A, г/л	2,1 ± 0,3	1,8 ± 0,1	2,3 ± 0,2*	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,2
ЦИК, у.о.	50,0 ± 2,1	52,8 ± 3,0 [°]	51,0 ± 3,2	59,2 ± 2,9*	56,6 ± 1,6
НСТ	13,7 ± 0,7	15,2 ± 1,4	22,6 ± 3,0 ^{°*}	14,9 ± 2,3	21,6 ± 2,8 ^{°*}
ФЧ	72,8 ± 2,1	64,2 ± 1,3*	74,2 ± 1,6*	60,2 ± 2,3*	59,6 ± 5,9*
Примечания:					
1. [°] - различие между показателями в группах до и после лечения по сравнению со здоровыми детьми достоверная (p<0,05)					
* - различие между показателями в группах до и после лечения достоверная (p<0,05)					

В соответствии с полученными результатами иммунологических исследований у детей основной группы достоверно увеличилось количество CD3+ и CD4+ клеток, нормализовался уровень CD19+, иммунорегуляторный индекс, а также отмечена тенденция к нормализации иммуноглобулинов основных классов. У детей контрольной группы не определены статистически достоверные различия в динамике

иммунологических показателей, кроме уровня НСТ-теста. Это свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте диетической добавки «Трансфер Фактор плюс».

Проведенные на протяжении 6 месяцев мониторинговые наблюдения у обследованных детей показали, что у больных основной группы на 51% было меньше ОРЗ, чем в контрольной группе.

Таким образом, нами установлена эффективность применения «Трансфер Фактора плюс» в комплексе иммунореабилитационных мероприятий у детей с РБ. Отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных действий.

Выводы:

1. Применение «Трансфер Фактора плюс» в комплексе иммунореабилитационных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом положительно влияет на клиническое течение основного заболевания, уменьшает частоту случаев ОРЗ.
2. Терапевтический эффект «Трансфер Фактора плюс» у детей с рецидивирующим бронхитом связан с его иммуномодулирующими свойствами, в частности с влиянием на клеточное звено иммунитета (увеличение количества CD3+ , CD4+ клеток, нормализация CD19+ клеток и иммунорегуляторного индекса), а также макрофагальные реакции слизистой дыхательных путей (по данным цитоморфологического исследования индуцированной мокроты).
3. «Трансфер Фактор плюс» может широко использоваться в комплексе иммунореабилитационных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом и рассматриваться как средство вторичной профилактики при респираторной патологии.