

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ и СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСФЕР ФАКТОРОВ**

Методическое письмо

2004 г.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ и СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Департамента развития
медицинской помощи и курортного дела

_____ Р. А. Хальфин

30.07.04 2004 г. №14/231

ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСФЕР ФАКТОРОВ

Методическое письмо

Москва, 2004 г.

В методическом письме представлены результаты клинических испытаний, проведенных в различных клиниках России, по изучению эффективности применения комплексного продукта, полученного из молозива, **Трансфер Фактора (Трансфер Фактора Плюс)**, при различных патологических состояниях, а также влияния клеточных медиаторов, содержащихся в **Трансфер Факторе**, на различные звенья иммунной системы, а также предложены способы их применения в медицинской практике.

Методическое письмо рассмотрено на заседании Центрального Координационно-методического Совета Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 05.11.2003 г.) и одобрено для утверждения в Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Авторский коллектив:

Академик РАМН, заслуженный деятель наук РФ А. А. Воробьев,
проф., д-р. мед. наук Ю. В. Тельных, Е. О. Халтурина - Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова МЗ РФ;

Проф., д-р. мед. наук М. В. Киселевский – Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН;

Д-р. мед. наук Н. В. Карбышева, проф., к.м.н. В. М. Гранитов, доц., к.м.н. А. С. Хабаров, Д.В. Киприянов, Н. Ю. Рау – Алтайский государственный медицинский университет, городская больница № 5 г. Барнаул;

К.м.н. Л. В. Султанов, Е. Ю. Кожевникова, С. И. Белых - Алтайский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД;

Проф., д-р. хим. наук В. А. Дадали, проф., д-р. мед. наук А. В. Рак, Е. С. Столпник,
к.б.н. Г.А. Баслович, к.м.н. Л. Б. Гайковая – Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова;

Д-р. мед. наук Э. Оганова, д-р. хим. К. МакКосланд – "4 Life Research", США

Д-р. мед. наук, доц. Г. М. Летифов – Ростовский государственный медицинский университет.

Рецензенты:

Директор ГУ НИИ питания РАМН, академик РАМН **В. А. Тутельян**

Проф., д-р. мед. наук **А. В. Караулов**, кафедра клинической иммунологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова МЗ РФ

СОДЕРЖАНИЕ

1. Предисловие	стр.6
2. Современные представления о механизмах развития иммунного ответа и принципах восстановления нарушенных функций иммунокомпетентных клеток	стр.8
3. Трансфер факторы из молозива – новое поколение иммуномодулирующих средств	стр.13
4. Опыт применения Трансфер Факторов при различных заболеваниях	стр.17
5. Рекомендуемые дозы и способ применения Трансфер Факторов	стр.28
6. Заключение	стр. 31
7. Список литературы.	стр. 33

1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Успехи цивилизации, научно-технический прогресс, достижения медицины, к сожалению, не привели к снижению инфекционных и неинфекционных болезней среди населения планеты. Напротив, растет число онкологических, сердечно-сосудистых, респираторных, эндокринных заболеваний, нервно-психических расстройств. Появилась группа новых, так называемых эмерджентных инфекций, в том числе СПИД, парентеральные гепатиты и другие. Одной из причин такого положения является снижение коллективной резистентности населения планеты в результате глобального неблагоприятного воздействия на организм человека социальных (недостаточное и неполноценное питание), экологических (загрязнение атмосферы и окружающей среды техногенными факторами), медицинских (неоправданное применение некоторых лекарственных средств, наркотиков, алкоголя, стресс и др.) факторов. Все эти причины отрицательно влияют на иммунную систему, вызывают иммунодефициты.

Одним из основных способов поддержания нормального функционирования иммунной системы и восстановления иммунитета при иммунодефицитных состояниях является применение иммуномодуляторов. К иммуномодуляторам относятся природные и синтетические вещества, способные оказывать стимулирующее или угнетающее действие на иммунную систему.

В медицине используется множество иммуномодуляторов, однако, они неравноценны по своей эффективности и по ряду других свойств, определяющих их безвредность, удобство применения, экономичность и прочее (А. А. Воробьев, Вестник РАМН, 2002, №4).

Наиболее приемлемыми и адекватными для организма человека - природные, естественные, так называемые, эндогенные иммуномодуляторы, основу которых составляют

вещества, принимающие участие в регуляции иммунных процессов в организме человека и животных.

К таким иммуномодуляторам относится препарат **Трансфер Фактор™**, представляющий собою концентрат природных пептидов - *трансфер факторов*, получаемых из молозива коров. Основной функцией этих пептидов в организме является обеспечение иммунной защиты от микробов (бактерий, вирусов, грибов, простейших), раковых клеток и других антигенных веществ, способных привести к нарушению жизненно-важных процессов в организме.

Трансфер Факторы уже многие годы успешно используются для лечения и профилактики бактериальных, вирусных, грибковых инфекций, паразитарных болезней, злокачественных опухолей, аутоиммунных, аллергических и эндокринных расстройств; первичных и вторичных иммунодефицитов; при болезнях, сопровождающихся нарушениями функций иммунной системы.

Препараты Трансфер Фактор™ и Трансфер Фактор Плюс™ широко изучены также в российских клиниках и научно-исследовательских учреждениях, что дало основание обобщить клинические результаты в виде методического письма.

Методическое письмо призвано познакомить широкий круг врачей, студентов медицинских вузов, клинических ординаторов, аспирантов с современными данными о механизмах реагирования иммунной системы на экзогенные факторы вирусной, бактериальной природы и т.д., характеристикой препаратов из линии Трансфер Факторов, с результатами исследований, проведенных по оценке их эффективности при различных патологических состояниях.

Академик РАМН,
засл. деятель наук РФ А. Н. Воробьев

2. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА, ПРИНЦИПАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

Последние десятилетия минувшего века и начало XXI – века характеризуются значительным ростом частоты инфекционных заболеваний, связанных как с болезнетворными микроорганизмами, так и с повышением агрессивности условно-патогенной микрофлоры.

Актуальность проблемы профилактики инфекционных заболеваний приобрела особую остроту как в связи с появлением и распространением неизвестных ранее заболеваний (СПИД, вирусные гепатиты и др.), так и из-за отсутствия действенной системы специфической профилактики ряда давно известных и, казалось бы, хорошо охарактеризованных инфекций (острые респираторные заболевания, острые кишечные инфекции и др.).

Высокая частота многих вирусных, бактериальных инфекций связана не только с выработкой устойчивости микроорганизмов к лекарственным веществам, но и с нарушением защитных механизмов макроорганизма вследствие множественных внешних и внутренних факторов риска, врожденных или приобретенных иммунодефицитных состояний.

Несмотря на значительные успехи в области специфической профилактики, антибактериальной терапии инфекционных заболеваний, проблема остается трудно решаемой из-за изменчивости и приспособляемости патогенных микроорганизмов к современным методам лечения, словно идет непрекращающееся соревнование между болезнетворными микроорганизмами и человеческими возможностями в борьбе за выживание в экосистеме.

В этой ситуации возможной альтернативой вакцинации и антибактериальной, антивирусной терапии может быть применение иммуномодулирующих препаратов, повышающих неспецифическую устойчивость организма к инфекции и регулирующих функционирование системы иммунитета. Иммуномодуляторы могут оказаться весьма ценными для усиления специфической иммунопрофилактики, экстренной стимуляции защитных сил организма в эпидемически опасной ситуации, при встрече с неизвестным возбудителем и в других случаях повышенного риска возникновения инфекций или безуспешности традиционных средств лечения.

При определении характера взаимоотношений между чужеродным агентом и хозяином и формировании полноценного специфического защитного иммунитета важная роль отводится иммуногенности антигенов [35, 48].

Начальной фазой иммунного ответа является фагоцитоз микроорганизмов с последующим внутриклеточным перевариванием.

Основными фагоцитирующими клетками являются полиморфноядерные нейтрофилы и макрофаги. Целый каскад ферментативных реакций способствуют активации неспецифических факторов гуморального звена иммунитета – **компонентов комплемента**, которые увеличивают проницаемость капилляров, хемотаксис поли-морфноядерных лейкоцитов и приводят к поглощению микроорганизмов фагоцитами. Затем в действие вступают многочисленные внутриклеточные кислородозависимые и кислородонезависимые бактерицидные механизмы.

Приток полиморфноядерных лейкоцитов и увеличение проницаемости сосудов вызывают мощную антимикробную **острую воспалительную реакцию**.

Уничтожение микроорганизмов, которые не запускают альтернативный путь активации комплемента, либо предотвращают активацию фагоцитирующих клеток, осуществляется с помощью специфических антител. Антитело образует комплекс с антигеном и активирует комплемент по классическому пути с последующим усилением фагоцитоза.

Антитела образуются плазматическими клетками, предшественниками которых служат В-лимфоциты, каждый из которых запрограммирован на синтез антител определенной специфичности, состоящие из Jg A, Jg M, Jg G, Jg E, Jg D.

Другая популяция лимфоцитов представлена Т-лимфоцитами, которые осуществляют контроль за внутриклеточными инфекциями. Как и В-лимфоциты, каждый Т-лимфоцит имеет специфический рецептор, который распознает антиген. В дальнейшем идет дифференциация Т-клеток на субпопуляции – с образованием Т-хелперов (Тх), принимающих участие в формировании цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-супрессоров (Тс), контролирующих силу иммунного ответа и нормальных киллеров (НК).

Яркой иллюстрацией воздействия антигенов с высоковыраженной иммуногенностью может быть схема двухэтапного развития специфического иммунного ответа, достаточно обоснованная с экспериментальной и клинической точек зрения [49].

Согласно данной концепции, активация макрофагов, фагоцитоз микробов (вирусов) и презентация ими наиболее иммуногенных антигенов Т-лимфоцитам с последующей их дифференциацией осуществляются опосредованным влиянием клеточных медиаторов (цитокинов). Причем, установлено, что в первой фазе иммунного ответа макрофаг активируется как за счет собственных цитокинов (ИЛ-1), так и цитокинами выделяемых Т_{H0} лимфоцитами (макрофаг активизирующий фактор, ИЛ –2,4, ИНФ - альфа, ИНФ – гамма).

Считается, что именно этот комплекс цитокинов является индуктором выраженности антигенов 2 класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) на мембранах антигенпрезентирующих клеток [49, 51, 56]. Соединяясь с клеточными антигенами, макрофаги и другие антигенпрезентирующие клетки представляют их Т-нулевым лимфоцитам для запуска специфической фазы иммунного ответа.

Следует отметить, что продукция и активация посредников клеточных реакций (цитокинов) в физиологических условиях происходят синхронно. При этом цитокины действуют как единый гармоничный комплекс. Воздействие на любое звено системы неизбежно сказывается на функции различных ее звеньев [50].

Собственно на этом и основана современная теория сетевой регуляции иммунной системы [24, 50], суть которой заключается в том, что каждый единичный элемент цитокиновой регуляции иммунной системы функционально связан со многими другими элементами.

Таким образом, вся цитокиновая система представляет **сетевую структуру**, в которой постоянно происходит кооперация. Поэтому основу патологических проявлений при многих болезнях составляет дисбаланс в функции цитокиновой сети [41]. От баланса клеточных медиаторов зависит как тип иммунного реагирования, так и процессы пролиферации и дифференцировки клеток в кроветворной и иммунной системе.

В настоящее время Р. М. Хаитовым, Б. В. Пинегиным [49] представлена схема поэтапного развития специфического иммунного ответа на воздействие высокоиммуногенного антигена бактериального, вирусного генеза. В соответствии с представленной схемой инфекционные агенты первоначально активируют неспецифические доиммунные механизмы резистентности, которые включают:

- факторы естественной резистентности, наиболее активно работающие в течение первых 4-х часов;
- факторы раннего индуцибельного ответа, продолжительность которого около 96 часов.

На всех этапах развития иммунного ответа, с учетом современных данных, определены взаимосвязь и роль популяций, субпопуляций лимфоцитов, цитокинов, подробно освещены механизмы взаимодействия всех факторов неспецифического моноцитарно-макрофагального звена, подчеркнута значимость выраженности АГ ГКГ 1 и 2 классов для развития специфической фазы иммунного ответа.

Воздействие антигенов, характеризующихся слабовыраженной иммуногенностью, резко отличается от антигенов с выраженными иммуногенными свойствами. У них отсутствует способность реагировать с антигенпрезентирующими клетками, вызывать активацию макрофагального звена иммунной системы с продукцией цитокинов первой фазы и увеличивать количество АГ ГКГ 2 класса [1, 2].

При хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызываемых условно-патогенной флорой, не происходит активации моноцитарно-макрофагальной фазы и, следовательно, не происходит презентации комплекса (антиген плюс детерминанта ГКГ 2 класса) Th0-лимфоцитам с последующим развитием специфической фазы иммунного ответа.

Выработка адекватного и устойчивого иммунитета на специфическую иммунопрофилактику у детей и взрослых зависит не только от иммуногенных свойств, вводимых антигенов, но и силы, а также направленности ответной реакции организма. Слабый иммунный ответ, частые atopические реакции не позволяют создать высокую индивидуальную и коллективную резистентность к инфекции.

Преимущественная выработка и активация тех или иных клеточных медиаторов может быть маркером патологического состояния. Так, у детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, протекающими с частыми обострениями и плохо поддающимися традиционной терапии, выявлена направленность выработки клеточных медиаторов в сторону увеличения провоспалительных цитокинов [47]. Вероятно, длительное функционирование иммунной системы в условиях хронической рецидивирующей инфекции способствует перестройке баланса цитокинов на новом качественном и количественном уровне с постоянной потребностью экспрессии цитокинов, поддерживающих воспалительный процесс. В этих условиях назначение иммуномодулирующей терапии может способствовать стимуляции, в первую очередь, – выработку провоспалительных цитокинов с активацией вялотекущего процесса. На этом принципе основан известный подход к лечению вялотекущих персистирующих инфекций, направленный на их провокацию, с последующей эффективной комплексной терапией.

В настоящее время имеются убедительные клинические и экспериментальные данные, полученные при использовании некоторых иммуномодуляторов, стимулирующий эффект которых выражается в активации моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы [15, 3]. К ним, в частности, относятся достаточно известные по механизмам воздействия препараты: нуклеинат натрия, миелопид, ликолипид, полиоксидоний, эхинацея и др. [14, 17, 23,].

Основным направлением активной неспецифической иммунотерапии является применение индукторов интерферона (ИНФ) - амиксин, циклоферон, неовир, стимуляторов макрофагов, В - и Т-лимфоцитов (препараты тимуса, пирогенал, продигозан и др.), естественных и рекомбинантных ИНФ, обладающих противовирусным и иммуномодулирующим действием, а также интерлейкинов и других цитокинов. У некоторых больных на фоне ИНФ-терапии наблюдаются побочные явления и ИНФ являются индуктором аутоиммунных процессов.

Таким образом, даже широко популярные в настоящее время такие препараты, как ИНФ, не являются панацеей, тем более что при некоторых вирусных инфекциях их эффективность не превышает 30–50%. Все это побуждает искать другие средства, действующие на реактивность макроорганизма.

Известно, что цитокины, регулирующие функцию и других антигенпрезентирующих клеток, значительно снижает период выработки специфических антител, ускоряя представление антигенов иммунокомпетентным клеткам.

Хроническое воспаление — состояние неустойчивого равновесия между клинически слабо выраженными, длительно текущими воспалительными процессами и ответом на них

иммунокомпетентных клеток. Срыв этого равновесия может быть индуцирован присоединением дополнительной инфекции или иммуносупрессивными факторами, подавляющими эффекторные функции иммунной системы. Каждое обострение хронического воспалительного процесса активирует иммунную систему и восстанавливает равновесие уже на другом, обычно более низком уровне защиты.

Иммунорегулирующую терапию целесообразно проводить и в период ремиссии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Это может быть трехэтапная схема:

- 1 период — интенсивной иммуностимуляции (20 – 30 дней)
- 2 период — поддерживающей терапии
- 3 период — иммунореабилитации.

Иммунореабилитационные мероприятия составляют основную потребность современной экологии человека. На этом этапе выбор, прежде всего за природными иммуномодуляторами: фитосредствами, адаптогенами, факторами переноса (*трансфер факторами*), лечебным воздействием климатических курортов и т. д.

3. ТРАНСФЕР ФАКТОРЫ ИЗ МОЛОЗИВА– НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

Открытие в 1949 году Н. S Lawtence *трансфер факторов* ознаменовало начало новой эры в развитии иммунологии [32, 33, 54]. Было установлено, что иммунитет от одного человека может передаваться другому при введении ему экстракта лейкоцитов, содержащего молекулы, которые и получили название *трансфер факторы*. Удивительные возможности трансфер факторов, сигнальных иммуноактивных молекул, поистине способны произвести революцию в медицине.

По сведениям СН Kirkpatrick. и соавт. [46], *трансфер факторы* представляют собой пептид, состоящий из 44 аминокислот. В отличие от антител, которые имеют большую молекулярную массу, молекулы *трансфер факторов* имеют достаточно малый размер и представляют собой фракцию молекулярного веса от 3500 до 10 000 дальтонов. По данным некоторых авторов эти границы сужены между 3500 и 5000 дальтонов.

Позднее ученые обнаружили, что *трансфер факторы* не являются видоспецифическими и обладают универсальной эффективностью, независимо от биологического вида донора и реципиента. Следовательно, они могут с успехом использоваться у различных млекопитающих, то есть они могут передавать иммунитет людям даже в том случае, если их источником является другой вид млекопитающего.

Имеющиеся литературные данные позволяют отметить, что *трансфер факторы* оказывает многоплановое воздействие на иммунную систему, регулируя функцию клеток: Т - супрессоров, Т – киллеров и макрофагов [31].

Трансфер Фактор™ (ТФ) компании "4Life Research", США, является гипоаллергенным продуктом, так как полностью очищен от казеина, лактоглобулинов и других крупных белковых молекул и оставлены цитокиновые фракции, идентичные лейкоцитарным цитокинам.

Как отмечает академик РАМН А. А. Воробьев, достоинством **ТФ** перед другими иммуномодуляторами, в том, что он обладает широким спектром действия, абсолютно безопасен и безвреден, применяется перорально, не имеет противопоказаний к применению, не вызывает побочных действий, одинаково эффективен для взрослых и детей.

Являясь универсальным иммунокорректором, **ТФ** индуцирует или ослабляет, или нормализует иммунный ответ. В зависимости от вида нарушений он стимулирует сниженный иммунитет или же нормализует чрезмерно затянувшиеся иммунные реакции, предотвращая наступление патологических процессов. Это происходит в связи с тем, что **ТФ** имеет три основные фракции, названные в соответствии с их основным действием на иммунную систему: **индукторы, антиген – специфические трансфер факторы и супрессоры**. **Индукторы** обеспечивают общую готовность иммунной системы к отражению чужой агрессии, **антиген-специфичные** трансфер факторы представляют собой набор определенных антигенов и цитокинов, с помощью которых иммунная система может заранее научиться распознавать многие микроорганизмы и антигены. И, наконец, **супрессоры** не позволяют иммунной системе сосредотачивать всю свою мощь на уже

побежденной инфекции, игнорируя при этом другие угрозы. Кроме того, супрессоры регулируют интенсивность иммунного ответа и тем самым предотвращают аутоиммунные реакции.

Цитокины, входящие в его состав, регулируют функцию клеток-супрессоров, адекватную иммунную реакцию и степень активации патологического процесса, т. е. **реакция организма может быть предсказуемой и управляемой**.

Отмечено, что антиген–презентирующий компонент **ТФ** значительно снижает период выработки антител, ускоряя представление антигенов иммунокомпетентным клеткам.

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

Универсальный механизм действия *трансфер факторов*, природный характер и отсутствие противопоказаний расширяют показания по их применению при различной патологии. Вероятно, антиген специфический компонент **ТФ** влияет, прежде всего, на активность макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов, способствуя распознаванию иммунной системой отдельных микроорганизмов и антигенов, значительно ускоряет выработку специфических антител, так как исключаются этапы распознавания антигенов, их презентации антител-продуцирующим клеткам, а сразу приводит к синтезу антител на готовой "матрице" антиген-специфического фактора.

Не менее важным аспектом влияния этого компонента **ТФ** является неспецифическая активация макрофагальных реакций, способствующая завершению фагоцитозу, распознаванию любых антигенов макрофагами и их презентации другим иммунокомпетентным клеткам.

В частности, такой процесс постоянно осуществляется в кишечнике макрофагами, находящимися в пейеровых бляшках. Таким путем поддерживается постоянный уровень естественных защитных антител и интенсивность выработки специфических антител против отдельных патогенных микроорганизмов, поступающих через желудочно-кишечный тракт.

Природой запрограммирована защита ребенка **самым эффективным способом и в очень короткий период времени** путем передачи от матери к потомству *трансфер факторов*. Информационные клеточные медиаторы, готовые антитела лактоглобулина, полученные новорожденным в первые часы и дни жизни с молозивом, защищают его не только в порядке скорой помощи при встрече с инфекционными патогенами, но и "обучают" кишечные макрофаги, лимфоциты пейеровых бляшек быстро распознавать чужеродных антигенов и своевременно запускать иммунные механизмы защиты.

Об интересе научной общественности к *трансфер факторам* свидетельствует тот факт, что со времени их открытия было вложено более 40 млн. дол. на научные разработки по *трансфер факторам*, опубликовано более 3000 научных материалов на эту тему и проведено XI Международных симпозиумов. Несмотря на это, изучение некоторых аспектов строения и механизмов действия *трансфер факторов* продолжает оставаться актуальным для заинтересованных ученых всего мира [46].

Трудно в настоящее время найти патологию, в развитии которой не участвовала бы в той или иной степени иммунная система. Эффективность лечения многих инфекционных, аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний зачастую зависит от своевременной иммунокорректирующей терапии. При этом немаловажными являются индивидуальные особенности реагирования иммунной системы на повреждающие факторы и фон, на котором возникает и течет патологический процесс.

Следует отметить, что за более чем полувековое изучение *трансфер факторов* со времени их открытия они прочно завоевали позиции в медицине как одно из эффективных средств повышения резистентности организма к различным повреждающим факторам. Их иммунокорректирующий эффект был хорошо изучен и продемонстрирован при многих инфекционных и соматических болезнях учеными разных стран. Широкий спектр клинических эффектов *трансфер факторов*, продемонстрированных на 11-ом Международном симпозиуме по *трансфер факторам*, позволяет рекомендовать их использование больным всех возрастов — от самых маленьких детей до пожилых пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии. При этом была неоднократно доказана эффективность препаратов трансфер факторов, назначаемых перорально.

Можно предположить, что эффективность **ТФ** повышается в сочетании с другими иммуномодулирующими и адаптогенными препаратами. Предварительное применение **ТФ** с последующим включением в комплексное лечение других адаптогенов (иммунал, тактивин, тимоген, миелопид и др.) позволит целенаправленно влиять на иммунную систему.

Так, о высокой эффективности препаратов американской компании "4Life Research" **Трансфер Фактор (ТФ)** и **Трансфер Фактор Плюс (ТФ+)** на нормальные Т - киллеры (НК) свидетельствуют сравнительные данные, полученные при лабораторных испытаниях.

Было установлено, что **ТФ** значительно активнее, чем широко известные иммуномодуляторы, так как **ТФ** усиливал активность НК на 103%, а **ТФ+**, отличающийся добавлением адаптогенов, на 243% [32, 46].

Исследования, проведенные Киселевским М.В., Халтуриной Е.О.[25] в Российском онкологическом научном центре, показали, что в лабораторных условиях **ТФ** и **ТФ+** обладают стимулирующим действием на противоопухолевую и цитотоксическую активность мононуклеарных клеток крови здоровых доноров, при этом наибольший эффект наблюдается через 48 часов инкубации мононуклеаров с различными концентрациями тестируемых веществ. Оптимальным уровнем воздействующих концентраций был от 0,1 до 0,0001 мг/мл. Причем наибольшим стимулирующим действием обладали **ТФ+** и смесь **ТФ**, полученного из молозива и яичных белков, в соотношении 70 : 30 и 50 : 50, инкубация с которыми привела к увеличению цитотоксичности мононуклеарных клеток в среднем с 18% до 80-99% и практически приравнялся к цитотоксическому действию интерлейкина-2.

Трансфер Фактор™ (Transfer Factor) препарат компании "4Life Research", представляющий собой фирменный концентрат *трансфер факторов* (Transfer Factor XF™), выделенный из коровьего молозива в результате использования эксклюзивного и запатентованного процесса.

Фармацевтическая форма: желатиновая капсула, в состав которой входит:

Трансфер Фактор, порошок (концентрат из молозива коров), и малтодекстрин.

Трансфер Фактор Плюс™ (Transfer Factor Plus) - представляет собой фирменный, разработанный учеными компании 4Life препарат, в состав которого входят:

Трансфер Фактор, порошок (концентрат из молозиво коров)

Цинк монометионин 20% (3,3 мг цинка)

Фирменная смесь Кордиванты™:

Инозитол гексафосфат

Экстракт бобов сои (Фитостеролы)

Cordyceps sinensis, порошок

Пищевые дрожжи (D- Бетта - глюкан), экстракт

Лимон, порошок корок

Гриб *Agaricus blazeii*, экстракт

Алое, порошок из геля (содержимое листа Aloe Vera)

Экстракт овса *Avena sativa* (Бетта-глюкан)

Листья оливкового дерева (*Olea europaea*), порошок экстракта.

Гриб Maitake (*Grifolea frondosa*), порошок экстракта

Гриб Shaitake (*Lentinus edodes*), порошок экстракта

4. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСФЕР ФАКТОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

При существующем разнообразии средств, оказывающих стимулирующее или угнетающее действие на иммунную систему, нашей целью явилось научное обоснование использования препаратов из линии Трансфер Факторов у больных с различной патологией, требующей иммунокоррекции.

За период с 2000 по 2003 г.г. в различных клиниках России проведены исследования, показавшие высокую клинико-иммунологическую эффективность использования препаратов **ТФ** и **ТФ+** фирмы "4Life Research", США при лечении больных различными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, герпес, урогенитальный хламидиоз), при тяжелых бактериальных инфекциях (остеомиелит), при глистных инвазиях (описторхоз), а также при злокачественных

опухолях (рак желудка), дерматозах (псориаз, атопический дерматит) и язвенной болезни 12-перстной кишки

Результаты проведенных исследований, как составляющие настоящих рекомендаций, позволили оценить эффективность и безопасность препаратов из линии **Трансфер Факторов**™, возможные сроки и дозы назначения, тенденции его применения не только при рассматриваемых заболеваниях, но и определить роль и место в комплексной терапии различных патологических состояний.

Эффективность применения ТФ при вирусных гепатитах.

В патогенезе парентеральных гепатитов (вирусные гепатиты В и С), в течении и исходах заболевания ведущая роль отводится иммунным механизмам [42, 43]. Несмотря на значительный опыт лечения вирусных гепатитов, прежде всего хронических, до настоящего времени дискутируется ряд вопросов — оптимального режима, доз и продолжительности терапии интерферонами, считающимися препаратами выбора. Важность решения этих вопросов определяется и стоимостью лечения одного больного, которое, в частности, с хронической формой гепатита С, обходится бюджету свыше 10-15 тыс. долларов США. Кроме того, назначение противовирусной терапии имеет перечень показаний, введение интерферонов порой чрезвычайно тяжело переносится больными, сам макроорганизм отвечает на рекомбинантные интерфероны продукцией антител. Поэтому вполне объясним дальнейший поиск средств терапии больных вирусными гепатитами, имеющих патогенетически обоснованную направленность действия.

Первые результаты, полученные у взрослых больных, в лечение которых были включены **ТФ**, свидетельствуют о высокой эффективности использования клеточных цитокинов при этой патологии [9].

Наряду с нормализацией биохимических показателей и снижением вирусной нагрузки (у 62 % больных) все пациенты отмечали значительное улучшение самочувствия, повышение работоспособности, исчезновения повышенной утомляемости и дискомфорта в правом подреберье.

Дальнейшие исследования, проведенные этой же группой авторов [19, 21] у больных с острыми и хроническими формами вирусных гепатитов В и С, позволили получить сравнимые данные с группой больных, получивших традиционную интерферонотерапию. Наблюдения над больными продолжались в течение 6 мес. после проведения лечения.

Лечение **ТФ** проводилось у 50 больных хроническим вирусным гепатитом В и С и у 15 больных острым вирусным гепатитом В. Препарат **ТФ** назначался по 1 капсуле 3 раза в день в течение 14 дней.

24 больным острым гепатитом В и 34 пациентам хроническим гепатитом С назначался **ТФ+** по 1 капсуле 3 раза в день в течение 14 дней.

В группах сравнения 15 больных ХВГС по показаниям получали противовирусную ИФН-терапию реафероном по 3000000 МЕ в/м 3 раза в неделю, остальным проводилась базисная терапия, направленная на улучшение желчеотделения (холосас или хофитол), метаболизма в печени (рибоксин per os).

Отмечался абсолютно одинаковый иммунокорректирующий эффект в группах больных получивших **ТФ** в течение 2-х недель и интерферонотерапию в течение 3-х месяцев. Однако была выявлена клинически более ранняя положительная динамика симптомов у больных, получивших **ТФ**. При этом отмечена лучшая его переносимость и отсутствие побочных действий, как при интерферонотерапии в виде лихорадки, болей в суставах, астенизации.

Интересно отметить, что частота вирусологической ремиссии в сравниваемых группах, получивших реаферон и **ТФ**, была практически одинаковой и достигла 65%. Вместе с тем, уровень продукции гамма-интерферонов достоверно был выше у больных, леченных **ТФ**.

Эффективность **ТФ** и **ТФ+** в лечении хронических вирусных гепатитов В и С может явиться основой для рассмотрения возможности применения Трансфер Фактора в качестве альтернативы рекомбинантным интерферонам или, как дополнение к терапии вирусных гепатитов.

Эти данные обосновывают необходимость дальнейших исследований по эффективности применения **ТФ** у различных контингентов больных, с разработкой научно обоснованных

оптимальных схем комплексного лечения, минимальных фармакологически эффективных и экономичных среднесуточных и курсовых доз.

Применение ТФ при хламидийной инфекции.

В последние годы хламидийная инфекция приобрела особую актуальность, являясь серьезной проблемой здравоохранения. Большинство сообщений отечественной и зарубежной литературы отведено урогенитальному хламидиозу. Весьма актуальной остается проблема терапии хламидиозов [40, 52]. Применение современных антибиотиков сформировало проблему «побочных эффектов», среди которых дисбактериозы, токсическое поражение печени, вторичные иммунодефициты. При разработке лечебных мероприятий необходимо учитывать цикл развития хламидий, возможность образования ими L-форм, персистенции в организме, что обуславливает, наряду с выбором антибактериальных средств, поиск эффективной иммунокоррекции [6].

Представляют интерес результаты применения продуктов ТФ и ТФ+ в лечении урогенитального хламидиоза у взрослых больных [22, 26].

Группа мужчин (24 пациента) с урогенитальным хламидиозом получила антибактериальную терапию по традиционным рекомендуемым схемам в течение месяца (антибиотики кларитромицин, доксициклин и офлоксацин, последовательно по 10 дней).

Вторая группа (26 больных) получила всего 1 курс кларитромицина и ТФ+ по 1 капсуле 3 раза в день в течение 10 дней. Такую же схему лечения использовали в третьей группе больных (23 чел.) с использованием ТФ в чистом виде. Контрольные исследования мазка из уретры и секрета простаты методом ПЦР через два месяца после окончания лечения показало 100% исчезновение хламидий во всех трех группах. Однако в группе больных, получивших традиционное антибактериальное лечение, у 72% больных появились жалобы на дискомфорт в подложечной области, у каждого третьего (32%) тошнота, имелись случаи рвоты (12%) и расстройства стула (12%).

В 88% случаев были выявлены явления дисбактериоза кишечника с преобладанием грибкового поражения и кандидоз гениталий. Отмечены гепатотоксические эффекты антибактериальной терапии в виде желтушного синдрома (8%), увеличения печени (17%) и усиления активности печеночных ферментов (54%). Все это требовало дополнительного назначения к основной терапии препаратов, улучшающих функцию печени, ферментных и других биопрепаратов, проведении противогрибковой терапии, что удлиняло сроки и стоимость лечения.

Известно, что 1 фаза специфического защитного иммунного ответа начинается с активации целого комплекса цитокинов (интерлейкинов, интерферонов, молекул адгезии и т.д.), т.е. в целом активации моноцитарно-макрофагальной фазы [48, 49].

У 45 больных урогенитальным хламидиозом до лечения и после проводимой терапии определяли уровень концентраций ИЛ-1бета (IL-1 β), ИЛ-2 (IL-2), ИНФ-гамма (IFN- γ).

Полученные данные свидетельствуют о дисбалансе содержания исследованных цитокинов. Достоверно выражено различие между концентрацией основного провоспалительного ИЛ-1бета и его нормативным значением.

ИЛ-2 - классический интерлейкин, участвующий в индукции клеточного иммунитета, причем, отвечающий за его основную функцию - деструкцию клеток, пораженных экзогенами. Он также активирует Т-клетки, ЕК-клетки - натуральные киллеры, и все клеточные элементы, способные осуществлять микробную и клеточную деструкцию (макрофаги, нейтрофилы и др.). Высокие титры ИЛ-2 были установлены в первые дни развития воспалительного процесса. В то же время исследование уровня концентрации IFN- γ у больных урогенитальным хламидиозом выявило его достоверное снижение при сравнении с показателями в группе контроля.

Не было выявлено существенной разницы при применении ТФ и ТФ+ в клинических группах, как по динамике клинических проявлений, так и иммунологических сдвигов. Это лишнее подтверждает, по нашему мнению, что основным действующим началом в указанных продуктах являются именно цитокины, а дополнительные компоненты потенцируют их эффект.

Урологи часто отдают предпочтение ТФ+. И это вполне объяснимо, так как входящий в состав ТФ+ микроэлемент Zn влияет на состояние половой функции, нередко страдающей у таких

больных. Цинк также предотвращает гипертрофические процессы в предстательной железе, способствуя направленной профилактике ее доброкачественного увеличения.

Следует отметить, что сочетание интерфероновых препаратов и антибио-тикотерапии у больных хламидиозом [41], лейкинферона и антибиотиков у детей, страдающих хроническим пиелонефритом [28], оказывает протективный (защитный) эффект от токсического действия антибактериальных препаратов, приводит к минимуму возможность развития дисбактериоза кишечника.

Благодаря сочетанному применению интерфероновых препаратов, цитокинов и антибактериальной терапии достигается выраженный терапевтический эффект при более низких дозах каждого используемого компонента лечения. При этом выявляется потенцирующий эффект цитокиновых препаратов, позволяющий значительно снизить эффективную дозу антибиотиков и снизить до минимума их отрицательное воздействие на организм. Такая возможность открывает новые перспективы использования именно пероральных вариантов цитокиновых препаратов у больных, страдающих острыми кишечными инфекциями, дисбиозом кишечника, при внутриклеточных персистирующих инфекциях. Использование **ТФ** позволит потенцировать действие зубиотиков, ферментных препаратов, адаптогенов.

Эффективность применения ТФ при остеомиелите.

Исследования, проведенные в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова [12, 13,38, 39], по эффективности применения **ТФ** у больных **остеомиелитом** подтверждают разносторонние механизмы их действия.

Многолетний опыт изучения проблемы хронического остеомиелита, как одной из длительно текущих тяжелых инфекций, свидетельствует о ведущей роли реакций свободнорадикального и перекисного окисления липидов и белков в патогенетических механизмах этого заболевания и формирования иммунного дефицита у больных [36,37].

В клинических испытаниях участвовали 33 больных остеомиелитом, с различными его формами, в возрасте от 23 до 64 лет. Больные были разделены на 2 группы.

Стандартная схема лечения включала оперативное лечение, проводимое через неделю после начала приема **ТФ**, направленное на непосредственное устранение очага гнойной инфекции, и антибиотикотерапию широкого спектра действия (гентамицин, ампиокс и др.) в постоперационном периоде.

Пациенты основной группы (20 человек) дополнительно к стандартной антибактериальной терапии получали препарат **ТФ** по 2 капсулы 3 раза в день. Группу сравнения составили 13 человек, аналогичных по нозологической принадлежности, полу, возрасту, получавших стандартную терапию.

Было показано, что **ТФ**, являясь иммуномодулятором, одновременно оказывал влияние на биохимические механизмы неспецифической резистентности, включая систему свободнорадикального окисления, повышал устойчивость клеточных мембран, активность антиоксидантной защиты. Характер изменения биохимических показателей свидетельствует, что **ТФ** обладает более широким спектром действия на организм, чем только иммуностропным и может рассматриваться и как адаптоген.

Установлены достоверные изменения в гуморальном звене иммунитета, характеризующиеся увеличением продукции IgA и стимуляцией фагоцитарного звена иммунитета, динамика отдельных субпопуляций Т-клеток, без заметного повышения уровня ЦИК.

При этом наблюдались клиническое улучшение состояния больных и сокращение сроков реабилитации в послеоперационном периоде.

Мембраностабилизирующий и антиоксидантные эффекты **ТФ** дают основание для его широкого применения при микробно-воспалительных процессах, в начале возникновения которых (еще до развития иммунных реакций) имеют значение адгезивные процессы.

Опыт применения **ТФ** у больных гематогенным остеомиелитом позволяет предложить следующую схему его применения иммунных нарушений в активной фазе: на фоне базовой терапии 1-2 недели до операции и в течение двух месяцев после по 2 капсулы 3 раза в день. Далее перерыв в

приеме **ТФ** два месяца, но рекомендуется прием витаминно-минеральных комплексов. Затем после контроля иммунного статуса больного при наличии иммунодефицита вновь назначается **ТФ** в течение 2 месяцев по 1 капсуле 3 раза в день и повторяется вышеприведенная схема.

В случае возникновения иммунодефицитных состояний при других формах остеомиелита **ТФ** назначается по одной капсуле 3 раза в день за 2 недели до операции и два месяца после операции в той же дозировке. Далее следует перерыв 4-5 мес., а затем, после контроля иммунного статуса, при наличии фактора иммунодефицита назначается повторный курс лечения в течение 2 месяцев.

В случае обострения остеомиелита **ТФ** назначается в течение одной недели до операции и в течение одного месяца после по две капсулы 3 раза в день.

Использование ТФ в иммунореабилитирующей терапии ВИЧ – инфекции

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) – остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Патогенетическая терапия у больных ВИЧ направлена на модуляцию иммунитета, т.е. на восстановление нормального функционирования иммунной системы. Как показали результаты проведенных исследований [10, 11] терапия **ТФ+** существенно улучшает иммунный статус у больных ВИЧ-инфекцией, и этот препарат может быть использован при проведении патогенетической терапии. Так, у 50% больных, получавших **ТФ+**, снижался до нормы уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

ВИЧ проявляет тропность к Т-лимфоцитам и другим иммунокомпетентным клеткам, и инфицирует в основном Т-хелперы, а не цитотоксические клетки, так как молекула CD4, маркер Т-хелперов, является рецептором для ВИЧ. Достоверное повышение содержания Т-хелперов (CD4+) у больных, получавших **ТФ+**, несомненно, является важной составляющей в достижении основной цели терапии таких больных: максимального продления жизни больного и сохранения её качества.

В патогенетической терапии больных ВИЧ **ТФ+** назначается по 1 капсуле 3 раза в день в течение двух недель. Решение вопроса о назначении повторных курсов **ТФ+** осуществляется на основе оценки результатов исследования иммунного статуса у наблюдаемого больного.

Применение ТФ в комплексной терапии atopических состояний

Аллергические заболевания представляют одну из трудноразрешимых и актуальных задач современной медицины. Мировая статистика доказывает стремительный рост такой патологии (до 20%). Сегодня каждый пятый житель на Земле страдает какой-либо формой atopической патологии. По прогнозам ВОЗ, именно atopические состояния займут первое место в общей структуре заболеваемости XXI века. Вместе с тем имеющиеся традиционные антигистаминные препараты зачастую характеризуются низкой эффективностью, их действие, в основном, связано с частичной блокадой гистаминовых рецепторов и нередко сопровождается нежелательными побочными эффектами. Известно, что патогенетические механизмы развития аллергии лежат, прежде всего, в нарушении направленности дифференциации Т-лимфоцитов, снижения активности Т-супрессорных клеток и излишнем образовании Jg E. Активация тучных клеток и их дегрануляция является конечным этапом этой цепи. Поиск средств, влияющих на различные звенья atopических реакций, является актуальным и перспективным. Для этих целей, с нашей точки зрения, оптимально подходят клеточные цитокины, регулирующие активность супрессорных клеток.

Использование **ТФ** в виде компонента питания как БАД открывает новые перспективы модулирования локальных (в пределах желудочно-кишечного тракта) и общих иммунных реакций при пищевой аллергии, atopических кожных реакциях и при заболеваниях, в патогенезе которых ведущее место занимают atopические реакции.

Обнадеживающие результаты получены при использовании **ТФ в дерматовенерологии** [29, 30], у больных **псориазом и atopическим дерматитом**, в патогенезе которых существенное значение имеют аутоиммунные и аллергические реакции [8]. После назначения **ТФ** в комплексе с традиционной терапией уже через 7 -10 дней значительно уменьшался зуд, шелушение и резко

сокращалось количество высыпаний на коже, при продолжении приема препарата до 20 дней у всех пациентов наступала ремиссия.

Иммуномодулирующий эффект ТФ при описторхозе

При описторхозе применение ТФ+ по 2 капсулы 3 раза в день в течение 7 дней позволило получить клинко-иммунологический эффект [20]. В отличие от контрольной группы, получившей только антигельминтное лечение, применение ТФ+ привело к полной ремиссии с исчезновением васкулитов и артралгии у всех больных, через 6 месяцев после проведенного лечения.

При назначении ТФ+ были также выявлены значительные различия показателей иммунной системы у наблюдаемых больных основной группы и группы сравнения. В основной группе больных, уже через 2 недели после лечения было отмечено нарастание уровня IgG и более активное образование ЦИК.

Значительно возросла при применении ТФ+ концентрация IFN- γ (более чем в 2 раза по сравнению с показателями до лечения и в группе контроля), роль которого для развития специфического иммунного ответа чрезвычайно важна [27, 34, 44]. Использование традиционной, только антигельминтной терапии, не сопровождалось существенными изменениями изучаемых показателей гуморального звена иммунной системы, отражая определенную монотонность процесса. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о несомненной клинко-иммунологической эффективности ТФ+ в комплексном лечении больных описторхозом. Включение данного продукта позволило получить клиническое выздоровление в сроки, регламентируемые для диспансерного наблюдения таких больных (в течение полугода). Иммунореабилитация с использованием ТФ+, проводимая вслед за дегельминтизацией бильтрицидом, имеет практическое значение в аспекте путей формирования защитного иммунитета, способствует скорейшей элиминации антигенов описторхозов, прекращая тем самым развитие иммунопатологических процессов, и обеспечивает более полное и раннее выздоровление.

Иммунореабилитация с использованием ТФ при онкозаболеваниях

Рак желудка относится к онкологическим заболеваниям, которые характеризуются развитием стойких, длительно текущих и трудно коррегируемых иммунодефицитов, что в свою очередь обусловлено особенностями оперативного лечения этого заболевания.

Состояние иммунной системы у больных раком желудка было изучено в многочисленных исследованиях, которые однозначно показали, что развитие вторичного иммунодефицита значительно влияет на адекватность и эффективность иммунного ответа, уменьшает длительность безрецидивного периода. Все это обусловило необходимость комплексного подхода к иммунотерапии рака желудка после максимальной циторедукции, которая позволяет создать оптимальные соотношения клеток-эффекторов и клеток-мишеней.

В Российском онкологическом центре РАМН были проведены клинические испытания препарата ТФ+ у 25 больных раком желудка во 2-3 клинических стадиях заболевания (основная группа). Контрольную группу составили 25 пациентов аналогичных по полу, возрасту, нозологической форме и стадии заболевания [25].

Всем больным раком желудка как основной, так и контрольной групп было проведено хирургическое лечение, стандартная схема иммунотерапевтического лечения, применяемая в послеоперационном периоде. Для стимуляции неспецифического звена иммунитета пациенты основной группы дополнительно к стандартной схеме лечения получали препарат ТФ+ по 1 капсуле 3 раза в день в течение 30 дней.

Следует отметить, что в исходном состоянии у большинства пациентов имел место иммунодефицит различной степени выраженности, который усугубился после проведения оперативного лечения.

Исследования, проведенные после окончания курса комплексной терапии с использованием ТФ+, показали положительное влияние проводимой терапии на показатели иммунного, интерферонового и цитокинового статусов и клиническое течение заболевания. Увеличилось

содержание CD3+, CD4+, CD8+ субпопуляций лимфоцитов крови, значительно повысилось содержание NK-клеток в крови, что свидетельствует об активации клеточного звена иммунной системы. В показателях гуморального звена иммунитета также отмечалась положительная динамика с нормализацией уровней спонтанной продукции ФНО- α и ИЛ-1 β .

В клинической картине заболевания появилась положительная динамика в виде уменьшения выраженности интоксикационного синдрома, улучшения общего самочувствия, повышения аппетита, исчезновения выраженной слабости и быстрой утомляемости. Послеоперационный период протекал без осложнений. За время проведения курса комплексной иммунотерапии, в состав которой входил препарат **ТФ+**, рецидивирования заболевания не наблюдалось.

В целом отмечена хорошая переносимость препарата **ТФ+**, достаточно высокая его эффективность в составе комплексной иммунотерапии онкологических заболеваний, что позволяет рекомендовать его применение в широкой клинической практике.

Эффективность использования **ТФ+ в комплексной терапии язвенной болезни 12 - перстной кишки**

Убедительные результаты получены Ю. В. Тельных при применении **ТФ+** в комплексной терапии *Helicobacter Pylori* (Нр) ассоциированной язвенной болезни 12- перстной кишки в Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова.

Клинические исследования были проведены у 35 больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, ассоциированной с Нр. Из них было сформировано две группы больных:

- 1 группа (контрольная) из 15 пациентов для эрадикации Нр получала следующие препараты: омез, амоксицилин и кларитромицин по традиционной схеме.
- 2 группа (испытуемая) из 20 пациентов, которая, кроме эрадикационной терапии, дополнительно получала иммуномодулирующий препарат **ТФ+**: вначале по 2 капсулы x 3 раза в день в течение последующих 10-ти дней, а затем по 1 капсуле x 3 раза в день в течение последующих 20-ти дней.

Результаты исследования гуморального и клеточного звеньев иммунитета показали, что у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, ассоциированной с Нр и с продолжительностью заболевания более 10 лет, а также сопутствующей патологией гепато-билиарной системы, происходит значительная "разбалансировка" иммунной системы. В частности, отмечается выраженное снижение как процентного, так и абсолютного содержания в крови натуральных киллеров (NK) и их активность, уменьшение количества Т-хелперов и повышение Т-супрессоров, что ведет к снижению иммунорегуляторного индекса. Аналогичные данные получены и другими авторам. [4, 5, 53, 55].

Эрадикационная терапия (омезом, амоксициллином и кларитромицином) в течение 10-ти дней усугубляет разбалансировку иммунной системы, приводя к развитию вторичного иммунодефицита, вследствие воздействия на нее антибиотиков, а также опосредованно, ухудшает дисбиоз кишечника.

Включение в схему эрадикационной терапии Нр - натурального иммуномодулятора **ТФ+** привело к значительному, статистически достоверному улучшению как гуморального, так и клеточного иммунитета, в связи с чем нормализовался иммунорегуляторный индекс, увеличилась функциональная активность нейтрофилов и естественных киллеров. Ликвидация вторичного иммунодефицита под воздействием **ТФ+** сразу сказалась на результатах лечения больных язвенной болезнью 12-перстной кишки: на 21,7% увеличилась эффективность эрадикационной терапии, на 4 дня раньше купировался болевой и на 4,5 дня диспепсический синдромы, и на 8 суток раньше произошло рубцевание язвенных дефектов слизистой оболочки у пациентов основной группы, по сравнению с больными контрольной группы.

Успешная эрадикационная терапия в контрольной группе составляет 73,3%. В испытуемой группе, получавшей **ТФ+**, эффективность более высокая и достигает 95%.

Эти данные позволяют рекомендовать **ТФ** и **ТФ+** при различной инфекционной и соматической патологии.

5. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАСФЕР ФАКТОРОВ

Актуальными являются вопросы, касающиеся разработки рациональных и эффективных схем применения **ТФ** при различных патологических состояниях. Имеющиеся в литературе сведения и результаты клинических испытаний представленных нами, позволяют рекомендовать схемы применения **ТФ** и **ТФ+**, в дебюте и противорецидивной терапии соматических и инфекционных заболеваний (Табл. 1).

Обычная схема применения **ТФ**:

- для профилактики сезонных заболеваний (весной и осенью), связанных с ослаблением иммунной системы – по 1 капсуле три раза в день - 30 дней.
- при острых инфекциях в начале заболевания - по 2 капсуле три раза в день не менее 7 дней.

Таблица 1. Схемы применения и средние курсовые дозы ТФ и ТФ+ при различных заболеваниях у взрослых больных

Заболевание	Терапевтическая тактика	Доза	Длительность лечения
1	2	3	4
ВИЧ– инфекция	ТФ+	по 1 капс. 3 раза в день	14 дней Повторные курсы под контролем иммунограммы
Острый вирусный гепатит В (вялотекущее или затяжное течение)	ТФ	по 1 капс. 3 раза в день	14 дней Повторные курсы индивидуально в процессе диспансерного наблюдения
Хронический вирусный гепатит В и С	ТФ или ТФ+	по 1 капс. 3 раза в день	по 14 дней ежемесячно на протяжении первых трех месяцев. Повторные курсы в течение 14 дней по 1 капсуле 3 раза в день под контролем биохимических анализов, УЗИ печени 1 раз в 2-3 мес.
Гематогенный остеомиелит и иммунодефицит I-тип	ТФ и базовая антибактериальная терапия	по 2 капс. 3 раза в день	14 дней до операции и 2 месяца после операции
При сохранении иммунодефицитов после 2-х мес. лечения	ТФ	по 1 капс. 3 раза в день	В течение двух месяцев

1	2	3	4
Обострения хронического остеомиелита	ТФ и базисная терапия	по 2 капс. 3 раза в день	1 неделя до операции и 1 месяц после операции
Описторхоз	ТФ или ТФ+ после дегельминтизации и бильтрицида	по 1-2 капс. 3 раза в день	7 дней Повторные курсы при сохранении проявлений иммунопатологического процесса (артрологии, васкулита)
Хронический урогенитальный хламидиоз (продолжительность жалоб и клинических проявлений более 2 мес.)	ТФ или ТФ+ и антибиотик	по 2 капс. 3 раза в день и по 1 капс. 3 раза в день	10 дней Через 2 месяца после окончания основного лечения (а/б терапии с целью профилактики осложнений)
Острый урогенитальный хламидиоз	ТФ или ТФ+ и антибиотик	по 1 капс. 3 раза в день	10 дней
Вовлечение в процесс внутренних репродуктивных органов (как осложнение хронического урогенитального хламидиоза)	ТФ или ТФ+ и комплексное лечение с применением разных групп препаратов, а также физио- и курортолечения	по 2 капс. 3 раза в день по 1 капс. 3 раза в день	10 дней (во время обострения процесса) 10 дней (в профилактических целях) Кратность приема ТФ зависит от объема и тяжести процесса, наличия вторичного иммунодефицита или профилактических целей, и варьирует от 2 до 4 раз в год
Псориаз, атопический дерматит	ТФ	по 1 капс. 3 раза в день	14 - 21 день (Повторные курсы в неблагоприятные сезоны года)
Рак желудка после операции	ТФ+	по 1 капс. 2 раза в день	30 дней Минимальная кратность повторных курсов - 2 месяца
Язвенная болезнь 12 перстной кишки: - в период эрадикации Нр - после эрадикации Нр - противорецидивн. лечение	ТФ+	по 2 капс. 3 раза в день по 1 капс. 3 раза в день по 1 капс. 2 раза в день	7 – 10 дней до конца месяца (20-23 дня) в течение 1 месяца ранней весной (март) и поздней осенью (ноябрь)

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунореабилитация при инфекционных и многих соматических заболеваниях становится одним из важнейших звеньев патогенетической терапии. Необходимость такого подхода вызвана приспособляемостью и частым внутриклеточным персистированием инфекционного агента, а также отсутствием в этой ситуации достаточно напряженного иммунного ответа со стороны макроорганизма. Кроме того, большая прослойка населения страдает вторичными иммунодефицитами, обусловленными неблагоприятным воздействием на организм социальных, экологических и других факторов.

Особое место среди так называемых «новых» инфекций занимают микстинфекции, когда в результате одновременного или последовательного заражения разными возбудителями клинические проявления болезни претерпевают значительные изменения. Более частое их появление объясняется различными иммунопатологическими состояниями.

Неуклонный рост атопических реакций, осложняющих течение многих заболеваний и затрудняющих проведение эффективной их терапии, аутоиммунные процессы, лежащие в основе прогрессирующих патологических состояний, требуют от врачей не только знания основ иммунологии, но и поиска новых подходов к иммуномодулирующей терапии этих состояний.

Основным направлением активной неспецифической иммунотерапии на современном этапе является применение индукторов интерферона, стимуляторов активности макрофагов, В и Т лимфоцитов, естественных и рекомбинантных интерферонов, обладающих противовирусным и иммуномодулирующим действием, а также таких эндогенных регуляторов иммунных реакций, как интерлейкины и другие цитокины.

Возможность использования естественных эндогенных неспецифических иммуномодуляторов открывает новые перспективы в иммунореабилитации при различных инфекционных и соматических заболеваниях.

Вместе с тем, парентеральное введение цитокиновых препаратов часто сопровождается выраженными провоспалительными эффектами, способствующими усилению гиперэргических, воспалительных реакций. В этой связи, перспективным является, с нашей точки зрения, использование уникальных иммуномодуляторов нового поколения, полученных из молозива коров – **Трансфер Факторов**.

Экспериментальные данные и клинические испытания, проведенные в разных клиниках страны, позволили установить высокое иммуномодулирующее воздействие пероральных форм **ТФ** при различных инфекционных, паразитарных и соматических заболеваниях. Причем, как свидетельствуют результаты этих исследований, их иммуномодулирующий эффект сравним с действием наиболее часто применяемых интерфероновых, цитокиновых препаратов и других современных иммуномодуляторов.

К тому же применение перорального варианта **ТФ** позволяет довести до минимума побочные воздействия на организм, получить оптимальный фармакоэкономический эффект и значительно сократить длительность курсов иммунореабилитирующей терапии.

Выраженное иммунокорректирующее действие **ТФ** и **ТФ+**, его лечебная и профилактическая эффективность при различных формах инфекционной и соматической патологии, сопровождающейся нарушением иммунного статуса, позволяет рекомендовать **Трансфер Фактор™ (Трансфер Фактор Плюс™)** для широкого применения в медицинской практике.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Т.И., Медуницын Н.В., Крылов О.Р. и др. Влияние интерферона на уровень экспрессии антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости. // Иммунология. – 1987. – №4. – С.82–85.
2. Авербах М. М., Салов В. Ф., Агальцова С. И. и др. Показатели продукции интерлейкинов 1, 2 и 4 и титры специфических антител у мышей с оппозитной чувствительностью к стафилококковой инфекции. //Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1996. – №2. – С.79-81.
3. Акжигитов Г.Н., Галеев М.А., Сахаутдинов В.Г., Юдин Я.Б. Остеомиелит. – М., Медицина, 1986. – С.23-28.
4. Алексеева С.А., Крапивная О.В., Камалова О.К. и другие. Качество жизни, клиническая симптоматика и манометрические показатели у больных синдромом раздраженного кишечника

- и функциональной динамикой после эрадикации *Helicobacter Pylori* - инфекции. //Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство". –2003. –стр.93.
5. Арутюнян В.М., Григорян Э.Г. Эффективность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении больных хроническим гастритом и язвенной болезнью. //Клин. мед. – 2003. –15. –стр.33-35.
 6. Аутеншлюс А.И., Иванова О.В., Коновалова Т.Н. Иммунный статус у беременных женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитальной локализации. – Новосибирск, 1998. – 162 с.
 7. Бондаренко А.Л., Барамзина С.В. Роль HLA-фенотипа в формировании хронической HCV - инфекции. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 3. – С. 40-42.
 8. Головина Е.В. Опыт применения Трансфер Фактора в лечении кожных заболеваний. //В сб. науч. –практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. – г. Барнаул, 29 ноября 2003г. – С. 46-49.
 9. Гранитов В.М., Карбышева Н.В., Бобровский Е.А., Никулина М.А. Использование "Трансфер Фактора" в терапии хронических вирусных гепатитов В и С. // Материалы VIII съезда Итало-Российского общества по инфекционным болезням. — 5-6 декабря 2002 г., г. Санкт-Петербург.– 2002. – С. 88-89.
 10. Гранитов В. М., Карбышева Н. В., Кожевникова Е. Ю., Белых С. И., Султанов Л. В. Активированный фактор переноса в патогенетической терапии ВИЧ инфекции. //В сб. науч. – практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях.–г. Барнаул, 29 ноября 2003г. – С.50-54.
 11. Гранитов В.М., Карбышева Н.В., Султанов Л.В., МакКосланд К., Оганова Э. А. Использование активированного Трансфер-Фактора в лечении больных ВИЧ - инфекцией // Журнал ВИЧ, СПИД и родственные проблемы. Санкт-Петербург. 2002.–Т.6, №1.– стр.79-80.
 12. Дадали В. А., Рак А. В., Столпник Е. С., Кельвин В. МакКосланд, Оганова Э.А. Некоторые новые аспекты действия "Трансфер Фактора". – «Биологически активные добавки к пище и проблема оптимизации питания». //Материалы VI Международного симпозиума. – Сочи. – 2002. – стр. 62-63.
 13. Дадали В.А., Рак А.В., Столпник Е.С., Келвин В. МакКосланд, Оганова Э.А. Применение Трансфер Фактора в лечении больных остеомиелитом. //Ж. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова".– № 3 - 4, 2002.
 14. Дубоссарская З.М., Кузнецов В.П. Интерферон в комплексном лечении больных хроническими воспалительными процессами внутренних гениталий. // Акушерство и гинекология. –1991. – N12. –С.38-40.
 15. Дурманов К.Д. Иммунологические показатели при хроническом остеомиелите и их изменения в процессе лечения. //Здравоохранение Казахстана. – 1987. - №5. – С.39-41.
 16. Е.В.Головина. Опыт применения Трансфер Фактора в лечении кожных заболеваний. //В сб. науч. – практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. – г. Барнаул, 29 ноября 2003. – С. 46-49.
 17. Ильина Н.И. Вторичные иммунодефицитные состояния (ВИДС). Протоколы диагностики и лечения. //Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – N1. – С. 31-33.
 18. Карбышева Н.В., Султанов Л.В., Белых С.И. Лабораторная диагностика в оценке эффективности иммунореабилитации при описторхозе. //Тр. Всеросс. конф. "Проблемы медицинской энзимологии", "Современные технологии лабораторной диагностики нового столетия" и Межд. симп. "Пиридоксальфосфат-зависимые ферменты: структура, молекулярная патология и медицина". – Москва, 2002. – стр. 104-105.
 19. Карбышева Н.В., Татаринцев П.Б., Гранитов В.М., Карбышев И.А., К. МакКосланд, Оганова Э.А. Трансфер-Факторы в лечении больных вирусными гепатитами. //В сб. науч. - практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. – г. Барнаул, 29 ноября 2003. – С. 29-32.
 20. Карбышева Н.В., К. МакКосланд, Оганова Э.А. Клинико-иммунологическая эффективность Transfer Factor Plus при лечении больных хроническим описторхозом. // В сб. науч.-практ.

- конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях.– г. Барнаул, 29 ноября 2003. – С.42-45.
21. Карбышева Н.В., Карбышев И.А., Татаринцев П.Б., К. МакКосланд, Оганова Э.А. Трансфер-Факторы в лечении больных вирусными гепатитами. //Сибирский Журнал Гастроэнтерология и гепатология. – 2003.– №16. – С.147-149.
 22. Карбышева Н.В., Киприянов Д.В. Отчет о результатах применения препарата Transfer Factor Plus в лечении больных урогенитальным хламидиозом.–Алтайский государственный медицинский университет, 2003 г.
 23. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция). //Клин. лаб. диагностика. –1998. –№11.– С. 21–32.
 24. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы . // СПб. Гиппократ, 1992. – 250 с.
 25. Киселевский М.В., Халтурина Е. О. Трансфер Фактор Плюс в лечении больных раком желудка.//В сб. науч. –практ конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях.– г. Барнаул, 29 ноября 2003. – С. 33-38.
 26. Киприянов Д.В. Результаты применения препарата Transfer Factor Plus в лечении урогенитального хламидиоза. //В сб. науч.-практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. – г. Барнаул, 29 ноября 2003. – С. 39-41.
 27. Котелкин А.Т. Поиски изучения иммунологических маркеров *Opisthorchis felinus* и исследование возможности их использования для иммунодиагностики описторхоза: Автореф. дис.канд. биологических наук. –Кольцово, 2000. – 20 с.
 28. Летифов Г. М. Роль сенсibilизации к эндотоксинам грамотрицательных бактерий в патогенезе пиелонефрита у детей (клинико-экспериментальное исследование). – Дисс. д.м.н. – Ростов на Дону. – 2000. – 450 с.
 29. Лыкова С.Г., Немчанинова О.Б., Черникова Е.В., Гичев Ю. П. Опыт применения «Трансфер Фактора» в дерматовенерологии. //Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2002. - №3. – С.34-35.
 30. Лыкова С.Г., Немчанинова О.Б., Черникова Е.В., Гичев Ю.П., Трунов А.Н. Опыт применения "Трансфер-Фактора" в дерматовенерологии. //Материалы VI Международного симпозиума "Биологически активные добавки к пище и проблемы оптимизации питания". – г. Сочи. 5-7 Ноября 2002 г. – С. 146-147.
 31. Мац А.Н. Вновь о препаратах «трансфер-фактора» как о средстве специфической иммунотерапии. //Медицинская иммунология. – 2001. – т.3 . – №2. – С.328-329.
 32. Оганова Э.А., К.В.МакКосланд, Уи.Дж.Хеннен (4-Life Research, США). Трансфер Факторы - новое поколение Биологически Активных добавок к пище. //Матер. VI Межд. симп. "Биологически активные добавки к пище и проблемы оптимизации питания". – г. Сочи. 5-7 Ноября 2002 г. – С. 192-193.
 33. Оганова Э.А., Келвин В. МакКосланд. Трансфер Факторы – природные иммунокорректоры. //В сб. науч.-практ конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. – г. Барнаул, 29 ноября 2003. –С. 22-26.
 34. Озерецковская Н.Н., Шуйкина Э.Е., Парфенов С.Б. Толерантность к антигенам описторхисов: иммунитет или генетика? //Описторхоз. Современное состояние проблемы, перспективы развития: Сб. тез. Юбилейной конф. – Тюмень, 1991. – С. 171 – 174.
 35. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. // Иммунология. – 1994. – №6. – С.6-9.
 36. Пинегин Б.В., Андронова Т.М., Юдина Т.И. Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций. //International J. on Immunorehabilitation. – 1998. – N10. – P.86-100.
 37. Райт А. Основы иммунологии. // Пер. с англ.- М. – Мир, 1991. –328 с.
 38. Рак А.В., Столпник Е.С., Дадали В.А., Баскович Г.А., К. МакКосланд, Оганова Э.А. Изучение возможности применения трансфер-фактора в гнойной хирургии (на примере лечения остеомиелита). //В сб. тез. Межд. Конгресса Травматология и Ортопедия: Современность и будущее. – Москва. РУДН 7-9 Апреля 2003 г.

39. Рак А.В, Дадали В.А., Столпник Е.С., Келвин МакКосланд, Оганова Э.А., Гайковская Л.Б. Иммунологические показатели у больных хроническим остеомиелитом при лечении с применением трансфер-фактора.//В сб. науч. -практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. – г. Барнаул, 29 ноября 2003 г. – С.55-60.
40. Ремезов А.П., Неверов В.А. и др. Хроническая хламидийная урогенитальная инфекция: вопросы клиники, и лечения. //Тетра Medica.– 1996.– № 4. – С. 36-38.
41. Серебрянский Ю. Е., Афанасьев С. С., Денисов Л. А., Рубальский О. В. Цитокины в иммунореабилитации инфекционных больных.//Воен.-мед. журнал. – 1999. – Т. 320, № 3 – с. 41-50.
42. Соколовский В.В. Тиолдисульфидные соотношения крови как показатель неспецифической резистентности организма. – СПб.,1996.
43. Соринсон С.Н.Вирусные гепатиты. – С.-Петербург:Теза.–2-е изд., 1998.– 308 с.
44. Степанова Т.Ф., Скарედнов Н.И. Клиническая реабилитация в комплексе мер борьбы с описторхозом.//Описторхоз.Современное состояние проблемы, перспективы развития: Сб. тез. Юбилейной конф.– Тюмень,1991.– С. 232 -234.
45. Суханов Б.П. Трансфер Факторы, как элемент питания человека. //В сб. науч. –практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. – г. Барнаул, 29 ноября 2003. –С. 27-28.
46. У. Дж. Хеннен. Трансфер фактор Плюс: идеальная комбинация биологически активных веществ для оптимального иммунитета (под ред. Ю. П. Гичева и Э.А. Огановой). – Новосибирск. – 2001. – 73 стр.
47. Хабаров А. С., Дергачев В. С. Иммунореабилитация потомков облученных второго поколения на семипалатинском полигоне.// В сб. науч. - практ конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях . – г. Барнаул, 29 ноября 2003. –С.18-19.
48. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. –2000. – N1. – С.9 -16.
49. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций. // Иммунология. – 2000. – N1. – С.61-64.
50. Ярилин А. А. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: Сб. тр. 1-й национальной конференции Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. //28-31 января 1997 г. Москва. – М. ВНИИТИ, 1997. – с.161-167.
51. Danis V.A., Franic G.M, Rathjen D.A. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-2, interferon-gamma (IFN-gamma), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and IL-6 on the production of IL-1 and TNF-alpha by human monocytes. // Clin. Exp. Immunol. –1991. – Vol .85, N. 1 . –P.143-150.
52. DePunzio C., Neri E., Metelli P. et al. Epidemiologi and therapy of chlamidia trachomatis genital infection in women. – I. Chemother. – 1992. – № 4 (3). – P. 163-166.
53. Grisham M.B., Owens M.W. Cyto Kines increase proliferation of human intestinal smooth muscle cells: possible role in inflammation inolucel stricture formation. // Inflammation.-1993. –17(4). –p. 481-487.
54. Lawrence H. S., Borkowsky W. «Transfer Factor current, status and future prospects» - Biotherapy. – 1996. – 9 (1-3), i-s.
55. Matushansky C. Circulation entero-systemique des'limphocytes domiciliation a lamaquens'e intestinale et malasies inflamatories chromiques de lintestin.// Med.Sci. –1994. –10.p.8-9.
56. Paul W.E., Seder R.A. Lymphocyte responses and cytokines // Cell. – 1998. – V.76. – P.241.