

Міністерство охорони здоров'я України
Національна Академія медичних наук України
Український центр науково – медичної інформації
та патентно – ліцензійної роботи

УЗГОДЖЕНО

Начальник лікувально-
організаційного
управління НАМН України
член-кор. НАМН України
_____ В.В.

Лазоришинець

« ____ » _____ 2011 р.

УЗГОДЖЕНО

Директор Департаменту охорони
материнства,
дитинства та санаторного забезпечення
МОЗ України

_____ С.І. Осташко

« ____ » _____ 2011 р.

«Ефективність застосування трансфер-факторів у комплексі імунореабілітаційних
заходів»
(методичні рекомендації)
Київ – 2011

Установа розробник: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН
України»

Автори:

Антипкін Юрій Геннадійович, (044) 483-80-67, академік НАМН України, д-р. мед.
наук, професор

Лапшин Володимир Федорович, (044) 483-90-85, д-р. мед. наук, професор

Дранник Георгій Миколайович, д-р. мед. наук, професор

Подольський Василь Васильович, (044) 483-80-67, д-р. мед. наук, професор

Уманець Тетяна Рудольфівна, (044) 489-10-56, канд. мед. наук

Подольський Володимир Васильович, лікар акушер-гінеколог

Марушко Юрій Володимирович, д-р. мед. наук, професор

Рецензент:

Головний науковий співробітник лабораторії імунології ДУ «Національний
інститут пульмонології і фтизіатрії НАМН України», член-кор. НАМН України, д-
р. мед. наук, професор Чернушенко К. Ф.

Заст. голови проблемної комісії МЗ і АМН України за фахом «педіатрія»: д-р. мед.
наук, професор Л.І.Омельченко

Голова проблемної комісії МОЗ і НАМН України за фахом «акушерство і
гінекологія»: академік НАМН України, д-р. мед. наук, професор В.Н. Запорожан

Зміст

Список скорочень

Вступ

1. Медико-біологічне обґрунтування застосування трансфер факторів в комплексі імунореабілітаційних заходів
 - 1.1 Створення лейкоцитарних антиген-специфічних трансфер факторів
 - 1.2 Створення трансфер факторів як нутрицевтиків
2. Застосування трансфер факторів при респіраторних захворюваннях у дітей
 - 2.1 Трансфер фактор в комплексі реабілітаційних заходів дітей, які часто хворіють на повторні гострі респіраторні захворювання
 - 2.2 Ефективність застосування трансфер факторів при рецидивуючому бронхіті
3. Ефективність трансфер факторів в комплексі імунореабілітаційних заходів у дітей з бронхіальною астмою
4. Ефективність застосування трансфер фактору у дітей з атопічним дерматитом
5. Ефективність застосування Трансфер Факторів в комплексній терапії у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів
6. Схеми застосування трансфер факторів в комплексі імуно-реабілітаційних заходів

Висновки

Список рекомендованої літератури

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

- ТФ –трансфер фактор
ГРЗ –гострі респіраторні захворювання
РБТЛ–реакції бласттрансформації лімфоцитів
ФГА –фітогемаглютинін
ЧХД –часто хворіючі діти
ДДЗ –дитячі дошкільні заклади
РБ –рецидивуючий бронхіт
СІТ –специфічна імунотерапія
ІГКС –інгаляційні глюкокортикостероїди
DLE –діалізований лейкоцитарний екстракт

ВСТУП

За даними ВООЗ поширення імунодефіцитів і алергічних захворювань збільшується у всьому світі. Кількість хворих з виявленими первинними генетично детермінованими імунодефіцитами складає близько 1% населення, набутими – до 20%; від 30 до 38% населення України має порушення імунної системи. Прогнозується, що в 2015 році 40% дорослого населення Європи буде страждати алергією.

Впровадження в практичну медицину сучасних клініко-діагностичних тестів оцінки функціонування системи імунного гомеостазу людини, бурхливе зростання об'єму даних про провідну роль імунної системи в патогенезі виникнення й розвитку багатьох гострих та хронічних захворювань обґрунтовують необхідність розробки нових засобів і методів, які сприяють відновленню імунних порушень. З'явився новий напрям сучасної медицини – імунореабілітація, що враховує взаємозв'язок між імунною і іншими системами організму (нервовою, ендокринною, дихальною, серцево-судинною). У це поняття вкладається не лише відновлення порушених ланок імунної системи, але і одужання хворого при гострому перебігу захворювання або досягнення стійкої ремісії при хронічній патології.

В даний час серед великої кількості імунореабілітаційних заходів (як медикаментозних, так і немедикаментозних) широко застосовуються імуномодулятори різних видів, що впливають на окремі ланки імунітету. До них відносяться бактерійні препарати, препарати тимуса, кісткового мозку, синтезовані аналоги природних імуномодуляторів і біологічно активних субстанцій (рекомбінантні інтерферони, індуктори інтерферогенезу і ін.).

У зв'язку з цим особливо актуальною є розробка імунореабілітаційних комплексів з урахуванням патогенетичних особливостей, активності захворювання, ступеню функціональних ускладнень. При цьому важливо враховувати, щоб розроблений і застосований імунореабілітаційний комплекс не перевищував адаптаційних можливостей організму, особливо у дітей.

Останнім часом встановлено, що на функціонування імунної системи впливає нераціональне харчування. За даними ВООЗ недостатність харчування – найпоширеніша причина імунної недостатності серед населення.

В умовах економічної та екологічної нестабільності при наявності соматичної патології створюється патологічне порочне коло, при якому рецидивуючий перебіг захворювання погіршує функціональний стан організму, в тому числі імунної системи, порушує метаболічні та обмінні процеси в організмі.

На сьогодні доведено здатність ряду нутрієнтів суттєво впливати на стан імунної системи, що лягло в основу нового напрямку в нутриційній підтримці та імуномодуляції, яке отримало назву «immunonutrition», або «іmunне харчування».

Одним із таких продуктів є так звані ендогенні імуномодулятори. До таких природних імуномодуляторів (нутріцевтиків) відносять Трансфер Фактори, які виробляються компанією «4Life Research» (США) і є гіпоалергенним продуктом, отриманим із молозива коров'ячого молока.

Завдяки сучасним біотехнологіям виробництва вони повністю очищені від казеїну, лактоглобулінів та інших природних білкових молекул і містить цитокінні фракції, які ідентичні лейкоцитарним цитокінам.

За останніх 10 років в різних клініках Росії, України проведені дослідження показали високу клінікоімунологічну ефективність трансфер факторів в комплексі імунореабілітації у хворих, які вимагають імункорекції, а головне, у здорових людей в якості профілактики виникнення імунних порушень організму.

Як відзначає академік РАМН А.А.Воробйов, перевага ТФ перед іншими імунотерапевтичними препаратами в тому, що він володіє широким спектром дії, абсолютно безпечний і нешкідливий, застосовується перорально, не має протипоказань до вживання, не викликає побічних дій, що особливо важливо для дітей.

Досвід застосування трансфер факторів в Україні в Державній Установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» і на кафедрах Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (м. Київ) показав їх високу ефективність у дітей з респіраторною і алергічною патологією та у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів.

У даних методичних рекомендаціях аналізуються результати цих досліджень і обговорюються питання і перспективи використання трансфер факторів в педіатричній практиці (у здорових дітей та з алергічною і респіраторною патологією) та в комплексі лікування жінок із хронічними запальними захворюваннями статевих органів. Пропонуються схеми імунореабілітації при даних патологічних станах.

Методичні рекомендації розроблені згідно фрагментів науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»: «Розробка диференційованих комплексів специфічної та неспецифічної імунотерапії бронхіальної астми в дітей» (№ держреєстрації 01.U000057); «Проведення наукового дослідження щодо впровадження сучасних медичних технологій з доведеною ефективністю в сфері репродуктивного здоров'я та їх медико-соціального впливу» (№ держреєстрації 01.08 U000772); «Дослідження стану репродуктивного здоров'я жінок, що перенесли хронічні запальні захворювання статевих органів та ризику розвитку у них перинатальних порушень» (№ держреєстрації 01.11 U002055).

Методичні рекомендації призначаються для лікарів-педіатрів, дитячих пульмонологів, алергологів, гінекологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини і видаються вперше в Україні на українській і російській мовах.

1. МЕДИКО-БІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ В КОМПЛЕКСІ ІМУНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ

Впровадження в клінічну практику імуотропних препаратів відкрило небувалі перспективи в боротьбі з онкологічними, аутоімунними захворюваннями, імунодефіцитними станами і іншою імунозалежною патологією.

Особливо хочеться відзначити, що будь-які нові знання, отримані в області фундаментальної імунології, негайно впроваджуються в практичну охорони здоров'я, чи це лабораторна діагностика або лікувальні препарати (досить пригадати розробку технології виробництва моноклональних антитіл). До теперішнього часу створені і продовжують розроблятися багаточисельні імуотропні препарати (імуномодулятори). Особливе місце серед них займають т.з. трансфер фактори (від слова трансфер – перенесення), ефективність яких показана при різноманітних захворюваннях. Історія створення трансфер-факторів (ТФ) як лікувально-профілактичних засобів складається з двох напрямів:

1. Створення фармпрепаратів ТФ, отриманих з лейкоцитів, що мають специфічність до певного антигена, і що вводяться в організм реципієнта за допомогою ін'єкцій (т.з. лейкоцитарні специфічні для антигена трансфер фактори).

2. Створення ТФ як нутрицевтиків з молозива великої рогатої худоби і жовтка курей, що мають інтегрально-регуляторну дію на імунну систему, і вводяться в організм реципієнта per os.

1.1 Створення лейкоцитарних антиген-специфічних трансфер факторів

Якщо імунна система володіє пам'яттю, чи можна її, цю пам'ять, перенести в інший організм? Виходячи з цих припущень, вперше Л. Дейч в лабораторії І.І.Мечникова (1899) показав, що клітинний імунітет (пам'ять) можна перенести від імунізованих тварин до інтактних за допомогою лізатів, отриманих з сенсibilізованих до конкретного антигена клітин крові. Надалі Lawrence H.S. (1955) описав лейкоцитарний діалізуючий екстракт (DLE), який був здатний специфічно переносити стан гіперчутливості сповільненого типу до субстанції М стрептокока і туберкуліну від імунного донора до неімунного реципієнта. Термін трансфер фактор (фактор – перенесення) вперше ввів Lawrence, який вважав, що в DLE (діалізованому лейкоцитарному екстракті) міститься щось (трансфер фактор), за допомогою чого можна перенести в інший організм імунну пам'ять про конкретний антиген. У подальшому, ним було також показано, що ТФ не мають видової специфічності, а їх молекулярна маса лежить в межах 3500-10000 Da.

За даними Fudenberg H. et al. (1994) діалізований лейкоцитарний екстракт (DLE) містить до 200 речовин (тимозин, серотонін, гістамін, брадикінін, аскорбат, простагландини, гіпоксантин, нікотинамід і ін.). Певна частина DLE володіє ад'ювантними властивостями (антиген-неспецифічний імуностимулюючий ефект). Частина DLE володіє імуносупресивним ефектом.

Інші автори також виявили, що у складі ТФ (DLE) містяться два антигенспецифічних компоненти – індукторний/хелперний і супресорний (Holzman R.S. et al., 1983; Lawrence H.S., Borkowsky W., 1996.; Ю.А.Гріневич і співавт., 2008).

Індукторний і супресорний компоненти ТФ володіли здатністю зв'язуватися із специфічним антигеном (Lawrence, 1983; Kirkpatrick, 1988).

На думку Н.Fudenberg, H.L.Fudenberg (1989) для будь-якого антигена має бути свій специфічний ТФ.

D.C.Dumonde (1999) вважає, що активний чинник ТФ – низькомолекулярні антигенспецифічні цитокіни Т-клітинного походження. Вони здатні переносити антигенспецифічну імунореактивність від імунного донора до неімунного реципієнта. Доведено, що ТФ, залежно від конкретних умов в організмі конкретного реципієнта, можуть надавати регуляторний ефект.

У експерименті за допомогою афінної імуносорбції на твердофазних специфічних антигенах виділені і охарактеризовані препарати ТФ; їх властивості в узагальненому вигляді представлені в таблиці. 1.

Таблиця 1 – Загальна характеристика ТФ (Ch. H. Kirkpatrick, 2000; А.Н.Мац і співавт., 2008).

ТФ	Загальна характеристика	Гідрофільні негативно заряджені (-) глобулини відносно термостабільні
	Молекулярна маса	5-8 кД 40-60 амінокислотних залишків, варіабельна (V) і константна (C) частини;
	Структура	у з-фрагменті сиквенований загальний для всіх ТФ декапептид LLYAQDL/VEDN
	Афінність до гомологічного антигена	Пряме пов'язання з нативним антигеном
	Взаємодія з антитілами і антигеном	Надають допоміжний ефект при пов'язанні комплексу «антиген+ТФ» з антитілами
	Взаємодія з клітинами	Адсорбція на Т-хелперах 1, гранулоцитах, моноцитах і макрофагах
	Імуноспецифічна активність	Активні в пікомолярній концентрації

Як видно з таблиці, ТФ мають здатність прямо зв'язуватися з нативним антигеном, надаючи в подальшому допоміжний ефект при скріпленні комплексу антиген + ТФ з антитілом. Важлива для розуміння механізму дії ТФ їх властивість адсорбуватися на Т-хелперах 1 типу, а також на моноцитах/макрофагах і гранулоцитах, викликаючи їх подальшу активацію.

В даний час існує декілька гіпотез відносно механізму дії лейкоцитарних специфічних ТФ, які доповнюють один одного.

Механізми, за допомогою яких діють специфічні ТФ:

1. Є фрагментами рецепторів, що розпізнають антиген (H.Fudenberg, 1993);

2. Підсилюють експресію рецептора ІЛ-2 (Gotlieb A.A., 1991);
3. Підвищують продукцію ІНФ (Ch.H. Kirkpatrick, 1993);
4. Підвищують рівень Ca²⁺ в клітині, активуючи кальцинейрин (Fadeenko N.P. et al., 1999);
5. Зв'язуються з мембраною лімфоцитів, роблячи їх пасивно АГ-специфічними (Ch.H. Kirkpatrick, 1993);
6. Зв'язуються з АГ, допомагаючи в його розпізнаванні (Ch.H. Kirkpatrick, 1992);
7. Є цитокінами (або їх фрагментами) Т-клітинного походження, беручи участь в регуляції імунної відповіді (D.C.Dumonde, 1999);
8. Підвищують кількість стовбурових клітин в селезінці (V.Kofranek et al., 1989).

Розмірковуючи про ТФ і його дію, приведемо вислів Н.Fudenberg, G.Pizza (1993), який на наш погляд повністю відповідає дійсності і пояснює різносторонні механізми дії ТФ: «Міриади пептидів, присутніх в ТФ (DLE), відповідають сумі імунного досвіду конкретного індивідуума. ТФ є інструментами імунної системи».

Багаточисельні дослідження довели, що ТФ, отримані від людини або тварин не мають видової специфічності і володіють ефективністю при їх перехресному введенні, навіть від нижчого виду тварин вищому. Вважають, що ТФ, будучи пептидами з низькою молекулярною масою, є тими консервативними структурами в рамках імунної системи, які відібрала протягом мільйонів років природа для реалізації імунних захисних реакцій (J.M.Dwyer, 1996).

До теперішнього часу в різних країнах ТФ зареєстровані під різними назвами у вигляді фармпрепаратів, отриманих з лейкоцитів: «Immodin» (Чехія), «RCTF» (Японія), «Transfer Factor» (Франція, Німеччина, Швейцарія), «Imreg-1» і «ISS» (США), «Аффінолейкин» (Росія). Всі вони використовуються при різних патологічних процесах з порушенням клітинних механізмів імунного запалення (Espinosa Padilla S.E. et al., Ch.H. Kirkpatrick, 2000, 2009; Berron-Perez R. et al., 2007).

Таким чином, дослідження перших 3-4 десятиріч, присвячених лейкоцитарним антигенспецифічним трансфер-факторам, створили міцну науково-методичну базу для розробки пероральних нутрицевтиків трансфер-факторів.

1.2 Створення трансфер факторів як нутрицевтиків

Переходячи до ТФ нутрицевтиків нагадаємо, що потрапляння їжі в організм - одна з найважливіших умов для підтримки життя.

Молозиво і жовток птахів є першим харчовим продуктом (нутриєнтом), що включає величезну кількість інструктивних і живильних компонентів, відібраних природою за мільйони років еволюції.

У 1973 році J.A. Mohr вперше повідомив про успішне перенесення (індукції) клітинної гіперчутливості від донора до реципієнта при вживанні молозива per os і передбачив, що це може бути обумовлено ТФ.

Спочатку це викликало сумнів, оскільки вважали, що пептиди ТФ руйнуються в шлунково-кишковому тракті. Проте, після того, як Jeter W.S. et al (1979) показали, що ТФ, введений добровольцям per os, ефективно індукував у них сповільнену гіперчутливість до туберкуліну і кокцидіоїдину, сумніви розсіялися. В даний час описують декілька механізмів, за допомогою яких ТФ проникає в організм і діє:

I. Перш за все молекула ТФ, будучи поліпептидом (44 амінокислотних залишки), розщеплюється на дрібніші функціонально активні пептиди (пептидолиз). Частина пептидів (2-3 амінокислотних залишки), що утворилися, проникають через міжепітеліальні щілини, інша частина зв'язується з рецепторами лімфоїдних і епітеліальних клітин кишківника та захоплюється відростками дендритних клітин.

II. Серед традиційних клітин епітелію тонкого кишечника є т.з. М-клітини. Вони мають здатність до піноцитозу і подальшої транслокації захопленого в просвіті кишківника матеріалу у власну «кишеню», де присутні клітини імунної системи – дендритні клітини, макрофаги, які розпізнають доставлений матеріал і подають організму відповідний сигнал.

На думку Н.Fudenberg (1994) потенціал в лікуванні людських захворювань ТФ, виділеними з коров'ячого молозива, фантастичний.

Сьогодні відомо, що особливо молозиво, а услід за ним і материнське молоко - це своєрідний коктейль інструктивних речовин, які дають перший поштовх і далі допомагають правильно дозрівати імунній системі народженого організму. Більше того, ці ж речовини в перші місяці життя несуть замісну функцію. За даними різних авторів (R. Garofalo (2010), Brandtzaeg (2010), Lonnerdal Bo (2010)) в молозиві містяться: sIgA; IgA, IgM, IgG; лізоцим; лактоферин; Т-лімфоцити, в основному Т-хелпери; В-лімфоцити: дендритні клітки; гормони; цитокіни (ІЛ-6, TGF?, ІЛ-8, ІЛ-10, ГМКСФ і ін.).

Підсумовуючи, можна сказати, що сьогодні до основних функцій молозива і грудного молока відносяться:

1. Індукція дозрівання імунної системи і епітеліальних покривів.
2. Харчовий (трофічний) ефект.
3. Захист від зовнішніх і внутрішніх патогенів.
4. Підтримка антигенної постійності (гомеостазу) організму (інтегрально-регуляторна дія цитокінів і їх фрагментів).

У 1989 р. G.V.Wilson і G.V.Paddock запатентували метод виготовлення ТФ з молозива корів. Фірмою «4Life Research» (США) з використанням вказаної технології, а також власної патентованої технології виготовлення ТФ з жовтків яєць птахів, були створені і зареєстровані у вигляді дієтичних добавок ТФ, що отримали назву Трансфер Фактор, Трансфер Фактор Плюс і Трансфер Фактор Едвенсд. За даними розробника вони:

- є концентратом природних пептидів, які отримують з молозива корів і жовтка яєць;
- молекулярна маса – 1000-10000 дальтон. Довжина – 44 амінокислоти;
- виробляються клітинами імунної системи і відносяться до цитокінів.

За період з 2000 по 2011 рр. в різних клініках Росії, України і Казахстану проведені дослідження, що показали високу клініко-імунологічну ефективність продуктів лінії 4Life Трансфер Факторів (США) при лікуванні хворих різними захворюваннями.

Показано, що Трансфер Фактор Плюс викликав істотне поліпшення імунного статусу у СНІД-інфікованих хворих (Н.В. Карбишева і співавт., 2003). Було доведено, що застосування Трансфер Фактору Плюс знижує резистентність до протитуберкульозних препаратів; надає протективний ефект при хіміотерапії раку; допомагає нівелювати наслідки гестаційного пієлонефриту; підсилює функцію природних кілерних клітин; покращує стан гуморальної і клітинної ланки імунітету при ерадикаційній терапії *H.pylori*; доведена висока ефективність при лікуванні псоріазу і atopічного дерматиту (М.В.Кисельовський, Е.О.Халтуріна, 2003; Д.В.Кипріянов, 2003; І.Г.Цой, А.М.Есенгельдієва, 2007; І.Г.Цой, Сактаганов М.І., 2007).

Згідно даних Д.В.Купріянова (2003) доведена ефективність застосування Трансфер Фактору Плюс при уrogenітальному хламідіозі. Автор спостерігав дві групи хворих з уrogenітальним хламідіозом. Одна з них отримувала 3 антибіотики, друга – один антибіотик в комплексі з Трансфер Фактор Плюс. Частота виникнення побічних ефектів в другій групі була набагато меншою при вищій ефективності.

В.А. Дадалі і співавт. (2002) вивчали ефективність вживання ТФ у хворих остеомієлітом в до- і післяопераційному періоді. За даними авторів, ТФ, будучи імуномодулятором, одночасно різносторонньо впливав на біохімічні механізми неспецифічної резистентності, включаючи систему вільно-радикального окислення, підвищував стійкість клітинних мембран, активність антиоксидантного захисту. Автори вважають, що ТФ володіє ширшим спектром дії на організм, ніж лише імунотропним, і може розглядатися як адаптоген. Отримані дані дозволяють говорити про можливість використання ТФ з метою профілактики і імунореабілітації в групах ризику і у хворих з хронічною бактеріальною і персистуючою вірусною інфекцією.

Зниження вільно-радикального окислення ліпідів і підвищення стабільності цитомембран надає протекторну дію на епітеліальний покрив слизових оболонок, збільшуючи тим самим конкурентну адгезію на них фізіологічної мікрофлори і підсилюючи місцевий імунітет.

Обнадійливі результати отримані при використанні ТФ у хворих псоріазом і atopічним дерматитом (Головіна Е.В., 2003). Після призначення ТФ в комплексі з традиційною терапією вже через 7-10 днів значно зменшувалося свербіння, лущення і різко зменшилася кількість висипань на шкірі; при продовженні прийому препарату до 20 днів у всіх пацієнтів реєструвалася ремісія.

Ішейкин К.Е. в серії робіт (2008, 2008, 2009) опублікував результати дослідження раціональної імуномодулюючої терапії у дітей, хворих atopічним дерматитом, з врахуванням сучасних поглядів на патогенетичні механізми розвитку дерматозу. Автор робить загальний висновок, що призначення комплексної терапії дітям, хворим atopічним дерматитом (IgE асоційований варіант) і дитячою екземою

(не IgE асоційований варіант), у складі антигістамінного препарату еріус, імуномодулюючого засобу ТФ класичний і імуносупресивного засобу для місцевого використання елиделу, показало його ефективність (зникнення суб'єктивних відчуттів і регрес клінічних проявів) і привело до збільшення клінічної ремісії на 2-3 місяці.

За даними Добровольського М.А., Тюєвої Н.В. і співавт. (2008) вживання Трансфер Фактор Плюс в комплексі з хіміопроменевою терапією поширених форм раку шийки матки достовірно підвищує темпи і ступінь резорбції пухлини порівняно з традиційною променевою терапією.

Г.Н. Дранник і соавт. (2008) вивчали *in vitro* вплив ТФ Едвенсд на продукцію ІЛ-12 -15 і -18 мононуклеарними клітинами периферичної крові хворих з частими рецидивами герпесвірусної інфекції.

Автори виявили, що Трансфер Фактор Едвенсд володіє здатністю підсилювати продукцію ІЛ-12 -15, -18; вважають, що це пояснює його активуючий вплив на прик-клітини і Т-лімфоцити, описаний в багаточисельних публікаціях.

На думку авторів, ТФ – перспективні препарати для імунореабілітації і імунопрофілактики.

Слід зазначити інформаційний лист, присвячений застосуванню ТФ для лікування і профілактики грипу і ГРВІ (Гарник Т.П. і співавт., інф. лист, Київ, 2009).

Суть впровадження: можливість використання природних імуномодуляторів ТФ в комплексній терапії та профілактиці грипу та ГРВІ.

В.І. Донцов і В.Р. Крутько з Національного геронтологічного центру Російської Федерації висунули свою теорію старіння організму. Згідно їй, разом з організмом старіє і імунна система, що супроводжується:

- прогресуючою атрофією тимуса і всієї лімфоїдної тканини з віком;
- накопичення з віком субпопуляцій Т-лімфоцитів супресорів;
- зниженням кількості і функціональної активності циркулюючих Т-лімфоцитів;
- зниженням кількості і функціональної активності природних кілерів.

Згідно цієї теорії зниження функції імунної системи призводить до розвитку житезагрожуючих захворювань. Це підтверджується даними літератури. В даний час в т.з. антивікових (anti-age) програмах (програми попередження старіння) провідне місце займають імунотропні препарати, серед яких своїм потенціалом виділяються ТФ, особливо ТФ плюс.

За підсумками клінічних випробувань в Російській Федерації в 2004 році опублікований Методичний лист, в якому ТФ рекомендується застосовувати:

1. При хронічних стресових ситуаціях.
2. При перевтомі, підвищених фізичних навантаженнях.
3. У програмах anti-age (профілактика старіння).
4. Для профілактики імунодефіцитних станів.
5. При дисрегуляції імунних процесів.

Багаточисельні експериментальні і клінічні дослідження дозволили підсумовувати імунобіологічні ефекти ТФ.

Біологічна дія ТФ:

- модулює функції хелперних, кілерних і регуляторних Т-лімфоцитів;
- викликає неспецифічну активацію макрофагів;
- здійснює активізуючий вплив на прик-клітини (природні кілери);
- сприяє завершенню фагоцитозу;
- сприяє розпізнаванню антигенів макрофагами;
- прискорює презентацію антигенів імунокомпетентним клітинам;
- скорочує час вироблення антитіл;
- підсилює місцевий імунітет за рахунок зниження вільно-радикального окислення ліпідів і підвищення стабільності цитомембран.

З урахуванням приведених вище даних, а також зважаючи, що ТФ для перорального вживання походять з натурального харчового продукту, вони можуть бути віднесені до розряду нутрицевтиків, а ще конкретніше, до імунонутрицевтиків, що є множинною сукупністю функціонально активних пептидів, які походять, перш за все, з цитокінів і здійснюють інтегрально-регуляторну дію на клітини організму, у тому числі на клітини імунної системи. Сьогодні відомо, що адаптогенно-гомеостатичний потенціал цитокінів обумовлений їх здатністю об'єднувати у функціонально-єдину мережу імунну, нервову і ендокринну системи, а також епітеліальні і ендотеліальні покриви організму.

Ми привели історію створення і порівняння двох різновидів ТФ – фармпрепаратів і дієтичних добавок – нутрицевтиків – для того, щоб показати наукоємність, спадкоємність, перспективність і безпеку ТФ-нутрицевтиків в програмах імунореабілітації і імунопрофілактики. Настав період проведення серйозних клінічних контрольованих досліджень для створення рекомендацій по застосуванню ТФ з зазначенням нозології, доз, схем і тривалості призначення.

Таким чином, використання ТФ відкриває нові перспективи модуляції локальних і загальних імунних реакцій при харчовій алергії, атопічних шкірних реакціях і при захворюваннях, в патогенезі яких провідне місце займають імуноопосередковані механізми.

2. ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ ПРИ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ДІТЕЙ

2.1 Трансфер Фактори в комплексі реабілітаційних заходів дітей, які часто хворіють на повторні гострі респіраторні захворювання

Високий рівень загальної захворюваності дитячого населення обумовлений наявністю контингенту дітей, які часто хворіють (ЧХД) на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ).

Кількість дітей цієї групи по всіх вікових періодах в 2-2,5 рази більше, ніж групи дітей, що хворіють рідше, і складає за даними літератури 80-85%.

До цієї групи відносять дітей з функціональними відхиленнями з боку різних органів і систем, що хворіють ГРЗ чотири і більше разів на рік та не мають хронічних захворювань.

Респіраторні захворювання особливо характерні для дітей, які відвідують дитячі заклади – школи, дитсадки, що обумовлено особливостями епідеміологічного процесу, розповсюдженням контактів дитини, збільшенням психоемоційних навантажень, реакціями стресу, яким належить головне місце в адаптації дитини до нових умов виховання. Все це знижує резистентність дитячого організму і збільшує ризик повторних ГРЗ. Доведено, що 63,0% даного контингенту дітей відвідують дитячі установи перший рік.

Головну роль у формуванні групи дітей, які часто і тривало хворіють на респіраторні захворювання, відіграє не тільки інфекційний агент, але і ендогенні передумови – незрілість і неефективність імунних механізмів.

Впродовж певного часу після перенесеного ГРЗ зберігаються підстави для повторного захворювання і це обумовлено зниженням імунних реакцій захисту і сенсibiliзацією дитячого організму. Відхилення в імунній системі організму майже завжди призводять не тільки до кількісних змін лімфоцитів, але і порушують їх функціональний стан. Порушення клітинного і гуморального імунітету, що виникають на початку ГРЗ, стійкі і не приходять в норму з клінічним одужанням. А у тих дітей, що повторно хворіють, в період між захворюваннями є виражені зміни імунного статусу, які свідчать про те, що із зникненням гострих явищ захворювання імунний гомеостаз відновлюється не відразу. Крім того, у дітей з незрілими захисно-приспосувними механізмами (з боку клітинного і/або гуморального імунітету, а також неспецифічних чинників захисту) утворюється порочний круг: антигенна стимуляція імунної системи приводить до напруги імунітету, до виснаження резервів, потім до розвитку вторинних імунодефіцитних станів, що сприяє рецидиву респіраторної патології і підвищенню захворюваності дітей.

Таким чином, високий рівень захворюваності, порушення імунітету і алергізація організму у дітей, які хворіють на повторні респіраторні захворювання, обумовлюють виділення їх в групу диспансерного спостереження і визначають актуальність питання їх імунореабілітації.

Серед великої кількості імунореабілітуючих заходів сучасна фармакологічна імунокорекція розглядається як основний компонент патогенетичної терапії

рецидивуючих респіраторних інфекцій у дітей. Тому імунокорегуючу терапію краще проводити в період ремісії хронічного захворювання, а також у здорових дітей з метою профілактики виникнення хронічних захворювань, що і об'єднує поняття імунореабілітації.

З метою вивчення впливу Трансфер Факторів на частоту ГРЗ у дітей нами було проведено клінічне і імунологічне обстеження 50 дітей віком від 5 до 14 років, які часто хворіли на гострі респіраторні інфекції. На першому етапі дослідження проведено вивчення індивідуальної чутливості лімфоцитів до ТФ *in vitro* у 33 часто хворіючих дітей. Індивідуальна чутливість імуноцитів до ТФ *in vitro* визначали за розробленим Н.Г.Бичковою «Способом визначення індивідуальної чутливості лімфоцитів до імуномодуляторів» (А.с. №1064952).

Трансфер Фактор (класичний) призначався 30 дітям віком від 5 до 14 років при виникненні ГРЗ і далі прийом продовжувався в періоді реконвалесценції з метою профілактики подальших повторних ГРЗ. У гострому періоді діти отримували загальноприйнятту терапію (за показаннями антибактеріальні, жарознижуючі і антигістамінні препарати, вітаміни). ТФ призначався дітям від 5 до 10 років - по 1 капсулі 2 рази на день, дітям старше 10 років - по 1 капсулі 3 рази на день курсами по 5 днів з п'ятиденною перервою між прийомами (всього - 4-5 курсів). Контрольну групу склали 20 часто хворіючих дітей. До неї увійшли діти, лікування яких проводилося по вищезазначеній стандартній схемі з використанням рослинних адаптогенів для попередження повторних ГРЗ.

Імунологічне обстеження включало: визначення вмісту сироваткових імуноглобулінів А, G, M, кількості імунокомпетентних клітин (CD3+, CD4+, CD22+, CD8+, CD16+), вивчення функціональної активності лімфоцитів (РБТЛ із ФГА) і активності неспецифічних чинників захисту (фагоцитоз) за загальноновизнаними методиками.

При зіставленні показників індивідуальної чутливості лімфоцитів *in vitro* з показниками імунограми за допомогою кореляційного аналізу ми виявили наступну закономірність.

Індивідуальна чутливість лімфоцитів до ТФ статистично достовірно негативно корелювала з відносною кількістю CD16+ лімфоцитів (Т-кілери) в периферичній крові. Цей факт може бути одним з додаткових критеріїв для використання ТФ. Можливо, підвищення чутливості Т-лімфоцитів до ТФ до певної міри компенсує зниження відносної кількості клітин-кілерів.

Показаннями до призначення ТФ групі ЧХД була середня і середньо-висока чутливість *in vitro* (25-96%) до ТФ, внаслідок чого ТФ був призначений 30 пацієнтам.

Як показали наші клінічні спостереження під впливом терапії з використанням ТФ у 26 (86,0%) дітей основної групи спостерігався виражений позитивний клінічний ефект. У пацієнтів зменшилися симптоми інтоксикації, покращився загальний стан. Перебіг ГРЗ був без ускладнень. Впродовж першого - третього місяця спостерігалось зменшення в об'ємі піднебінних мигдалин. Впродовж 4 - 6 місяців від початку лікування захворіло ГРЗ (легкого або середнього

ступеню тяжкості, без ускладнень) 7 (26,9%) з 26 дітей, що спостерігалися за вищезазначений період.

Побічних дій і алергічних реакцій при використанні ТФ не було.

У дітей контрольної групи, яким проводилося загальноприйняте лікування, безпосередній клінічний ефект був аналогічний основній групі. Проте результати катамнестичного спостереження впродовж 6 місяців свідчили про наявність повторних ГРЗ. 13 (65%) дітей мали повторні респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів впродовж 4 - 6 місяців. У 3 (15%) дітей був зареєстрований гострий бронхіт.

В цілому, в динаміці спостереження за ЧХД основної і контрольної групи статистично достовірно рідше хворіли ГРЗ діти основної групи ($\chi^2=6,66$; $p<0,01$).

Проведені імунологічні дослідження в динаміці спостереження дітей основної ($n=30$) і контрольної ($n=20$) груп.

До лікування у всіх ЧХД спостерігалось помірне зниження відносного вмісту CD3+, CD4+, CD16+ лімфоцитів і тенденція до збільшення CD22+лімфоцитів.

При використанні ТФ відмічена деяка тенденція до підвищення рівня CD3+, CD4+, але дані були не достовірні і не досягали рівня здорових дітей (норма - $54,5\pm 0,6\%$, $35,1\pm 0,5\%$ відповідно). Проте, статистично достовірним ($p<0,05$) було збільшення кількості CD16+ лімфоцитів в основній групі. У дітей контрольної групи їх кількість підвищувалася, але не достовірно.

У ЧХД спостерігалось статистично достовірне ($p<0,05$) зниження в порівнянні із здоровими дітьми фагоцитарного індексу нейтрофільних гранулоцитів в периферичній крові в обох групах. Статистично не достовірна була тенденція до зниження показників РБТЛ із ФГА.

Спостерігалася позитивна динаміка фагоцитарного індексу у дітей основної групи в порівнянні з дітьми контрольної групи ($p<0,05$). Фагоцитарний індекс збільшився в середньому на 8,0% і перевищував показники у здорових дітей. Такі дані вказують на достатньо активний вплив ТФ на фагоцитоз.

Під впливом терапії функціональна активність лімфоцитів за даними тесту (РБТЛ із ФГА) трохи підвищилася в обох групах ЧХД. У основній групі середній показник РБТЛ із ФГА досягав показників норми у здорових дітей.

У ЧХД до початку лікування спостерігалися зміни в показниках гуморального імунітету. Достовірно були понижені рівні IgG и IgM в обох вікових групах. Зміст IgA був вищий за норму у ЧХД у віці до 6 років і був зниженим у ЧХД старшої вікової групи.

У групі ЧХД 5-6 літнього віку, які отримували ТФ, спостерігалось помірне підвищення всіх класів імуноглобулінів, збільшувалось і перевищило норму вміст IgG в сироватці крові, а у дітей старшої вікової групи відбувалось незначне збільшення рівня IgG.

Нами додатково була оцінена частота ГРЗ у 21 дитини основної групи і 20 дітей з контрольної групи впродовж 10-12 місяців. 5 дітей з основної групи (вік 3-7 років), які захворіли ГРЗ повторно на протязі до 6 місяців спостереження, отримали

повторний курс ТФ по 1 капсулі 2 рази на день. ТФ призначався курсами по 5 днів з п'ятиденною перервою між прийомами (всього - 4-5 курсів).

Катамнестичні дані протягом 10 - 12 місяців показали, що в основній групі дітей, які отримували ТФ, у тому числі і повторно, 14 (66,6%) перейшли в групу тих, що епізодично хворіють. У контрольній групі, таких дітей було 6 (30,0%), що було статистично достовірним ($\chi^2=7,04$; $p<0,01$).

Отже, при використанні в комплексному лікуванні часто хворіючих дітей ТФ як нутріцевтика спостерігалася позитивна динаміка в клінічній картині захворювання. У пацієнтів з ГРЗ зменшувалися симптоми інтоксикації, поліпшувався загальний стан, ГРЗ протікали без ускладнень. Клінічна картина також характеризувалася статистично достовірним ($\chi^2=6,66$; $p<0,01$) зменшенням кількості дітей з повторними ГРЗ за 4-6 місяців спостереження. Катамнестичні дослідження протягом 10 - 12 місяців показали, що в основній групі 66,6% дітей перейшли в групу тих, що епізодично хворіють ($\chi^2=7,04$; $p<0,01$).

Таким чином, Трансфер Фактор (класичний) може бути рекомендований для використання в комплексі лікувально-реабілітаційних заходів часто хворіючим дітям з метою профілактики повторних ГРЗ.

2.2. Ефективність застосування Трансфер Фактора Плюс при рецидивуючому бронхіті

Серед контингенту дітей, які часто і тривало хворіють на респіраторні захворювання значну частину складають діти з рецидивуючим бронхітом.

Не дивлячись на те, що згідно МКБ Х перегляду реєструють лише 2 форми бронхіту (гострий, хронічний), в країнах СНД виділення рецидивуючого бронхіту як окремої нозологічної форми в дитячому віці є загальноновизнаним ще з 1981 р.

Аналіз чинників ризику, які сприяють виникненню рецидивуючого бронхіту показав, що респіраторним вірусам належить провідна роль в розвитку даної патології. Респіраторні віруси, порушуючи бар'єрні функції слизової оболонки дихальних шляхів, знижують місцеву і загальну імунологічну резистентність організму і тим самим створюють передумови для виникнення повторних гострих респіраторних вірусних інфекцій. Крім того, у дітей з РБ до шкільного віку формуються вогнища хронічного запалення ЛОР органів (тонзиліти, синусити), що послаблює стан місцевого імунітету слизових верхніх дихальних шляхів і сприяє рецидивуванню бронхіту. Тому такі діти потребують спостереження педіатром і проведення імунореабілітаційних заходів.

Ефективність застосування ТФ в комплексі імунореабілітаційних заходів у дітей з рецидивуючим бронхітом проведено у 80 дітей у віці 5-14 років. Обстежену групу склали діти з рецидивуючим бронхітом, які мали 3-4 рецидиви протягом року з тривалістю загострення впродовж 2-3 тижнів, що відповідало клінічним критеріям захворювання.

Всім спостережуваним дітям разом з вивченням анамнезу захворювання і життя, даних клінічного огляду проводився комплекс клініко-функціональних

досліджень, який включав оцінку імунологічного статусу, цитоморфологічні зміни індукованого мокротиння, дослідження функції зовнішнього дихання, вивчення мікробного спектру і вірусологічні дослідження носового слизу.

Критеріями ефективності імунореабілітаційних заходів, що проводяться, у дітей з рецидивуючим бронхітом були:

- частота рецидивів бронхіту протягом року;
- кількість випадків гострої респіраторної інфекції протягом року;
- динаміка показників цитологічного складу індукованого мокротиння;
- динаміка показників імунологічного статусу.

З метою вивчення ефективності імунореабілітації всі обстежені діти з рецидивуючим бронхітом методом рандомізації були розподілені на 2 групи: основну (40 дітей) і контрольну (40 дітей).

Всім дітям призначався базисний реабілітаційний комплекс, який включав муколітики (за показаннями), вітамінотерапію, загартовуючі заходи та кінезотерапію.

Діти основної групи на тлі базисного комплексу отримували Трансфер Фактор Плюс в наступному режимі дозування: діти від 5 до 7 років – по 1 капсулі в день, від 7 до 14 років – по 2 капсули в день впродовж 10 днів, а потім 1 раз на квартал протягом 10 днів.

Трансфер Фактор Плюс наряду з концентратом молозива містить компоненти, які підвищують його біологічні властивості (цинк метіонін, суміш Кордівант, екстракт бобів сої (фіто стиролу), харчові дріжджі).

Результати моніторингового спостереження за обстеженими дітьми з рецидивуючим бронхітом впродовж 24 місяців свідчили, що включення Трансфер Фактор Плюс в комплекс імуно-реабілітаційних заходів позитивно впливало на клінічний перебіг захворювання.

Так, стійка клініко–лабораторна ремісія у дітей з рецидивуючим бронхітом досягнута в 94,0% дітей основної групи і в 60,0% хворих контрольної групи ($p < 0,05$). В 90,0% дітей основної групи не було рецидивів бронхіту в той час, як в 70,0% дітей контрольної групи, реєструвалися 1-2 кратні рецидиви бронхіту. Крім того, у хворих основної групи реєструвалася в 2 рази менше епізодів гострих респіраторних захворювань, ніж в групі контролю.

Поліпшенню клінічного перебігу РБ у дітей основної групи відповідала позитивна динаміка показників клітинного складу індукованого мокротиння. Про це свідчило достовірне зниження кількості ефекторних клітин в індукованому мокротинні в порівнянні з контрольною групою ($0,9 \pm 0,02$) 106/л, $p < 0,05$); збільшення кількості макрофагів, зниження нейтрофілів і лімфоцитів, дистрофічно змінених клітин війчатого епітелію до 60%. У дітей контрольної групи реєструвалися стійкі цитоморфологічні зміни.

Слід зазначити, що у 2/3 дітей основної групи і 1/3 діти контрольної групи спостерігалися зменшення мікробного обсеменіння слизової оболонки носа і мигдалин і відсутність інфікованості респіраторними вірусами.

Відповідно поліпшенню клінічного перебігу рецидивуючого бронхіту у обстежених дітей основної групи відмічалася позитивна динаміка в імунологічному статусі.

Згідно отриманим результатам імунологічних досліджень у дітей основної групи достовірно збільшилася кількість CD3+ і CD4+ кліток, нормалізувався рівень CD19+, імунорегуляторний індекс, а також відмічена тенденція до нормалізації імуноглобулінів основних класів. Крім того, відмічена також позитивна динаміка показників фагоцитозу: збільшення відсотка кліток, що фагоцитують, до $(72 \pm 1,2)\%$, числа латекс-частинок до $(8,2 \pm 0,1)\%$, зниження спонтанного НСТ-теста до $(17,1 \pm 0,15)\%$, збільшення фагоцитарного резерву до $(24,3 \pm 0,5)\%$.

При аналізі динаміки рівнів sIgA під дією імунореабілітації було встановлено, що включення Трансфер Фактор Плюс сприяло відновленню місцевого протиінфекційного захисту, на що вказувало підвищення їх рівнів в слині $(189,4 \pm 89,1)$ јд/мл і в крові $(2,27 \pm 1,39)$ јд/мл.

Позитивна динаміка показників клітинного складу індукованого мокротиння і рівнів sIgA може бути пояснена тим, що Трансфер Фактор Плюс покращує місцевий імунітет, зокрема, сприяє підвищенню макрофагальних реакцій слизової оболонки дихальних шляхів.

У дітей контрольної групи не визначені статистично достовірні відмінності в динаміці імунологічних показників, що вивчалися. Отримані дані свідчать про імуно-модулюючий ефект Трансфер Фактор Плюс.

Таким чином, нами встановлена ефективність вживання Трансфер Фактор Плюс в комплексі імунореабілітаційних заходів у дітей з рецидивуючим бронхітом. Відмічена хороша переносимість препарату і відсутність побічних дій.

Терапевтичний ефект Трансфер Фактор Плюс у дітей з рецидивуючим бронхітом пов'язаний з його імуномодулюючими властивостями, зокрема з впливом:

- на клітинну і гуморальну ланку імунітету (збільшення кількості CD3+, CD4+ кліток, нормалізація CD19+ кліток і імунорегуляторного індексу, нормалізація рівнів імуноглобулінів основних класів);
- на показники неспецифічної резистентності (підвищення рівнів sIgA);
- макрофагальні реакції слизової оболонки дихальних шляхів (за даними цитоморфологічноо дослідження індукованого мокротиння).

Трансфер Фактор Плюс може широко використовуватися в комплексі імунореабілітаційних заходів у дітей з рецидивуючим бронхітом і розглядатися як засіб вторинної профілактики при респіраторній патології.

3. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРАНСФЕР ФАКТОРА В КОМПЛЕКСІ ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Зростання алергічних хвороб, що продовжується за останні роки, у дітей ставить проблему алергічної патології в ряд найбільш найважливіших проблем сучасної медицини. За даними епідеміологічних досліджень, проведених за кордоном і по окремих нозологіях в Україні, даною патологією страждає до 25% дитячого населення, при цьому найчастіше реєструється atopічний дерматит, бронхіальна астма, алергічний риніт, кропив'янка.

Клінічна реалізація алергічної патології здійснюється за участю імунної системи. При цьому в залежності від провідного патогенетичного механізму залучаються як чинники природженої так і специфічної імунної відповіді.

Відомо, що патогенетичні механізми розвитку алергії лежать, перш за все, в порушенні спрямованості диференціації Т-лімфоцитів, зниження активності Т-супресорних реакцій. Тому пошук природних засобів, що регулюють активність супресорних кліток, модулюють локальні і загальні імунні реакції, відкриває нові перспективи в імунореабілітації дітей з алергічною патологією.

Проведені нами дослідження у дітей з бронхіальною астмою різного ступеню тяжкості показали, що у 2/3 обстежених дітей відмічаються різноспрямовані зміни в імунологічному статусі, серед яких найбільш значущими були: зниження відносної кількості CD3+, CD8+ кліток; підвищення CD19+, концентрації IgG і IgE при відносному зниженні концентрації IgM і показників місцевого імунітету (SgA, лізоциму) в індукованому мокротинні обстежених дітей.

Враховуючи імуномодулюючі властивості ТФ, даний імунонутрицевтик був включений в комплекс як специфічних (при проведенні алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ)) так і неспецифічних імунореабілітаційних заходів (у епідемічний сезон підвищення гострих респіраторних інфекцій) у дітей з БА на тлі стандартної базисної терапії.

Під нашим спостереженням знаходилося 105 дітей у віці 5-12 років з бронхіальною астмою різного ступеню тяжкості. З них 35 дітей отримували ТФ в комплексі з АСІТ (1-я група) і 40 дітей в комплексі протирецидивних заходів (2-я група) на амбулаторно-поліклінічному етапі лікування. Групу контролю склали 30 дітей з БА, які були ідентичні за віком, статтю та тяжкістю перебігу захворювання.

ТФ призначався згідно розробленій схемі: дітям 5-7 років – по 1 капсулі 1 раз на добу, дітям 7-15 років – по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 10 днів з повторними курсами в осінньо-зимовий період протягом 10 днів (по 2 курси з тижневою перервою).

Критеріями ефективності проведеного лікування були: динаміка денних, нічних симптомів (кашлю, нападів задухи, утрудненого дихання), частота загострень, наявність епізодів гострих респіраторних інфекцій, показників функції зовнішнього дихання, клітинного складу індукованого мокротиння та імунного статусу. Період катамнестичного спостереження склав 12 місяців. Моніторинг

імунологічних показників проводився через 45 днів від початку лікування і в кінці спостереження.

Проведеними дослідженнями встановлено, що включення в комплексну терапію ТФ у дітей з БА позитивно впливає на перебіг захворювання за рахунок підвищення ефективності медикаментозного лікування (збереження монотерапії інгаляційних глюкокортикостероїдів у дітей 1-ї групи і зниження об'єму медикаментозних препаратів у дітей 2-ї групи). Це може бути пояснено зниженням в 1,6 разів частоти ГРЗ (як тригера загострень) верхніх дихальних шляхів і легшим їх перебігом.

Відповідно до позитивної динаміки перебігу захворювання, що супроводилося достовірним покращенням функціональних параметрів при спірометричному дослідженні (FEV1, FVC, PEF), покращувалися і показники цитограми індукованого мокротиння. На тлі терапії ТФ вірогідно зменшилась кількість еозинофілів, базофілів і підвищилась кількість макрофагів у дітей основної групи (1-й і 2-й) в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$), що відображає зменшення ступеню алергічного запалення і поліпшення захисних механізмів респіраторного тракту.

Включення ТФ в комплекс імунореабілітаційних заходів у обстежених дітей супроводилось нормалізацією імунного статусу. На тлі проведеної терапії вже через 3 місяці спостереження мала місце нормалізація СДЗ+ (з $49,60 \pm 1,50$ до $56,30 \pm 1,10\%$ - в 1-й групі і до $55,70 \pm 1,00$ - в 2-й групі, $p < 0,05$ в порівнянні з належним значенням) та CD8+ (з $15,30 \pm 1,10$ до $19,60 \pm 1,00\%$ - в 1-й і $18,60 \pm 1,30$ - в 2-й групі, $p < 0,05$). Крім того, в групі дітей з початково зниженими показниками місцевого імунітету (sIgA, лізоцим) відмічалась їх позитивна динаміка вже через 1,5 місяця від початку спостереження. У групі контролю реєструвалася лише тенденція до поліпшення досліджуваних імунологічних параметрів. Катамнестичні спостереження через рік показали, що в групі дітей, які отримували ТФ відмічалось зменшення рецидивів захворювання в 1,4 рази.

Слід відмітити добру переносимість ТФ у всіх спостережуваних дітей, що виражалось у відсутності побічної дії.

Таким чином, проведені дослідження по вивченню ефективності ТФ в комплексній терапії дітей з БА показали позитивний його вплив на перебіг захворювання, активність запальних змін в дихальних шляхах, імунологічну резистентність.

Трансфер фактор може бути рекомендований для застосування у дітей з БА як імунонутрицевтик з метою зменшення алергічного запалення дихальних шляхів та поліпшення захисту імунологічних механізмів респіраторного тракту.

4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНСФЕР ФАКТОРА У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ

Однією з актуальних проблем педіатрії є atopічний дерматит (АД), оскільки дана патологія маніфестує в ранньому дитячому віці, має хронічний перебіг з частими загостреннями, ускладнюється вторинною піогенною інфекцією, супроводжується ураженням інших органів і систем, що приводить до ранньої інвалідизації дітей.

Під нашим спостереженням знаходилося 50 дітей у віці 5-10 років з atopічним дерматитом легкого та середньотяжкого перебігу. Всі обстежені діти методом рандомізації були розділені на дві групи. Основній групі дітей (28 пацієнтів) на тлі базисної терапії, яка відповідала об'єму лікування згідно протоколу надання медичної допомоги дітям з даною патологією (наказ МОЗ України № 767), який передбачає проведення, перш за все, дієтичних заходів, призначався ТФ за розробленою схемою. В період загострення atopічного дерматиту ТФ застосовувався наступним чином: дітям від 5 до 7 років - по 1 капсулі 2 рази на добу, дітям від 7 до 15 років – по 1 капсулі 3 рази на добу 3–х кратним курсом протягом 5 діб з 5 добовою перервою. Повторні курси проводили щомісячно тривалістю 10 діб (в осінньо-зимовий і весняний період року): дітям 5-7 років по 1 капсулі 1 раз на добу, дітям 7-15 років 2 рази на добу.

Контрольна група, яку склали 22 дитини відповідного віку та тяжкості АД, отримувала лише базисну терапію.

Критеріями ефективності проведеного лікування були: динаміка перебігу захворювання, яка оцінювалася за бальною шкалою Scord; частота загострень; динаміка показника колонізації (КОЕ) *St. aureus* при бактеріологічному дослідженні зіскобу зі шкіри. Оцінка ефективності лікування дітей основної і контрольної групи проводилася за допомогою інтегрального показника патології (ІПП).

Бальна оцінка ступеню тяжкості АД за індексом SCORAD полягала в оцінці ступеню тяжкості АД за трьома напрямками: поширеністю уражень, інтенсивністю (виразністю) уражень і суб'єктивній оцінці хворим свого стану. Отримані бали по кожній з ознак використовували у формулі для підрахунку індексу SCORAD.

Оцінка поширеності уражень на поверхні шкіри (%) за правилом дев'ятки (різні відношення частин тіла у дітей до 2 років і старше 2 років і дорослих) представлено в таблиці 2:

Таблиця 2 - Оцінка поширеності уражень на поверхні шкіри у дітей з АД (у відсотках)

Частина тіла	Діти до 2 років		Діти старше 2 років і дорослі	
	Передня частина	Задня частина	Передня частина	Задня частина
Голова	8,5	8,5	4,5	4,5

Тулуб	18	18	18	18
Верхня				
кінцівка	4,5	4,5	4,5	4,5
Нижня				
кінцівка	6	6	9	9
Кисть	-	-	1	1
Геніталії	-	-	1	-

Показник SCORAD Index вираховували згідно формулі:

$$\text{SCORAD Index} = A/5 + 7 \times B/2 + C,$$

де А – площа ураження шкіри у відсотках; В – сума балів об’єктивних ознак;

С – сума балів суб’єктивних ознак.

Критерії визначення ступеню тяжкості АД представлено в таблиці 3.

Таблиця 3 - Критерії оцінки ступеню тяжкості АД

АД	Ступінь тяжкості	SCORAD Index	Тривалість загострень/ремісій	Відповідь на терапію
Легкий	балів	до 20	1-2 рази на рік, ремісія довготривала	хороша відповідь на терапію
Середньотяжкий	балів	20-40	ремісія менше 4 місяців довготривалі загострення,	невиражений ефект від терапії
Тяжкий		> 40 балів	2 місяців	малоефективна терапія

В обстежену групу увійшли діти з АД переважно легкого перебігу (18 дітей), індекс Scorad яких склав $16,4 \pm 7,3$ бали та діти з середньотяжким перебігом АД (10 дітей, індекс Scorad $38,4 \pm 2,6$ бали). Бактеріологічні дослідження зіскобу зі шкіри, проведені з різних ділянок шкіри в 100,0% дітей дали позитивний результат. В більшості дітей виявлена колонізація шкіри патогенними мікроорганізмами. Так, *St. aureus* висівався в 74,6% випадків, *Str.epidermalis* - в 17,5% хворих та гриби роду *Candida* в 16,2% дітей.

Проведені дослідження по вивченню ефективності застосування ТФ в комплексі лікувально-профілактичних заходів у дітей з АД довели позитивний вплив даного імунонутрицевтика на перебіг захворювання. Оцінюючи динаміку індексу Scorad було відмічено вірогідне його зниження (з $38,4 \pm 2,6$ до $19,4 \pm 7,3$ у хворих з середньотяжким перебігом та з $16,4 \pm 7,3$ до $10 \pm 2,4$ у дітей з легким перебігом захворювання ($p < 0,05$) в порівнянні з групою контролю).

Відповідно позитивній клінічній динаміці АД зменшився і показник колонізації патогенної мікрофлори у 1/3 хворих.

Поетапне застосування ТФ у дітей з АД в комплексі імунореабілітаційних заходів дозволило знизити частоту загострень atopічного дерматиту в 1,4 рази у дітей основної групи. Отримані результати дослідження документовані проведеними математичними розрахунками інтегрального показника патології (ІПП), який довів підвищення ефективності удосконаленого лікувально-профілактичного комплексу з застосуванням ТФ в 1,3 рази порівняно з базисною терапією.

Таким чином, проведені дослідження обґрунтовують можливість застосування ТФ як імунонутрицевтика в комплексі дієтичних заходів у дітей з atopічним дерматитом, незалежно від періоду захворювання.

5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Серед захворювань, які порушують репродуктивну функцію жінок, одне з основних місць займають хронічні запальні захворювання статевих органів. В Україні ця патологія в структурі гінекологічної захворюваності складає від 60 до 80%.

В етіології цієї групи захворювань характерною ознакою мікробіоценозу сечовивідних і статевих органів є: поява значної кількості нового виду мікроорганізмів, більшість з яких можуть передаватися статевим шляхом. Серед них найбільше значення у виникненні хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів відіграють хламідії, мікоплазми, уреоплазми та трихомонади, які у вигляді моноінфекції зустрічаються рідко. Серед мікробних асоціацій найбільш частими серед жінок з хронічними запальними захворюваннями зустрічаються асоціації хламідій з трихомонадами (більше 30% випадків), уреоплазмами (більше 35% випадків) і мікоплазмами (близько 20% випадків). Часто (більше 17% випадків) до складу асоціацій входить грибкова флора (кандидозна флора) і вірусна інфекція (найчастіше вірус герпесу тип II). Не можна не звернути особливу увагу на той факт, що наявність вищезгаданих мікроорганізмів та інфекцій обумовлює те, що викликається ними, а також істотно підвищується ризик передачі ВІЛ-інфекції.

Проникненню інфекційних агентів сприяють багато чинників: перш за все це зниження бар'єрних функцій організму макрофагального захисту лізоциму – пептидної системи тромбоцитів та імунних механізмів (Т-лімфоцити, імуноглобуліни, система комплімента).

Певну роль в зниженні імунітету може грати наявність осередків інфекції, зокрема хронічних захворювань сечовивідної системи, жовчного міхура і печінки, хронічного тонзиліту. У таких випадках спостерігається вторинний імунодефіцитний стан. Тому в комплексній терапії цих захворювань потрібно призначати імунокорегуючу терапію.

Імунокорегуючу терапію доцільно проводити не лише для профілактики виникнення хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів, але і в процесі їх лікування.

Враховуючи високі біологічні властивості ТФ та їх позитивний вплив на імунний статус, а також відсутність побічної дії на організм людини, нами були проведені клінічні дослідження по вивченню впливу ТФ в комплексі оздоровчо-лікувальних заходів у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів.

Під нашим спостереженням знаходилося 100 жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів. Всі вони були розподілені на групи по 25 жінок.

Перша група – жінки з хронічними запальними захворюваннями статевих органів, які в комплексній терапії отримували Трансфер Фактор (класичний).

Друга група – жінки з хронічними запальними захворюваннями статевих органів, які в комплексній терапії отримували Трансфер Фактор Плюс.

Третя група – жінки з хронічними запальними захворюваннями статевих органів, які в комплексній терапії отримували Трансфер Фактор Едвенсд™.

Контрольну групу склали жінки з хронічними запальними захворюваннями статевих органів, які не отримували наведені вище імунонотіцевтики.

У динаміці комплексної терапії з застосуванням ТФ всім обстеженим жінкам з хронічними запальними захворюваннями статевих органів проводили мікробіологічне, вірусологічне дослідження, ультразвукову діагностику стану внутрішніх статевих органів, визначалися показники клітинного і гуморального імунітету.

Лише етапність при лікуванні жінки з хронічними запальними захворюваннями статевих органів дозволяє провести успішне лікування як запального процесу, так і інфекцій, які його викликали і тих негативних наслідків в стані репродуктивного здоров'я і здоров'я взагалі, яке має дана група жінок фертильного віку. В результаті проведених нами досліджень, ми рекомендуємо дотримуватися такої етапності в лікуванні цієї групи захворювань: I етап лікування – етіотропна терапія (направлена на мікробний чинник), імуномодулююча терапія, гіпосенсибілізуюча терапія, «місцева» терапія; II етап – призначається в разі виявлення вірусної інфекції – противірусні препарати, імуностимулююча і імуномодулююча терапія, «місцева» терапія; III етап – «розсмоктуюча» терапія, вітамінотерапія, імунокорегуюча терапія; при необхідності корекція гормональних порушень.

Проведені нами дослідження показали, що в мікробному спектрі мікробіоценозу уrogenітальних органів хворих з хронічними запальними захворюваннями статевих органів присутня різна мікрофлора, серед якої є представники патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, а також інфекції, які передаються статевим шляхом.

Слід звернути увагу, що у 82% випадків при визначенні біотопу організму жінки з цією патологією мікроорганізми зустрічалися в різних асоціаціях. Частішими серед них були стафілокок епідермальний, кишкова паличка, гриби роду Кандіда (у 45% випадків); коринебактерії, кишкова паличка, гриби роду Кандіда (у 28% випадків); стафілокок, кишкова паличка, стрептокок (у 12%); стрептокок, хламідії, гриби роду Кандіда (у 10% випадків).

Отримані результати мікробіологічного обстеження жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів показали, що хламідії є етіологічним чинником в розвитку цієї групи захворювань. Але ізольовані у вигляді монобудників ні в одній з обстеженої жінки не визначилися. Частіше за хламідії у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів зустрічалися в асоціаціях. Так частота асоціацій хламідії – золотистий стафілокок – гриби роду Кандіда зустрічалися у 32% жінок з цією патологією. Об'єднання хламідій з кишковою паличкою, епідермальним гемолітичним стафілококом склало 24%. Часто (22%) хламідії у обстежених жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів зустрічалися в поєднанні з пепто-стрептококами, вірусами статевого герпесу, цитомегаловірусом, уреа- та мікоплазмами.

Дані імунологічного обстеження у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів свідчать про те, що у цих хворих відбуваються зміни в стані клітинного та гуморального імунітету, змінюється здатність лімфоцитів до трансформації в бласти та підвищеному стані рецепторного апарату Т-лімфоцитів до розеткоутворення. Зниження стану клітинного імунітету поряд із змінами в гуморальному імунітеті, які виявляються у вигляді збільшення кількості специфічних (до визначення мікробних чинників) імуноглобулінів G і M.

Особливості змін в мікробіоценозі уrogenітальних органів та стані клітинного і гуморального імунітету представлені в таблиці. 4.

Таблиця 4 – Показники клітинного і гуморального імунітету у хворих з хронічними запальними захворюваннями статевих органів хламідійної етіології в динаміці

Групи обстеження	РБТ,%	Е- РОК,%	Імуноглобуліни		
			G	M	A
I група до лікування 7	49,0±0,7	43,0±0,3	8,0±0,2	2,2±0,01	0,9±0,
I група після лікування 6*	59,0±0,5*	55,0±0,28	5,1±0,1*	1,0±0,02	0,8±0,
II група до лікування 6	48,0±0,6	44,0±0,3	8,2±0,3	2,3±0,01	0,9±0,
II група після лікування 5*	59,0±0,6*	56,0±0,3*	4,9±0,	- 01	0,9±0,
III група до лікування 6	50,0±0,7	43,0±0,3	7,9±0,1	2,1±0,01	0,9±0,
III група після лікування 6*	60,0±0,5*	57,0±0,	-	- 01	0,7±0,
Контроль на група до лікування 7	47,0±0,5	42,0±0,3	7,7±0,2	2,3±0,01	0,9±0,
Контроль на група після лікування 6	48,0±0,4*	46,0±0,	- 1	2,1±0,0	0,9±

Після проведеного комплексного лікування із застосуванням Трансфер Фактор, Трансфер Фактор Плюс і Трансфер Фактор ЕдвенсдTM симптоми хронічних запальних захворювань статевих органів зникли у 92% жінок. У 8% пролікованих хворих залишалися тазові болі і порушення менструальної функції, що потребувало додаткової корекції призначення гормональної терапії і терапії, направленої на лікування спайкового процесу органів малого тазу.

Мікробіологічні обстеження жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів, що отримували комплексну терапію: Трансфер Фактор, Трансфер Фактор Плюс і Трансфер Фактор ЕдвенсдTM, показали високу ефективність у 98%

випадків. У 2% випадків після проведеного лікування було відмічено слабопозитивні результати, що потребувало додаткового призначення антибіотикокорекції.

Дані імунологічного дослідження, проведеного жінкам всіх груп, показали, що у жінок I, II і III груп (які використовували в комплексній терапії ТФ, ТФ плюс і ТФ ЕдвенсдTM) показали покращення стану імунітету, про що свідчило достовірне зменшення вмісту IgG, IgM (особливо специфічних імуноглобулінів до хламідійної та стафілококової інфекціям).

Найбільш значимі результати наголошувалися в групі хворих, які отримували Трансфер Фактор Плюс і Трансфер Фактор ЕдвенсдTM, що свідчить про їх більшу ефективність.

Проведені клінічні дослідження дозволяють рекомендувати вживання ТФ як нутріцевтиків, що покращують функціональний стан імунної системи в лікувально-профілактичних заходах у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів.

6. СХЕМИ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ В КОМПЛЕКСІ ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ

Комплексна імунореабілітація має бути поетапною і проходить обов'язково під контролем імунологічного моніторингу.

При рецидивуючому перебігу хвороби поетапні імунореабілітуючі заходи є патогенетично обумовленими і сприяють регресії основних клінічних проявів захворювання, запобігають прогресу патологічного процесу.

Процес імунореабілітації повинен включати базисний, відновлювальний і підтримуючий етапи імунореабілітації.

Базисна імунореабілітація проводиться при загостренні хронічного або гострого протікання захворювання. Цей етап імунореабілітації продовжується до 30 днів на тлі базисної терапії захворювання після встановлення тяжкості імунної патології.

Відновлювальна імунореабілітація проводиться в період реконвалесценції і полягає в проведенні відновного лікування.

Підтримуюча імунореабілітація проводиться в комплексі протирецидивного лікування в період ремісії захворювання.

Нами розроблені схеми імунореабілітаційних заходів для дітей з респіраторною патологією, бронхіальною астмою і atopічним дерматитом (таблиця 5).

Таблиця 5 – СХЕМИ ВЖИВАННЯ ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ В КОМПЛЕКСІ ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ

Захворювання	Трансфер фактор (ТФ)	Базисна імунореабілітація (у гострий період)		Відновлювальна імунореабілітація (у стадії реконвалесценції)		Підтримуюча імунореабілітація (протирецидивні заходи)	
		Спосіб застосування	Тривалість	Спосіб застосування	Тривалість	Спосіб застосування	Тривалість
Гострі респіраторні інфекції	ТФ	від 5 до 7 років 1 капсула х 2 рази	5 днів	від 5 до 7 років 1 капсула	7 днів	від 5 до 7 років 1 капсула	5 днів 1 раз на квартал і в епідемію

		Від 7 до 15 років 1 капсула х 3 рази		а х 1 раз Е ід 7 до 15 років 1 капсула х 2 рази		а х 2 рази логічних випадках ЕРІ ід 7 до 15 років 1 капсула х 3 рази
Рецидивуючий бронхіт	ТФ (Плюс)	від 5 до 7 років 1 капсула х 2 рази Від 7 до 15 років 1 капсула х 3 рази	10 днів	В ід 5 до 7 років 1 капсула х 1 раз Е ід 7 до 15 років 1 капсула х 2 рази	10 днів	В ід 5 до 7 років 1 капсула х 1 раз 10 Еднів 1 раз на квартал і в епідемію логічних випадках РІ
Бронхіальна астма	ТФ	від 5 до 7 років 1 капсула х 2 рази Від 7 до 15 років 1 капсула х 3 рази	2 курси по 7 днів з 10 денною перервою	В ід 5 до 7 років 1 капсула х 1 раз Е ід 7 до 15 років 1 капсула х 2 рази	10 днів	В ід 5 до 7 років 1 капсула х 1 раз 2 курси по 10 днів з 7 денною перервою в осінньо-зимовий період
Атопічний дерматит	ТФ (Плюс)	від 5 до 7 років	3 курси по 5 днів з 5	В ід 5 до 7 років	У період	В ід 5 до 7 років

		1 капсула х 2 рази	денною перервою	1 року щомісяч по 10 днів	1 року щомісяч по 10 днів	1 року щомісяч по 10 днів	1 року щомісяч по 10 днів
		Від 7 до 15 років		Через 7 днів	Через 7 днів	Через 7 днів	Через 7 днів
		1 капсула х 3 рази		15 років	15 років	15 років	15 років
				1 капсула х 2 рази	1 капсула х 2 рази	1 капсула х 2 рази	1 капсула х 2 рази

Схеми лікування жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів

I етап лікування – етіотропна терапія (направлена на мікробний чинник), імуномодуюча терапія (застосування Трансфер Факторів), гіпосенсибілізуюча терапія, «місцева» терапія;

II етап – призначається в разі виявлення вірусної інфекції – протівірусні препарати, імуностимулююча і імуномодуюча терапія (застосування Трансфер Факторів), «місцева» терапія;

III етап – «розсмоктуюча» терапія, вітамінотерапія, імунокорегуюча терапія (Трансфер Фактори); при необхідності корекція гормональних порушень.

ВИСНОВКИ

1. Продукти лінії 4Life Трансфер фактори є гіпоалергенним імуно-нутрицевтиком, отриманим з молозива коров'ячого молока, що містять цитокинові фракції ідентичні лейкоцитарним цитокінам. Перевагою їх застосування перед відомими ендогенними імуномодуляторами є природний характер, універсальний механізм дії і відсутність протипоказань.
2. Клінічні дослідження свідчать про високу ефективність трансфер факторів в комплексі імунореабілітаційних заходів у дітей з респіраторною патологією, бронхіальною астмою, атопічним дерматитом.
3. Позитивний вплив трансфер факторів як імунонутрицевтиків пов'язаний з їх імуномодулюючим ефектом, а саме впливом на клітинну ланку імунітету за рахунок підвищення CD3+ і CD8+ клітин і на показники місцевого імунітету (підвищення рівня секреторного імуноглобуліну А, лізоциму, кількості макрофагів і лімфоцитів в індукованому мокротинні).
4. Розроблені схеми поетапного застосування трансфер факторів в комплексі лікувальних і реабілітаційних заходів у дітей з соматичною патологією повинні включати базисну, відновну підтримуючу імунореабілітацію.
5. Проведені клінічні дослідження дозволяють рекомендувати застосування трансфер факторів як імунонутрицевтиків, що покращують функціональний стан імунної системи і підвищують ефективність лікувально-профілактичних заходів у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенни Ф. Хроника Трансфер фактора. Факты, научные публикации, отзывы и мнения специалистов, впечатления конкретных пациентов / Ф. Бенни; Перевод Г.П. Стрельниковой. – 36 с.
2. Воробьев А.А. Сборник материалов по результатам клинических опробаций и практического использования нутрицевтиков содержащих трансфер фактор (Transfer factor™) / А.А. Воробьев, М.В. Кисилевский, Е.О. Халтурина. – 230 с.
3. Дранник Г.Н. In vitro продукция ИЛ-12, 15, 18 клетками больных хронической герпес-вирусной инфекцией под влиянием Трансфер Фактора Эдвенсд / Г.Н. Дранник // В кн.: «Интегративная медицина» / Материалы международной конференции, 30-31 мая, 2009, г Киев. – с. 135-138.
4. Есенгельдиева А.М. Алиментарная поддержка химиотерапии туберкулеза легких с первичной множественной лекарственной устойчивостью с помощью биологически активной добавки к пище «Трансфер фактор-плюс»: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.07 / Есенгельдиева Айгуль Молдабековна. – Алматы., 2010.- 29 с.
5. Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных и соматических заболеваниях с использованием трансфер факторов: методическое письмо / А.А. Воробьев, Ю.В. Тельных, Е.О.Халтурина и соавт. – 2004. – 35 с.
6. Летифов Г.М. Трансфер фактор – уникальное иммунорегулирующее средство. Опыт применения в медицинской практике. – Барнаул. – 22 с.
7. В.Ф. Лапшин. Эффективность применения «Трансфер фактор плюс» в иммунореабилитации детей с рецидивирующим бронхитом /В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец, А.В. Пьянкова // В кн.: «Интегративная медицина» / Материалы международной конференции, 30-31 мая, 2009, г Киев. – с. 139-144.
8. Хэннен Уильям Дж. Трансфер фактор-плюс. Идеальная комбинация биологически активных веществ для оптимального иммунитета / Хэннен Уильям Дж.; под ред. Ю.П. Гичева, Э.Огановой [перевод с англ. Ю.Ю. Гичева]. – Новосибирск. – 2001. – 73 с.