
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 615.37: 616-097

© И.А. Кузьмин, Е.В. Бобкова, М.М. Алсынбаев

И.А. Кузьмин, Е.В. Бобкова, М.М. Алсынбаев
ФАКТОР ПЕРЕНОС: КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ филиал «Иммунопрепарат», г. Уфа

Настоящая статья посвящена анализу данных по применению препаратов с активностью фактора переноса. Даны рекомендации по практическим аспектам применения.

Ключевые слова: фактор переноса, применение, эффективность.

I.A. Kuzmin, E.V. Bobkova, M.M. Alsynbayev
TRANSFER FACTOR: CLINICAL APPLICATION

The present article is devoted to analysis of data on the clinical application of preparations with transfer factor activity. Recommendation on practical use of the TF are presented.

Key words: transfer factor, application, effect

Продолжая серию статей, посвящённых препаратам с активностью фактора переноса, мы попытались обобщить накопленный опыт в плане практических аспектов применения этих препаратов и надеемся познакомить с ним читателей.

Впервые препарат с активностью фактора переноса был применен как иммунопотенцирующий агент в 1970 году [12, 14] у больного с синдромом Вискотта–Олдрича. В дальнейшем препараты с активностью фактора переноса были использованы для лечения широкого круга заболеваний:

- при первичных иммунодефицитных состояниях, характеризующихся снижением Т–клеточной активности;
- при рецидивирующих острых диссеминированных инфекциях, вызванных вирусами, грибами или внутриклеточными бактериями, особенно у лиц с неполноценной иммунной системой;
- при онкологических заболеваниях.

При клиническом применении дозу препарата с активностью фактора переноса обычно выражали в условных единицах активности. Одна единица была эквивалентна либо 5.108 лейкоцитов (наиболее часто используемая), либо 109 лейкоцитов.

Наиболее постоянные успехи были достигнуты при комбинированном лечении препаратом с активностью фактора переноса и этиотропными средствами больных хроническим слизисто-кожным кандидомикозом, при котором доказан селективный дефект Т–клеточного иммунитета и отмечены его характерные признаки, включающие отрицательную кожную пробу ГЗТ и продукцию МИФ на антигены грибка. После назначения препарата с активностью фактора переноса клиническое улучшение обычно сопровождалось восстановлением реакции ГЗТ *in vitro* и *in vivo*, хотя в последнем случае отмечены значительные колебания. Установлено, что препараты с активностью фактора переноса дают наилучшие результаты, если их назначают на ранних стадиях болезни и эффективны у больных, страдающих сопутствующими эндокринопатиями.

Документированные результаты получены при лечении больных с синдрома Вискотта–Олдрича, обычно сцепленного с полом, для которого характерна экзема, повторяющиеся пиогенные инфекции и тром-боцитопения. У больных наблюдаются кровотечения в ранние периоды жизни, вызванные тромбоцитопенией, и почти всегда развиваются повто-

ряющиеся бактериальные инфекции (пневмония, менингиты, воспаления среднего уха).

Первые результаты [12, 13, 14], были в последствии подтверждены рядом исследователей. Опубликованы данные [6] об улучшении клинического состояния у больных уже после двух инъекций препарата с активностью фактора переноса.

Успешное лечение препаратами с активностью фактора переноса хронических слизисто-кожных кандидомикозов и синдрома Вискотта–Олдрича дало повод для его применения у больных с рецидивирующими инфекциями и с острыми диссеминированными инфекциями. При лечении таких больных препаратами с активностью фактора переноса наблюдали различные результаты. У одних больных наблюдалось клиническое улучшение с восстановлением реакций ГЗТ, у других восстановление реакций ГЗТ без клинического улучшения. Наряду с этим, у части больных отсутствовали как клиническое улучшение, так и восстановление реакции ГЗТ.

Отмечено, что препараты с активностью фактора переноса не могут помочь в условиях высокой антигенной нагрузки (антигенемия), наблюдаемой при гепатите В, подостром склерозирующем панэнцефалите.

Препараты с активностью фактора переноса необходимо применять совместно с соответствующей базисной терапией. У больных с инфекциями, вызванными микроорганизмами (вирусами, грибами, внутриклеточными бактериями), при которых основную роль играют клеточные иммунные реакции, из-за отсутствия стандартных тестов, характеризующих активность препарата, и схем лечения трудно сравнивать результаты различных исследователей.

Особого внимания заслуживает использование препаратов с активностью фактора переноса у ранее безуспешно лечившихся больных. Имеются обнадеживающие данные [1], которые позволяют оправдать использование препаратов с активностью фактора переноса в тех случаях, когда традиционная терапия либо

бессмысленна (например, лекарственная устойчивость при туберкулезе), либо неадекватна (иммуносупрессия при лейкозе или трансплантированной почке) на фоне присоединившейся инфекции. Идеально было бы вводить больным специфический для определённого возбудителя препарат с активностью фактора переноса, но при отсутствии такового вполне возможно положиться на общепотенцирующее действие смеси факторов переноса от 10–20 доноров.

Одним из лучших результатов клинического применения препаратов с активностью фактора переноса является результат, полученный при лечении остеогенной саркомы – злокачественной опухоли, в большинстве случаев возникающей на протяжении второго десятилетия жизни. Эффективного метода терапии этой болезни нет, а её хирургическое удаление в 80% случаев не спасёт от метастазов в легкие, развивающихся на протяжении 24 месяцев после удаления первичной опухоли и приводящих больного к гибели.

Tsang K.Y. и соавт. [11] в эксперименте на животных показали, что специфический препарат с активностью фактора переноса может повысить выживаемость и сократить количество метастазов. Препарат, введенный через 15 дней после хирургического удаления опухоли значительно повышал выживаемость (60% на протяжении 300 дней). Препарат с активностью фактора переноса другой специфичности или неспецифичный не давал улучшения. Среди контрольных животных смертность составила 100% в течении 90 дней. Количество микрометастазов в легкие также значительно уменьшилось (20%, в контроле 100%). Без предварительного удаления опухоли специфичный препарат с активностью фактора переноса даже при введении на ранних стадиях ее развития не исключал метастазирования.

В 80-90 годах сотрудниками лаборатории интерферона Уфимского НИИВС им. И.И. Мечникова под руководством профессора Бобковой Е.В. изучена возможность коррекции нарушений функций фагоцитирующих клеток введением ксеногенного низкомолекулярного ультра-

фильтрата при экспериментальной вирусной (грипп) и грибковой (трихофития) инфекциях. Препарат, полученный из лейкоцитов периферической крови с высоким уровнем специфического ответа на антигены возбудителей, обладал способностью индуцировать состояние ГЗТ к указанным антигенам, а также способностью неспецифически стимулировать функции фагоцитов (кислородзависимый метаболизм, микробицидную активность). Введение препарата с лечебной целью заражённым животным снижало гибель животных при гриппе на 30-40 % и приводило к более раннему выздоровлению при трихофитии [25, 26]. В дальнейшем, в 1996-2000 годах в Уфимском НИИВС (лаборатория интерферона, зав. проф. Бобкова Е.В.) разработана технология получения препарата с активностью фактора переноса из отходов производства человеческого лейкоцитарного интерферона.

Кроме того, отечественными учёными показана эффективность препаратов с активностью фактора переноса при офтальмогерпесе у взрослых и детей [27].

A. Levin и соавт. [15] описали случай успешного лечения остеогенной саркомы с помощью препарата с активностью фактора переноса, полученного из лейкоцитов периферической крови от членов семьи, постоянно контактирующих с больным. Все 13 больных, которым вводили препарат с активностью фактора переноса, имели повышенный противоопухолевой иммунитет, уровень которого оценивали в тесте цитотоксичности. Отмечено также, что у больных, получавших препарат с активностью фактора переноса от несенсибилизированных доноров, уровень клеточной цитотоксичности снижался. У семерых больных, перенесших резекцию первичной опухоли, не обнаружено метастазов на протяжении 28–29 мес. после начала лечения. Через 24 мес. терапия препаратом с активностью фактора переноса была прекращена. Все трое больных остеогенной саркомой I стадии не имели признаков болезни на протяжении периода наблюдения. Из двоих больных остеогенной саркомой II стадии один получал донорспецифичный препарат с активностью

фактора переноса, и у него повысился уровень противоопухолевой цитотоксичности, увеличилось количество тотальных и активных Е-розеткообразующих клеток. Клиническое состояние больного значительно улучшилось. У другого больного, который не получал препарат с активностью фактора переноса, этого не наблюдалось. У троих больных, остеогенной саркомой III стадии также повысился уровень клеточно-опосредованного иммунитета, но двое из этих пациентов умерли. У четверых из пяти больных остеогенной саркомой IV стадии тоже повысился клеточно-опосредованный иммунитет наряду с клиническим улучшением. Только один больной был резистентен к терапии препаратом с активностью фактора переноса.

P.O. Behan и соавт. [3], D.Thor и соавт. [22] показали, что лечение с помощью препаратов с активностью фактора переноса в сочетании с химиотерапией повышает уровень клеточно-опосредованного иммунитета и продлевает жизнь больным.

Некоторые авторы отмечают жалобы пациентов на сильную боль в месте локализации опухоли после введения препарата с активностью фактора переноса. При биопсии у большинства из них в опухоли выявлена массивная инфильтрация мононуклеарными клетками. Такие эффекты никогда не наблюдались при радио- и химиотерапии.

Интересные данные получены при применении препарата с активностью фактора переноса у больных меланомой. Для этого заболевания характерны крайняя злокачественность и относительная резистентность к химиотерапии, хотя она легко доступна для лечения в местах ее основной локализации.

Spitler и соавт. [20, 21] получали препарат с активностью фактора переноса из крови доноров, сенсибилизированных к антигенам меланомы (больные с 5-6-летним сроком заболевания или члены их семей). У 1/5 больных метастазы подверглись регрессии после терапии препаратом с активностью фактора переноса.

R. Burkowski и соавт. [4] опубликовали данные о лечении 36 больных злока-

чественной меланомой II стадии. Больные были разделены на две равные группы: одни получали препарат с активностью фактора переноса, а другие только хирургическое лечение. В результате выжили девять больных из первой группы и четверо из второй.

Первые исследования возможностей применения препарата с активностью фактора переноса для лечения рака молочной железы были проведены Н. Oettgen и соавт. [16]. Препарат с активностью фактора переноса получали от здоровых доноров, в некоторой мере сенсibilизированных к опухолевым антигенам (женщины старше 45 лет). У одной из пятерых больных отмечены замедление роста опухоли и клиническое улучшение на протяжении 6 мес.; у одной пациентки появилась боль в месте локализации опухоли через 10 часов после инъекции препарата, но замедление роста опухоли не наблюдалось. У остальных троих больных терапия препаратом с активностью фактора переноса была неэффективной, хотя имели место положительные кожные реакции на опухолевые антигены.

J.Silva и соавт. [19] при введении препарата с активностью фактора переноса, полученного от сенсibilизированных доноров, одновременно с БЦЖ наблюдали у 16 больных стабилизацию роста метастазов.

Как известно, развитие рака легких и некоторых рецидивирующих бронхитов часто сочетаются с низкой способностью к Е-розеткообразованию. I.Hainaut и соавт. [7] показали, что препарат с активностью фактора переноса изменяет количество Е-розеток у людей с этими заболеваниями. Препарат с активностью фактора переноса, полученный от здоровых добровольцев, введенный подкожно пациентам, принимавшим радиохимиотерапию, прекращенную по крайней мере за 1 мес. до начала терапии препаратом с активностью фактора переноса, оказывает временный эффект у больных раком легких, тогда как при рецидивирующем бронхите эффект не снижался на протяжении всего времени наблюдения. Таким образом, применение препаратов с активностью

фактора переноса у больных рецидивирующим бронхитом приводит к более продолжительному и стойкому улучшению.

Нужно отметить, что результаты применения препаратов с активностью фактора переноса индивидуальны для каждого пациента и даже у одного и того же больного различаются в разные периоды лечения.

Whyte и соавт. [23] использовали препарат с активностью фактора переноса как адьювантное средство при лечении бронхогенной карциномы, которая является сегодня одной из основных опухолей, приводящих к летальному исходу. Около 50% больных с такой диагностированной опухолью считаются неизлечимыми. Удаление опухоли помогает лишь в 30% случаев. В данном исследовании иммунотерапия применялась как метод, позволяющий избежать токсических и иммунокомпromетирующих эффектов, имеющих место при традиционной терапии опухолей. Авторы наблюдали за пациентами, перенесшими пульмонологическую резекцию, удаление или облучение медиастинальных лимфатических узлов. Пациенты I группы (28 человек) получали препарат с активностью фактора переноса с 3-месячным интервалом после операции; пациенты II группы (35 человек) служили контролем и получали физиологический раствор. Между группами больных не было значительных различий по возрасту, гистологии опухоли, давности заболевания и обширности резекции.

Среди больных, получавших препарат с активностью фактора переноса выживаемость в течение 2-, 5- и 10-лет составила соответственно 82, 64 и 43%, а в контроле - 63, 43 и 23%. Средняя выживаемость больных со II стадией заболевания составила 60 мес. (в контроле 24 мес.).

C.H. Kirkpatrick и соавт. [8] у пяти из восьми больных лимфогранулематозом индуцировали кожную чувствительность с помощью препарата с активностью фактора переноса от людей, сенсibilизированных соответствующими антигенами. Эти пациенты имели повышенное количество Е-розеткообразующих клеток.

Имеются данные о применении препаратов с активностью фактора переноса у больных смешанной группы заболеваний, при которых предположительно этиологическую роль играет инфекционный агент. Эта группа включает больных рассеянным склерозом, ревматоидным артритом, саркоидозом и болезнью Крона. Не отмечено клинического улучшения за исключением отдельных случаев [17] у больных рассеянным склерозом [3, 9].

Обнадеживающие результаты получены при ювенильном артрите [10] и болезни Крона [2].

Препараты с активностью фактора переноса широко использовались для лечения вирусных заболеваний (герпес, гепатит В, ветряная оспа). Препараты с активностью фактора переноса дают положительные клинические результаты при лечении гепатита В, что подтверждает стимуляцию фактором переноса антигенспецифичного клеточноопосредованного иммунитета [18] и нормализацию иммунологической реактивности [24] у больных гепатитом. Проводились исследования для использования специфического антигепатитного препарата с активностью фактора переноса как вакцины [5].

Обобщая опубликованные литературные данные, можно сформулировать несколько основных принципов, при соблюдении которых возможно успешное использование препаратов с активностью фактора переноса в клинике:

- он должен быть получен из крови сенсibilизированных соответствующим антигеном доноров;

- в качестве доноров можно использовать предварительно вакцинированных животных, что позволяет получить большее количество препарата;

- препараты с активностью фактора переноса не иммуногенны, не токсичны, что существенно не ограничивает терапевтические дозы;

- препараты с активностью фактора переноса наиболее эффективны на ранних этапах развития опухоли;

- возможно применение препаратов с активностью фактора переноса в комбинации с другими методами лечения;

- препараты с активностью фактора переноса оказывают гораздо более эффективное профилактическое действие на метастазы, если первичная опухоль удалена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arala-Chaves V.P., Sousa M. Transfer factor therapy in a case of complex immunodeficiency. - *Cell Immunol.*, 1974, 10, P. 371-379.
2. Asquith P., Mallos E., Ross I., Montgomery R.D., Thompson R.A. Proceedings: TF in the treatment of Crohn's disease. - *Gut.*, 1975, 16, P. 832.
3. Behan P.O., Melville I.D., Durward W.F., McGeorge A.P. TF therapy in multiple sclerosis. - *Lancet*, 1976, P. 988-990.
4. Burkowski R.M., Deondhar S., Helwett J.S. Randomizedcontrolled trial of transfer factoring stage II malignant melanoma // *Cancer*, 51, 1983, P. 269-272.
5. Fudenberg H.H., Pizza G. Transfer factor 1993: New frontiers // *Progress in Drug Research*. - 1994. - 42. - P. 309-400.
6. Grescelli C., Revillard J.P., Betuel H., Herzog C., Touraine J.L. Transfer factor therapy in immunodeficiency. - *Biomedicine*, 1973, 18, P. 220-228.
7. Hainaut J., Dormont D., Haguesuer G., Muizon H. // *Immunobiology of Transfer Factor / Eds C. H. Kirkpatrick et. al.* - New York, 1983. - P.273-277.
8. *Immunobiology of Transfer Factor / Eds C. H. Kirkpatrick et. al.* - New York, 1983.
9. Jersild C., Platz P., Thomsen M., Dupont B., Svejgaard A., Grod P. RF treatment of patients with MS. I. Preliminary report of changes in immunological parameters. *Scan. J. Immunol.*, 1976, 5, P. 141.
10. Kass E., Froland S.S., Natvig J.B., Hoyeraal H.M., Munthe E. A new principle of immunotherapy in rheumatoid arthritis: treatment with transfer factor. - *Scan. J. Rheumatol.*, 1974, 3, P. 313.

11. K. Y. Tsang, Wilson G.B. Fudenberg H.H., // Immunobiology of Transfer Factor / Eds C. H. Kirkpatrick et. al.- New York, 1983.
 12. Levin A.S., Spitler L.E., Stitas D.P., Fudenberg H.H. Wiskkot-Aldrich syndrome – a genetically determined cellular immunologic deficiency: Clinical and laboratory responses to therapy with transfer factor. - Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1970, 67, P. 821-828.
 13. Levin A.S., Spitler L.E., Stitas D.P., Fudenberg H.H., Pirovsky B., August C.S. The Wiskkot-Aldrich syndrome: Results of transfer factor therapy. - J. clin. Invest. 1972, 51, P. 3216-3224.
 14. Levin A.S., Spitler L.E., Fudenberg H.H. Transfer factor therapy in immune deficiency states. - Ann. Rev. Med. 1973, 24, P. 175.
 15. Levin A.S., Byers V.B., Fudenberg H.H. et al Osteogenic sarcoma. Immunobiological parameters before and during immunotherapy with tumor specific transfer factor - J. clin. Invest. 1972, 55, P. 487-499.
 16. Oettgen H.F., Old L.J., Farrow J. H., Valentine F.T., Lawrence H.S., L. Thomas Effects of Dialyzable Transfer Factor in Patients with Breast Cancer// Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1974, Vol. 71, № 6, P. 2319-2323.
 17. Sacks N., Potgieter H.J., Van Rensburg A.J. The use of transfer factor in the treatment of multiples sclerosis. – S. Afr. Med. J., 1976, 50, P. 1556.
 18. Schu Z.G., Sikai S. Survey on the specific immune activity of oral antihepatic B placenta transfer factor // Xth Int. Symp. on Transfer Factor (22- 24 June, 1995, Bologna, Italy): Abstract Book.- Bologna,1995.- P. 26.
 19. Silva J., Allen J., Wheeler R. et. al. // Transfer Factor: Basic Properties and Clinical Applications/Eds. M.S. Ascher et al.- New York, 1976. - P.573.
 20. Spitler L.E.– Jn: Workshop on Basic Properties and Clinical Applications of Transfer Factor/Eds C.H. Kirkpatrick D. Rifkind, NIH, USA, 1973, P. 235.
 21. Spitler L.E, Levin A.S., Wybran J. Combined immunotherapy in malignant melanoma // Cell Immunol., 1976-21: P 1-19.
 22. Thor D.E., Cottman C.A., Bearden J.D., Williams T.E., Flippen J.H. Adjunctive transfer factor in osteogenic sarcoma.2. Methodology and results of the immunological studies.- In: Transfer Factor: Basic Properties and Clinical Applications/Eds M.S. Ascher, A.A. Gottlied, C.H. Kirkpatrick. New York: Academic Press, 1976, P. 563.
 23. Whyte P. et. al. Adjuvant treatment using transfer factor bronchogehiccarcinoma: long term follow for// Ann. thorac. Surg. – 1992. - Vol. 53, N 3. - P. 391-396
 24. Xing W. J., Huo Bao Lai. The clinical test summarization of pian peptide oral liquor (DLE-TF) on the treatment of chronic hepatitis B // Xth Int. Symp. on Transfer Factor (22-24 June, 1995, Bologna, Italy): Abstract Book.- Bologna,1995.- P. 25.
 25. Лутфуллин А.М., Бобкова Е.В. Коррекция клеточно-опосредованног иммунитета при экспериментальных инфекциях низкомолекулярным фильтратом лейкоцитов. Сборник материалов II Международного симпозиума «Реабилитация иммунной системы», Цхалтубо, 1990, с. 100.
 26. Медведев Ю.А., Бобкова Е.В., Лутфуллин А.М. Модуляция фунгицидности фагоцитов цитокинами и лизосотропными препаратами. Материалы II Международного микологического симпозиума «Микозы и иммунодефициты», Ленинград, 1991
 27. Поздняков В.И., Мац А.Н. с соавт. Препарат трансфер-фактора в терапии экспериментального герпетического кератита // Сборник трудов «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения вирусных заболеваний глаз». Уфа, 1987, с. 96-99
-