

по проекту «Оценка клинико-иммунологической эффективности ТФ™»

В.В. Климов (Профессор, Зав. кафедрой иммунологии с аллергологией
Сибирского государственного медицинского университета. г.Томск.)

Целью проекта было проведение исследований клинико-иммунологической эффективности ТФ™ у лиц с малыми аномалиями иммунной системы.

В ходе исследования решались следующие **задачи**:

1. Формирование группы из 30 лиц, страдающих частыми простудными заболеваниями, при отсутствии хронических очагов инфекции в носоглотке, в возрасте 18-30 лет, обоего пола.
2. Исследование показателей иммунного статуса в группе и разделение всех пациентов методом случайной выборки на две равные подгруппы:
 - а) для назначения ТФ™ в течение 2-х недель;
 - б) для назначения ТФ™ в течение 1-го месяца.
3. Исследование показателей иммунного статуса через 1, 2 и 3 месяца после назначения ТФ™.
4. Исследование клинического катамнеза в обеих подгруппах в течение 3-х месяцев после назначения ТФ™.

Материал и методы исследований

Клиническую группу составили 30 пациентов-добровольцев обоего пола (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 20 до 29 лет.

При формировании группы учитывались следующие критерии:

1. Жалобы на 3 и более эпизода острой респираторной инфекции в течение года при отсутствии осложнений со стороны ЛОР-органов.
2. Отсутствие хронической патологии внутренних органов по данным сбора анамнеза, клинического осмотра, ЛОР-осмотра, данных общих анализов крови, мочи, кала, ультразвукового исследования внутренних органов, бактериологического анализа отделяемого носоглотки, серологических исследований (IgM, IgG) и ПЦР на предмет выявления реактивации, иммунологической памяти и носительства внутриклеточных патогенов: герпесвирусов (*herpes simplex 1/2*, *herpes zoster*, *EBV*, *CMV*), *T.gondii* и *S. trachomatis*.
3. Упоминание данных инфекций в анамнезе и их выявление в неактивной форме не было основанием для исключения пациента из клинической группы.
4. Иммунологические исследования I уровня, имевшие цель исключить лиц с существенными отклонениями в иммунном статусе.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц обоего пола (6 женщин, 5 мужчин), которые не предъявляли жалоб на частые ОРЗ, не имели клинически значимых данных относительно носительства внутриклеточных патогенов и не имели отклонений в иммунном статусе.

Данные о клинической характеристике лиц, входящих в клиническую и контрольную группы, приведены в таблице 1.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
КЛИНИЧЕСКОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП

№	Показатель	Клиническая группа (n=30)	Контрольная группа (n=10)
1	Жалобы на частые ОРЗ	30	-
2	Выделение бактерионосительства в носоглотке	-	-
3	Реактивация внутриклеточных патогенов по IgM	-	-
4	Определение титра антител к внутриклеточным патогенам по IgG	25 (<i>herpes simplex 1/2</i> - 30; <i>herpes zoster</i> - 5;	4 (<i>herpes simplex 1/2</i> - 4)

		<i>EBV</i> - 2; <i>CMV</i> - 10; <i>T. gondii</i> - 1; <i>C.trachomatis</i> - 5)	
5	Определение внутриклеточных патогенов по данным ПЦР	17 (<i>C.trachomatis</i> - 17)	Не проводилось

Для проведения клинико-иммунологической оценки действия ТФ™ определялись следующие параметры: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+, концентрации IgM, IgG, IgA, NBT-тест с нейтрофилами в периферической крови до начала применения препарата, затем сразу после окончания курса, затем через 1 и 2 месяца. Маркёры клеток определялись с помощью моноклональных антител российского производства на микроскопе «Люмам».

ТФ™ назначался по 1 капсуле 3 раза в день в течение 15 дней одним курсом (1-я подгруппа, n=17) и в течение 15 дней двумя курсами с 15-дневным перерывом (2-я подгруппа, n=13). Разделение клинической группы на две подгруппы проводилось методом случайной выборки. Все пациенты получали препарат бесплатно и принимали его по рекомендуемой схеме. В подгруппах до и после приёма ТФ™ осуществлялись клинико-иммунологические исследования и изучался катамнез. Все исследования проводились в зимнее время.

Полученные результаты

Общая клиническая характеристика пациентов, получавших ТФ™, приведена в таблицах 2-5.

Таблица 2

СУБЪЕКТИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ УЛУЧШЕННОГО САМОЧУВСТВИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ТФ™

№	Показатель	1-я подгруппа (n=17)	2-я подгруппа (n=13)
1	Субъективное улучшение самочувствия через 7 дней от начала приёма	15	13
2	Сохранение отмеченного улучшенного самочувствия после 1-го курса (15 дней)	16	13
3	Сохранение отмеченного улучшенного самочувствия через 1 месяц от начала исследований	16	13
4	Сохранение отмеченного улучшенного самочувствия через 2 месяца от начала исследований	12	13
5	Сохранение отмеченного улучшенного самочувствия через 3 месяца от начала исследований	8	12

Как видно из таблицы 2, у большинства пациентов приём ТФ™ вызывал заметное субъективное улучшение самочувствия. После отмены препарата число пациентов 1-й подгруппы, которые отмечали данный показатель, уменьшалось прогрессивно от 2-го к 3-му месяцам, при этом во 2-й подгруппе, в которой проводился второй курс ТФ™, это число практически не изменялось к 3-му месяцу.

Таблица 3

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТФ™

№	Показатель	1-я подгруппа (n=17)	2-я подгруппа (n=13)
1	Лёгкие диспепсические расстройства, связываемые с приёмом препарата	1	-
2	Слабые кожные высыпания	1	-
3	Усиление роста волос при очаговой алопеции	1	-

Как видно из таблицы 3, только у 2-х пациентов отмечались незначительные побочные эффекты, предположительно связанные с приёмом ТФ™. Следует отметить, что эти проявления были кратковременными, проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата. Интересным положительным фактом было влияние ТФ™ на рост волос у пациентки с очаговой алопецией.

Таблица 4

ЧАСТОТА ОРЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ТФ™

№	Показатель	1-я подгруппа (n=17)	2-я подгруппа (n=13)
1	Эпизод ОРЗ на фоне первого курса ТФ™	1	-
2	Эпизод ОРЗ через 1 месяц после курса ТФ™	3	2
3	Эпизод ОРЗ через 2 месяца после курса ТФ™	4	1
4	Эпизод ОРЗ через 3 месяца после курса ТФ™	7	4

Как видно из таблицы 4, приём ТФ™ приводил к тому, что новые эпизоды ОРЗ среди пациентов встречались редко. В 1-й подгруппе несколько увеличивалось число пациентов с новыми эпизодами ОРЗ от 2-го к 3-му месяцам, при этом во 2-й подгруппе (в которой проводилось два курса) это отмечалось только через 3 месяца.

Таблица 5

ЧАСТОТА КОЖНОГО ГЕРПЕСА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ТФ™

№	Показатель	1-я подгруппа (n=17)	2-я подгруппа (n=13)
1	Эпизод кожного герпеса на фоне первого курса ТФ™	-	1
2	Эпизод кожного герпеса через 1 месяц после курса ТФ™	1	-
3	Эпизод кожного герпеса через 2 месяца после курса ТФ™	2	-
4	Эпизод кожного герпеса через 3 месяца после курса ТФ™	4	2

Как видно из таблицы 5, в ходе лечения ТФ™ у небольшого числа пациентов отмечались герпетические эпизоды, при этом наблюдалась связь с отменой препарата в течение 1-3 месяцев.

Результаты клинико-иммунологических исследований пациентов, получавших ТФ™, и лиц контрольной группы приведены в таблицах 6-9.

Таблица 6

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ТФ™

Показатель	1-я подгруппа (n=17)				2-я подгруппа (n=13)			
	до	1 мес	2 мес	3 мес	до	1 мес	2 мес	3 мес
CD3, %	66,3± 9,6	77,0± 10,1	74,8± 13,1	71,4± 9,7	67,2± 8,9	78,0± 10,4	79,3± 11,1	75,7± 12,2
CD3, 10 ⁹ /л	1330± 230	1560± 245	1410± 291	1390± 270	1410± 243	1490± 267	1780± 317	1470± 301

CD4, %	40,4± 5,4	42,3± 5,5	43,3± 5,6	41,7± 5,6	39,9± 5,3	43,6± 5,9	46,5± 5,9	43,7± 6,0
CD4, 10 ⁹ /л	680±97	702± 102	729± 115	699±9 8	710±8 9	710± 112	734± 109	720± 113
CD8, %	21,4± 3,0	30,1± 4,3*	25,3± 2,9	24,5± 2,8	22,1± 2,9	31,2± 4,1*	33,8± 4,4*	32,8± 4,5*
CD8, 10 ⁹ /л	360±49	510± 66*	440± 65	420± 59	349±5 9	519± 55*	611± 75*	602± 69*
CD16, %	10,3± 1,8	19,3± 2,9*	16,6± 2,3*	12,3± 1,9	10,1± 1,7	21,1± 3,1*	22,4± 3,6*	20,5± 3,3*
CD16, 10 ⁹ /л	198±31	376± 56*	288± 49	211±3 4	188±2 9	389± 65*	401± 69*	388± 57*
CD72, %	6,1±0,7	6,4±0,6	5,9±0,6	6,0±0, 7	6,3±0, 7	6,3±0,5	6,3±0,6	6,4±0, 7
CD72, 10 ⁹ /л	151±39	162±28	162±35	157±3 7	147±2 8	160±31	165±33	147±3 5

* показатель достоверен по отношению к исходному и контрольному (P< 0,05)

Как видно из таблицы 6, приём ТФ™ вызывал недостоверную тенденцию к нарастанию числа Т-клеток (CD3+) и статистически значимое увеличение относительного и абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и NK-клеток (CD16+). Существенное возрастание Т- и NK-клеток в 1-й подгруппе отмечалось только после 1-2 месяцев, а во 2-й подгруппе – и после 3-х месяцев.

Таблица 7

ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ТФ™

Показатель	1-я подгруппа (n=17)				2-я подгруппа (n=13)			
	до	1 мес	2 мес	3 мес	до	1 мес	2 мес	3 мес
IgM, г/л	1,8±0, 3	1,9±0,5	2,0±0,5	1,9±0, 4	1,8±0, 4	2,1±0,4	2,1±0,4	1,9±0, 5
IgG, г/л	12,3± 1,4	13,7± 1,6	12,9± 1,5	13,0± 1,8	12,4± 1,5	13,9± 1,7	12,9± 1,6	12,6± 1,5
IgG, г/л	2,9±0, 8	3,0±0,5	3,1±0,5	2,3±0, 4	2,8±0, 7	2,9±0,5	2,9±0,6	2,5±0, 5

Как видно из таблицы 7, статистически значимых изменений иммуноглобулинов всех трёх исследованных классов в ходе проведения лечения ТФ™ не отмечено.

Таблица 8

ПОКАЗАТЕЛИ NBT-ТЕСТА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ТФ™

Показатель	1-я подгруппа (n=17)				2-я подгруппа (n=13)			
	до	1 мес	2 мес	3 мес	до	1 мес	2 мес	3 мес
NBT, %	5,4±0, 4	5,7±0,5	5,2±0,8	5,2±0, 7	5,5±0, 4	5,7±0,7	5,8±0,7	5,7±0, 7

Как видно из таблицы 8, статистически значимых изменений NBT-теста в ходе проведения лечения ТФ™ не найдено.

Таблица 9

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Показатель	CD3	CD4	CD8	CD16	CD72	IgM	IgG	IgA	NBT
Относительная величина, %	71,2±9,3	41,2±5,1	22,6±2,9	12,6±1,9	5,6±0,6	-	-	-	5,2±0,2
Абсолютная величина, 10 ⁹ /л или г/л	1390±278	690±100	420±59	210±35	159±23	1,8±0,2	12,7±2,0	2,5±0,8	-

Выводы

Таким образом, назначение ТФ™ пациентам, страдающим частыми ОРЗ небактериальной природы, приводит к заметному урежению новых эпизодов ОРЗ и сопутствующего простого герпеса, улучшает субъективное самочувствие, приводит к увеличению числа цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток в периферической крови. Статистически значимого влияния на показатели иммуноглобулинов и NBT-теста ТФ™ не оказывает.

При сравнении клинико-иммунологической эффективности ТФ™ при назначении одним 15-дневным курсом и двумя 15-дневными курсами отмечается более продолжительное последствие препарата во втором случае как в клиническом, так и иммунологическом аспектах. Существенных побочных эффектов в ходе лечения ТФ™ не выявлено.