

Научный отчет о клиническом испытании биологически активной добавки Трансфер Фактор Плюс компании 4Life Research, США при лечении язвенной болезни

Клиника Пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М.Сеченова Москва, 2003 г.

Введение. Язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка за последние 20 лет не имеет тенденции к спонтанной ремиссии (В.Т. Ивашкин, 1999, A.Matushansky S., 1994). При этом антациды, антисекреторные современные средства с цитопротективным эффектом почти не влияют на прогноз заболевания, в связи с чем, все усилия врачей направлены, в основном, на предупреждение рецидива заболевания. Однако даже постоянная поддерживающая терапия блокаторами H₂ рецепторов гистамина и ингибиторами протонной помпы не предупреждает рецидивирование язвенной болезни в 10-12% случаев.

С открытием в 1987 году Австралийскими учеными Helicobacter Pylori (Hp), и ее роли в развитии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, в течение последних 10-ти лет по многим странам мира начали проводить эрадикационную терапию с различными комбинациями антибиотиков и антисекреторных средств, что, естественно, значительно снизило процент, как обострения, так и рецидивирования данного заболевания. Однако в результате эрадикационной терапии появились резистентные штаммы Hp, в связи с чем, ее эффективность снизилась до 67-69% (G. Bealdie et.al.,1999). Кроме того, у 47-49% больных развиваются нежелательные побочные эффекты, в основном, в виде желудочной диспепсии, дисбактериоза и вегетативного дисбаланса (U. Peitze et.al., 1999).

В связи с быстрым развитием учения о важной роли иммунной системы в формировании большинства хронических заболеваний внутренних органов, наши представления о патогенезе болезней желудочно-кишечного тракта и, в частности, язвенной болезни – значительно расширились. Происходит разбалансировка системы иммунитета (В.М. Арутюнян, Э.Г. Григорян, 2003) и развивается вторичный иммунодефицит (С. Matus'hansky, 1994).

Причин иммунологической недостаточности множество. Однако у больных язвенной болезнью ведущую роль играет условно-патогенная флора кишечника, вирусы, грибки и, в том числе, Hp. В настоящее время известно, что у больных язвенной болезнью 12-ти перстной кишки, ассоциированной с Hp, с высокой частотой обнаруживаются положительные реакции гуморального и клеточного иммунитета на антиген пилорических геликобактерий. Эти иммунные нарушения влияют на клинко-микробиологическую активность эрадикационной терапии Hp, подтверждением чего является реинфицирование у 22% больных, выявляемое через 1 год после успешной эрадикации (И.И. Бураков, 2003).

Поэтому, назначая курс эрадикационной терапии, необходимо учитывать не только вторичный иммунодефицит у больных язвенной болезнью, но и еще и отрицательное

влияние на него антибиотиков, в связи с чем, целесообразно назначение природных иммуномодуляторов, которые устраняют дисбаланс между гуморальным и клеточным звеньями иммунитета.

Цель исследования. Оценить эффективность БАД “Трансфер фактор Плюс” фирмы “4-Life Research ” США при проведении 10-ти дневной эрадикации Нр у больных язвенной болезнью 12-ти перстной кишки.

Задачи исследования.

1. Изучить состояние иммунного статуса: гуморального и клеточного иммунитета у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, ассоциированной с Нр до и после проведения 10-ти дневной эрадикационной терапии.
2. Провести сравнительный анализ изменений иммунного статуса больных, у которых эрадикационная терапия Нр проводилась с включением Трансфер фактора Плюс и без него.
3. Изучить влияние Трансфера фактора Плюс на динамику болевого, диспепсического синдромов у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, а также на сроки рубцевания язвенного дефекта слизистой оболочки.

Материал и методы исследования.

Клинические исследования были проведены в трех отделениях клиники: гастроэнтерологическом, общетерапевтическом, заболевания кишечника и поджелудочной железы у 35 больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, ассоциированной с Нр. Из них было сформировано две группы больных:

- 1 группа из 15 пациентов была контрольной и для эрадикации Нр получала следующие препараты: Омез по 20 мг х 2 раза в день, Амоксицилин по 2,0 г в сутки и Кларитромицин по 1,0 г в день в течение 10-ти дней.

- 2 группа (испытуемая) из 20 пациентов, которая, кроме эрадикационной терапии, дополнительно получала иммуномодулирующий препарат Трансфер фактор Плюс: в начале по 2 капсулы х 3 раза в день в течение последующих 10-ти дней, а затем по 1 капсуле х 3 раза в день в течение последующих 20-ти дней, то есть в течение месяца больные этой группы получали 120 капсул препарата.

Все пациенты были комплексно обследованы с применением лабораторных, биохимических и инструментальных методов исследования при поступлении в клинику, после проведения 10-ти дневной эрадикации и через 30 суток после поступления в клинику, то есть амбулаторно.

Кроме общеклинического исследования крови и мочи, определялся билирубин, сахар, холестерин, креатин, мочевины, активность аминотрансфераз, маркеры гепатитов В и С, коагулограмма. Кроме того, в лаборатории молекулярной диагностики центрального института эпидемиологии РАМН, до и после эрадикации Нр, исследовался иммунный статус. Из инструментальных исследований, кроме ЭКГ и УЗИ органов брюшной полости, трижды каждому больному проводилась эзофагогастродуоденоскопия, причем дважды перед эрадикацией Нр и через месяц после нее осуществлялась биопсия слизистой оболочки антрального отдела желудка с определением кло-теста на Нр.

В таблице 1 представлены данные обследования больных по полу, возрасту, продолжительности заболевания, а также характеристика сопутствующих заболеваний. В контрольной группе преобладали мужчины (66,6%), их средний возраст составил $44,0 \pm 2,0$

года, а продолжительность заболевания – $16,0 \pm 1,5$ года, тогда как во второй группе преобладали женщины (65%), со средним возрастом $42,0 \pm 1,5$ года, а продолжительность заболевания – $15 \pm 2,0$ года.

В таблице 2 представлены сопутствующие заболевания во второй (основной) группе больных. Наиболее часто встречалась гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – 45% случаев, и реже ЖКБ – 20%.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту, полу, количеству и продолжительности заболевания ($M \pm m$)

Группы больных	Количество (абс.)	Пол		Возраст (абс.)	Продолжительность заболевания (годы)
		М	Ж		
1-группа (контрольная)	15	10	5	$44,0 \pm 2,0$	$16,0 \pm 1,5$
2-ая группа (испытуемая)	20	7	13	$42,0 \pm 1,5$	$15,0 \pm 2,0$

Таблица 2

Перечень сопутствующих заболеваний во 2-ой основной группе больных ($M \pm m$)

№ п/п	Болезни	Количество (абс.)	%
1	Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)	9	45
2	Сладж желчного пузыря	4	20
3	Желчнокаменная болезнь - холецистэктомия в анамнезе Хронический билиарный панкреатит	4	20
4	Только язвенная болезнь 12-перстной кишки	3	15

В таблице 3 дана характеристика гуморального и клеточного иммунитета у больных контрольной группы до назначения эрадикационной терапии Нр и после ее проведения в течение 10-ти дней. До лечения, по сравнению с нормальными показателями отмечается достоверное повышение как процентного, так и абсолютного содержания CD_8 ($p < 0,05$), в связи с чем, происходит снижение иммунорегуляторного индекса до $1,0 \pm 0,06$ ($p < 0,05$), а также снижение процентного и абсолютного количества натуральных киллеров (CD_{16}) до $7,5 \pm 0,5\%$ и $0,10 \pm 0,02$, соответственно ($p < 0,05$), и тенденция к снижению лейкоцитарно/Т-лимфоцитарного индекса, но без статистической значимости.

После проведения эрадикационной терапии Нр иммунологический статус значительно ухудшился. В частности, уменьшилось процентное содержание в крови нейтрофилов –

40±3,0 % (p<0,05) и лимфоцитов – 1,2±0,06 x 10⁹/л % (p<0,05). Кроме того, достоверно снизилось количество Т-лимфоцитов, CD₄, CD₈ – наоборот, еще больше повысился – 36,0±2,0 % (p<0,01), в связи с чем еще меньше стал иммунорегуляторный индекс – 0,8±0,08, значительно снизилось процентное и абсолютное содержание CD₁₆ – 6,0±0,5% и 0,05±0,02 (p<0,01). Таким образом, под воздействием эрадикационной терапии произошла еще большая разбалансировка иммунной системы, чем до лечения, в виде снижения нейтрофильной и киллерной активности, повышении супрессоров, что привело к вторичному иммунодефициту, способствующему развитию инфекции и неопластическим процессам.

В таблице 4 представлены сравнительные показатели гуморального и клеточного иммунитета у пациентов 2-й основной группы, до проведения эрадикационной терапии Нр и после ее проведения, с включением иммуномодулятора Трансфер фактор Плюс. Практически все показатели пришли к нормальным величинам, за исключением тенденции к повышению CD₈ – супрессоров, но без статистической значимости, а также не полностью произошло увеличение до нормы количества Т-киллеров (CD₁₆), как в процентном, так и в абсолютном содержании – 10±0,5 % и 0,21±0,02, соответственно (p<0,05).

Таблица 3

Характеристика гуморального и клеточного звеньев у больных контрольной группы до назначения эрадикационной терапии Нр и после ее проведения. (M±m)

Показатели	Норма	До лечения	После лечения
Лейкоциты: x 10 ⁹ /л	4,0-8,5	4,1±0,2	4,0±0,2
Нейтрофилы: %	48-75	52,0±5,0	42±2,0**
Лимфоциты: x 10 ⁹ /л	1,2-3,0	1,66±0,05	1,2±0,06**
Моноциты: %	3,0-11,0	4,5±0,5	4,0±1,0
CD ₃ : %/абс.	<u>55-75</u> 0,9±-2,2	<u>71,0±2,0</u> 1,33±0,12	<u>50,0±1,5</u> ** 1,0±0,05**
CD ₄ : %/абс.	<u>35-65</u> 0,6-1,9	<u>33,0±1,5</u> 0,58±0,12	<u>31,0±1,0</u> ** 0,5±0,05**
CD ₈ : %/абс.	<u>12-30</u> 0,3-0,8	<u>32,0±1,0</u> * 0,54±0,06*	<u>36,0±2,0</u> *** 0,95±0,05***
CD ₄ /CD ₈ : %/абс.	1,2-2,5	1,0±0,06*	0,8±0,08**
CD ₁₉ : %/абс.	<u>5-15</u> 0,12±0,45	<u>11,8±1,0</u> 0,39±0,05	<u>12,0±2,0</u> 0,4±0,05
CD ₁₆ : %/абс.	<u>12-25</u> 0,3-0,6	<u>7,5±0,5</u> * 0,1±0,02*	<u>6,0±0,5</u> *** 0,05±0,02***
Jg A: г/л	0,7-5,0	3,27±0,23	3,27±0,23

Јг С: г/л	7-20	11,07±0,25	12,0±0,3
Јг М: г/л	0,2-2,8	2,33±0,12	2,0±0,12
ЦИК: опт. плотн.	50-200	130±8,5	200±10,0*
Лейк./Т-лимф. индекс	4-7	3,914±0,015	6,28±0,15*

Примечание: * – P<0,05 по сравнению с нормой

** - P<0,05 по сравнению с показателями до лечения

*** - P<0,01 по сравнению с показателями до лечения

Таблица 4

Показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных 2-ой основной группы до проведения эрадикационной терапии Нр и после ее проведения с включением иммуномодулятора -

Трансфер фактор Плюс. (M±m)

Показатели	Норма	До лечения	После лечения
Лейкоциты: $\times 10^9/\text{л}$	4,0-8,5	4,9±1,0	5,0±1,0
Нейтрофилы: %	48-75	50,0±5,0	58±5,0
Лимфоциты: $\times 10^9/\text{л}$	1,2-3,0	1,5±0,5	2,0±0,5
Моноциты: %	3-11	5,0±1,0	7,0±1,5**
СД ₃ : %/абс.	<u>55-75</u> 0,9-2,2	<u>68,0±3,0</u> 1,3±0,2	<u>72,0±1,0</u> 1,8±0,2
СД ₄ : %/абс.	<u>35-65</u> 0,6-1,9	<u>31,0±0,5</u> * 0,49±0,02*	<u>36,0±1,0</u> *** 1,0±0,05**
СД ₈ : %/абс.	<u>12-30</u> 0,3-0,8	<u>32,5±1,0</u> * 0,82±0,04*	<u>27,0±0,5</u> ** 0,53±0,06**
СД ₄ /СД ₈ : %/абс.	1,2-2,5	0,9±0,04*	1,3±0,2**
СД ₁₉ : %/абс.	<u>5-15</u> 0,12±0,45	<u>11,9±1,2</u> 0,4±0,04	<u>12,5±0,5</u> 0,4±0,05
СД ₁₆ : %/абс.	<u>12-25</u> 0,3-0,6	<u>8,0±0,5</u> * 0,12±0,02*	<u>10,0±0,5</u> ** 0,21±0,02**
Јг А: г/л	0,7-5,0	3,8±0,6	4,0±0,5
Јг С: г/л	7-20	12,0±1,0	12,5±1,0
Јг М: г/л	0,2-2,8	2,4±0,15	2,1±0,2
ЦИК: опт. плотн.	50-200	120±8,0	140±5,0
Лейк./Т-лимф. индекс	4,0-7,0	4,5±0,2	5,0±0,6

Примечание: * – P<0,05 по сравнению с нормой

** - P<0,05 по сравнению с показателями до лечения

*** - P<0,01 по сравнению с показателями до лечения

Таблица 5

Исходы эрадикационной терапии больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, ассоциированной с Нр (Сравнительные результаты по первой (контрольной) и основной (испытуемой) группам). (M±m)

Группы больных	Кол – во (абс.)	Кол-во больных с успешной эрад.Нр (%) (абс.)	Купирование болевого синдрома (дни)	Купирование диспепсического синдрома (дни)	Продолжительность рубцевания язвы (дни)
1.Контрольн. группа	15	11 (73,3%)	7,0±1,5	9,0±1,0	24,0±2,0
2. Основная группа	20	19 (95%)**	3,0±0,5*	4,5±0,5**	16,0±1,5**

Примечание: ** - P<0,001 по сравнению с показателями контрольной группы

* – P<0,01 по сравнению с показателями контрольной группы

Обсуждение полученных результатов.

Результаты исследования гуморального и клеточного звеньев иммунитета показали, что у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, ассоциированной с Нр и с продолжительностью заболевания более 10 лет, а также сопутствующей патологией гепато-билиарной системы, происходит значительная “разбалансировка” иммунной системы. В частности, отмечается выраженное снижение как процентного, так и абсолютного содержания в крови натуральных киллеров (NK) и их активность, уменьшение количества Т-хелперов и повышение Т-супрессоров, что ведет к снижению иммунорегуляторного индекса. Аналогичные данные получены и другими авторами (1,2,6,7).

Причиной таких изменений со стороны иммунной системы, по мнению А.И. Парфенова с соавт., 2003; является развитие у данной категории больных – дисбактериоза кишечника, так как при этом страдают наиболее важные функции, которые осуществляет микрофлора кишечника: – это трофическая, защитная, снижается синтез витаминов, Jg, продукция цитокинов и других биологически активных веществ. Клинически эти нарушения проявляются, в первую очередь, местными симптомами: секреторной диареей, вздутием живота, болями и дискомфортом в эпигастрии и другими, что выявляется и у наших больных.

10-ти дневная эрадикационная терапия (Омезом, Амоксициллином и Кларитромицином) усугубляет разбалансировку иммунной системы, приводя к развитию вторичного

иммунодефицита, вследствие воздействия на нее антибиотиков, а также опосредованно, ухудшая дисбиоз кишечника.

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

Что касается не 100% достижение эрадикации Нр в обеих группах больных, особенно в контрольной – на 73,3% – то этот факт в настоящее время, по мнению большинства авторов (4,5,9), связан с появлением резистентных штаммов Нр к лекарственным средствам, входящих в различные схемы лечения. Так по данным J.A.Ducous et.al. (1999) НР в 10% случаев резистентна к Кларитромицину, в связи с чем процент эрадикации составляет только 80%. U.Peitz et.al., (1999) указывают, что в США и Японии резистентность Нр к макролидам составляет 10%, а в других странах – 3%, в связи с этим по данным G. Bealdie et.al., (1999) успешность эрадикации снижается до 60-69%.

В нашей испытуемой группе, получавшей Трансфер фактор Плюс, успешность эрадикационной терапии – высокая (95%). На наш взгляд, это обусловлено как с понижением резистентности Нр к антибиотикам, так и повышением ее чувствительности к ним, в связи с улучшением функциональной активности иммунной системы.

Выводы.

1. У больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, ассоциированной с Нр и длительностью анамнеза заболевания более 10-ти лет, а также наличием сопутствующей гастроэнтерологической и билиарной патологией выявляются нарушения как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета, что выражается в угнетении нейтрофильной и особенной киллерной активности, а также снижении иммунорегуляторного индекса.
2. Десятидневная эрадикационная терапия Нр (ингибиторами протонной помпы и антибиотиками) усугубляет разбалансировку иммунной системы, в связи с чем развивается вторичный иммунодефицит у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки.
3. Проведение эрадикационной терапии Нр у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, ассоциированной с Нр, с включением натурального иммуномодулятора – Трансфер фактор Плюс, фирмы “4-Life Research ” (США), приводит к ликвидации вторичного иммунодефицита, подтверждением чего является:
 - возрастание успешной эрадикации на 21,7%;
 - на 4 дня купирование болевого и на 4,5 дня диспепсического синдромов;
 - на 8 суток быстрее происходит рубцевание язвенного дефекта слизистой оболочки по сравнению с пациентами контрольной группы.

Практические рекомендации.

1. Первичное гистологическое исследование и проведение быстрого уреазного теста на обнаружение Нр у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки необходимо проводить в срок не менее, чем за неделю после отмены ингибиторов протонной помпы. Это обусловлено тем обстоятельством, что по данным W. Dickey et.al.(1996) ингибиторы протонной помпы уменьшают активность Нр в желудке и ее распространенность, в связи с чем будет снижаться достоверность обсемененности Нр желудка и 12-перстной кишки.
2. Целесообразно контрольное обследование больных, прошедших успешную эрадикацию Нр, проводить через год, так как по данным U. Peitz et.al. (1999), в большинстве случаев в этот период наблюдается как реинфицирование Нр, так и рецидивирование язвенной болезни.
3. Результаты наших исследований показали, что для проведения успешной эрадикации Нр у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, а также быстрого рубцевания язвенного дефекта слизистой оболочки и купирования основных клинических проявлений болезни, в схему лечения необходимо включать в течение месяца иммуномодулятор – Трансфер фактор Плюс, фирмы “4-Life Research ” (США).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян В.М., Григорян Э.Г. Эффективность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении больных хроническим гастритом и язвенной болезнью. //Клин.мед.-2003.-15.-стр.33-35
2. Алексеева С.А., Крапивная О.В., Камалова О.К. и другие Качество жизни, клиническая симптоматика и манометрические показатели у больных синдромом раздраженного кишечника и функциональной динамикой после эрадикации Helicobacter Pylori - инфекции. // Росс.нац.конгр. “Человек и лекарство”.-2003.-стр.93.
3. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Ручкина И.Н. Теоретические и практические вопросы дисбактериоза кишечника. // Со.....- Т.-5.-№6.-2003.-стр.329-330.
4. Diskey W., Kenny B.D., VcConnell J.B. Влияние ингибиторов протонного насоса на выявление Helicobacter Pylori в биоптатах слизистой оболочки желудка. // Aliment. Pharmacol. Ther.10:289-293(1996).
5. Ducons' J.A., Santolarid S., Guirao B. et.al. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for Helicobacter Pylori: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptide ulcer. // Aliment. Pharmacol., Ther.13:775-780(1994).
6. Matushansky C. Circulation entero-systemique des'limphocytes domiciliation a lamaquens'e intestinale et malasies inflammatoires chroniques de lintestin.// Med.Sci.- 1994.-10.p.8-9.
7. Owens M.W., Grisham M.B. Cyto Kines increase proliferation of human intestinal smooth muscle cells: possible role in inflammation inolucel stricture formation. // Inflammation.- 1993.-17(4).-p.-481-487.

8. Peitz U.,
MacKelsberger A.,
Malfertheiner P. A practical approach to patients with refractory Helicobacter Pylori infection, or who are reinfected after standard therapy. // DBUCS 57: 905-920 (1999).

9. Bealdi G.,
Dore M.P.,
Piana A., et.al. Pretreatment antibiotic resistance in Helicobacter Pylori infection: results of three randomized controlled studies.
// Helicobacter.4: 106-112(1999).