

«АФФИНОЛЕЙКИН» В ИММУНОТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Мокроносова М.А., Кочетова Ю.И.,
Ляпорова Т.В. *, Мац А.Н.

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, г. Москва

*Городская детская больница, г. Люберцы Московской области

Резюме. Отечественный препарат “Аффинолейкин”, содержащий антигенспецифичные низкомолекулярные (5-8 kDa) цитокины (“трансфер-факторные” белки), был использован как дополнение к общепринятой фармакотерапии больных атопическим дерматитом. Наблюдалось 66 пациентов, поровну распределённых в группу Аффинолейкина и группу сравнения; в каждой группе была подгруппа детей и подростков (22 чел.) и взрослых (11 чел.). Курс Аффинолейкина из 5 - 10 подкожных инъекций суммарно 10 - 20 ед. препарата в течение 5-6 недель повышал эффективность фармакотерапии: в группе Аффинолейкина у 18 пациентов наблюдалось клиническое улучшение, у 6 временное обострение процесса на фоне иммунотерапии, снизилась частота гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) и повысилась частота гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к аллергенам *Candida albicans* по результатам кожных проб; в группе сравнения у 10 пациентов наблюдалось клиническое улучшение, у 8 - временное обострение на фоне фармакотерапии, снизилась частота ГНТ, но не возросла частота ГЗТ к аллергенам *Candida albicans*. Положительный эффект иммунотерапии с применением Аффинолейкина проявился лишь у пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым процессом. Многократное введение Аффинолейкина не вызывало сколько-нибудь серьёзных местных или системных побочных реакций. Иммунотерапевтический препарат Аффинолейкин может служить полезным дополнением к современной фармакотерапии атопического дерматита.

Ключевые слова: препараты “трансфер-фактора”, атопический дерматит, иммунотерапия, недостаточность клеточного иммунитета.

Mokronosova M.A., Kochetova Ju.I., Lyapova T.V., Matz A.N.

«AFFINOLEUKIN» ADJUNCTIVE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS.

Abstract. Affinoleukin, a Russian-made preparation containing antigen-specific low-molecular (5-8 kDa) cytokines (transfer-factor proteins), was used in addition to the conventional pharmacotherapy of patients with atopic dermatitis. 66 patients were observed, equally distributed in two groups: the group treated with Affinoleukin and the group of control; each of these groups had the subgroup of children and adolescents (22 patients) and the group of adults (11 patients). The course of Affinoleukin treatment, consisting of a total amount of 10-20 units of the preparation introduced in 5-10 subcutaneous injections over a period of 5-6 weeks, enhanced the effectiveness of pharmacotherapy. In the group treated with Affinoleukin, in 18 patients clinical improvement was observed and in 6 patients temporary exacerbation of the disease was observed; according to the results of skin tests, the occurrence of immediate hypersensitivity (IH) to *C. albicans* allergens decreased and the occurrence of delayed hypersensitivity (DH) to these allergens increased. In the group of control, in 10 patients clinical improvement was observed and in 8 patients the temporary exacerbation during pharmacotherapy course was revealed; the occurrence of IH to *C. albicans* allergens decreased, but no increase in the occurrence of ID to these allergens occurred. The positive effect of immunotherapy with the use of Affinoleukin was manifested only in patients with the severe and moderate process. The multiple injection of Affinoleukin did not induce any serious local or systemic side effects. The immunotherapeutic preparation Affinoleukin may serve as a useful supplement to the modern pharmacotherapy of atopic dermatitis. (*Med.Immunol.*, 2002, vol.4, N4-5, pp 593-600)

Адрес для переписки:

117420, г. Москва, Профсоюзная ул. д. 43, 2/1, кв. 100.
Мокроносовой М.А.
Тел.: (095) 331-32-58 (дом), (095) 917-08-91 (сл.).
Факс: (095) 917-20-26
E-mail: mmokronosova@mccinet.ru

Введение

Аффинолейкин [1, 2] - препарат низкомолекулярных белков (5-8 kDa), выделенных из лимфоцитарных мембран человека. Активное начало Аффинолейкина - антигенспецифичные Т-клеточные цитокины, аффино связывающиеся с гомологичны-

ми антигенами и называемые по традиции “трансфер-факторами” (ТФ) [11, 18]. Трансфер-факторные препараты (ТФ-препараты) Immodin и Imunor (Чехия), Hebertrans (Куба), Transfer Factor (Китай, Италия, США, Австралия, Мексика), IMREG-1 и SII (США), RCTF-1 (Япония) и Аффинолейкин (Россия) вот уже три десятилетия применяются (в ряде случаев с успехом) для специфической иммунотерапии условнопатогенных и персистирующих инфекций (например, герпесвирусной, стрепто- и стафилококковой, грибковой, микобактериальной и ВИЧ) [11].

Атопическому дерматиту (АД) свойственны Th2-поляризация иммунного ответа нередко с гипер-IgE синдромом, уменьшение в кровотоке CD3⁺ Т-лимфоцитов (особенно CD3⁺/CD8⁺ Т-клеток) и недостаточность клеточного иммунитета [7]. Пиогенизация кожи с присоединением вторичной условнопатогенной инфекции, респираторные заболевания и утрата иммунореактивности на антигены распространённых инфекционных возбудителей при АД нередко интерпретируются как проявления первичной иммунодефицитности [14]. Именно это послужило патогенетическим обоснованием попыток заместительной терапии АД ТФ-препаратами, прежде всего в тех случаях, когда другие лечебные подходы безуспешны или чреваты осложнениями, встречающимися, например, при системном применении кортикостероидов или цитостатиков.

Публикации об отдельных случаях курсовой (разумеется, успешной) ТФ-терапии АД [6, 12, 17, 23, 24] содержат данные только о детях и подростках и не достаточны как доказательства клинической эффективности ТФ-препаратов, однако свидетельствуют о положительных иммунологических сдвигах (снижение уровня общего IgE и эозинофилов в крови, увеличение CD8⁺ Т-лимфоцитов и восстановление иммунореактивности на туберкулин-PPD, кандидин, трихофитин, стрептокиназу-стрептодорназу и т.п.) и об отсутствии серьёзных осложнений при применении нового лекарственного средства.

Когортные, перекрёстные или нерандомизированные открытые исследования на небольших (6-40 человек) группах больных АД дали больше информации о терапевтическом потенциале ТФ-препаратов и о побочном действии ТФ-терапии [4, 5, 8, 10, 15, 16, 19, 20, 21], но также не позволили сделать однозначный вывод относительно её эффективности. Положительный эффект ТФ-препаратов выражался в уменьшении зуда и исчезновении пиогенизации, в скором достижении ремиссии и её продлении, в снижении доз или отмене кортикостероидов и в иммунологических сдвигах, охарактеризованных выше, однако частота его у разных авторов сильно варьировала - от 14 до 80%.

По предварительным данным, Аффинолейкин, включенный в обычную фармакотерапию 8 больных АД, ускорял положительную динамику тяжёлого и среднетяжёлого кожного процесса, при этом значительное клиническое улучшение у практически всех больных протекало на фоне реакции обострения, возникающей после 2-й или 3-й и исчезающей при последующих инъекциях препарата [4]. Отсутствие клинической эффективности при лёгкой форме АД и способность вызывать транзиторное обострение свойственны также и зарубежным аналогам Аффинолейкина [15, 19, 20].

В каждом из опубликованных наблюдений ТФ-препараты отличались по исходному сырью, технологии получения, очистки от хемокинов, иммуноспецифической и фармакологической активности, при этом осталось неизвестным, от каких особенностей самого ТФ-препарата, от каких патогенетических характеристик АД и физиологических параметров пациентов зависит его клиническая эффективность. До сих пор нет сообщений о рандомизированных контролируемых испытаниях какого-либо из серийно выпускаемых ТФ-препаратов в иммунотерапии АД. Отсутствует также рациональная формулировка показаний к применению ТФ-препарата при АД.

В данной статье мы представляем результаты оценки клинической эффективности Аффинолейкина в иммунотерапии АД и анализа особенностей его фармакодинамики.

Материалы и методы

Исследование клинической эффективности Аффинолейкина было организовано в виде наблюдений по типу “случай-контроль” на 66 больных АД, обратившихся за аллергологической помощью в момент обострений в период с 2000 по 2002 гг. В группу Аффинолейкина случайным образом были включены 33 пациента (22 ребёнка и подростка от 2 до 17 лет, 11 мальчиков и 11 девочек, а также 11 взрослых от 18 до 40 лет, 5 мужчин и 6 женщин). Каждому пациенту группы Аффинолейкина была подобрана пара - больной АД, сопоставимый по тяжести и форме кожного процесса, возрасту и полу (подбор пар не был рандомизирован, наблюдения проводились, как открытые).

Диагноз АД основывался на сочетании облигатной и факультативной симптоматики [13], тяжесть процесса оценивали в баллах индексом SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis)[22]. Индексы SCORAD (S) определяли до начала исследования (S₁), через 5-8 недель фармакотерапии с добавлением и без Аффинолейкина (S₂) и в группе Аффинолейкина через 3 месяца после его отмены (S₃). Динамику S - уменьшение, увеличение или без изменений - интерпретировали соответственно как по-

ложительный, отрицательный или отсутствующий эффект фармакотерапии АД. В каждом случае уменьшения S рассчитывали показатель индивидуального терапевтического эффекта – $ИТЭ_1 = [(S_1 - S_2)/S_1] \cdot 100\%$ и $ИТЭ_2 = [(S_2 - S_3)/S_2] \cdot 100\%$. При этом ИТЭ ниже 20% рассматривали как отсутствие эффекта фармакотерапии, 20 - 40% как умеренный, а выше 40% - как сильный терапевтический эффект. Общий терапевтический эффект ОТФ рассчитывали как долю (%) пациентов в группе (подгруппе), у которых по величине ИТЭ наблюдался умеренный и сильный (У + С) эффект фармакотерапии [3].

Больные находились под стационарным и амбулаторным врачебным наблюдением; производились клинические анализы крови и мочи. Для оценки сдвигов иммунореактивности на антигены распространенных инфекционных возбудителей до и после фармакотерапии были произведены внутрикожные пробы с диагностическим аллергеном *Candida albicans* (Казанское предприятие бактериальных препаратов Минздрава РФ); кожные реакции учитывали через 20 мин и 6 ч (гиперчувствительность немедленного типа), затем через 24, 48 и 72 ч (гиперчувствительность замедленного типа) после инъекции 0,05 мл раствора, содержащего 10 биол. ед. аллергена. Реакцию считали положительной, если диаметр волдыря (ГНТ) или уплотнения (ГЗТ) превышал 5 мм при отсутствии ответа на растворитель.

Все 66 пациентов в зависимости от выраженности симптоматики получали основную фармакотерапию детоксицирующими, антигистаминными и седативными препаратами, а также глюкокортикоидами местного применения. В группе Аффинолейкина каждый больной получил курс подкожных инъекций этого препарата, выпущенного Пермским НПО "Биомед" Минздрава РФ в виде коммерческих серий 2, 4, 5 и 6 со сроком годности до XII.01 и IV.02.

Детям однократно вводили по 1 ед., а подросткам и взрослым - по 2 ед. Аффинолейкина в 1 мл 0,9% раствора хлористого натрия для инъекций. 1 ед. препарата эквивалентна тому количеству активного начала, которое можно приготовить из стандартной упаковки донорской крови (400 мл), выделив около 5×10^8 лимфоцитов. Инъекции делали 3 раза в неделю в течение 5-6 недель (у одного ребёнка курс был прерван на 3 неделе; у 4 пациентов из-за простудных заболеваний курс был прерван на 10 дней, а затем продлён до 8 нед.). Курсовые дозы Аффинолейкина варьировали от 5 до 20 ед.

Результаты

Реакция больных АД на инъекции Аффинолейкина

Ни у одного пациента подкожное введение Аффинолейкина в дозе до 2 ед. не вызвало ни местных,

ни системных реакций, ни увеличения регионарных лимфоузлов; не было жалоб на ощущение боли или болезненности в месте инъекции.

Эффект включения Аффинолейкина в фармакотерапию АД.

У всех больных, находившихся под наблюдением, был типичный АД с хроническим волнообразным течением. Индекс SCORAD в начале исследований варьировал от 25 до 72; за исключением 2 (3%) пациентов, включенных в исследование с лёгкой формой АД, во всех остальных случаях процесс по активности, распространённости, степени пиогенизации и краткости предшествующей ремиссии был тяжёлым у 30 (45%) больных или среднетяжёлым у 34 (52%) больных, при этом доля больных с тяжёлым АД в подгруппах взрослых и детей с подростками была сходной.

Фармакотерапия с добавлением Аффинолейкина и без него в течение 5 - 6 (8) недель существенно изменила клиническую картину. У половины больных в группе Аффинолейкина снижение тяжести кожного процесса наблюдалось после 3-5 инъекций препарата, у другой половины - только по завершении курса. Согласно динамике индексов SCORAD и величин показателей ИТЭ (табл. 1), основная фармакотерапия была эффективной у 10 (30%) пациентов, а включение в неё курса Аффинолейкина увеличило число выздоравливающих пациентов до 18 (55%). Соответственно число больных, которым основная фармакотерапия за 1,5 - 2 мес., не принесла облегчения, достигло 23 (70%), тогда как добавление Аффинолейкина оставило в этой категории 15 (45%). Различия парных показателей ИТЭ₁ между пациентами группы Аффинолейкина и группы сравнения статистически значимы (Т-критерий Уилкоксона, $\alpha = 0,02$), при этом парные показатели подгрупп детей с подростками и взрослых, взятые по отдельности, также различались статистически достоверно, но с меньшей вероятностью (двухсторонний критерий $\alpha = 0,05$). Следует отметить, что частота (18%) случаев дальнейшего обострения АД на фоне иммунотерапии Аффинолейкином не превышала (была даже чуть меньше) тот же показатель (24%) в группе сравнения. Лишь у одного ребёнка 2 лет, состояние которого вскоре стабилизировалось, Аффинолейкин был отменён после 3-й инъекции из-за нарастания тяжести АД.

Обнаружена взаимосвязь между величиной исходного SCORAD и эффективностью иммунотерапии Аффинолейкином. Когда пациентов группы Аффинолейкина разделили на две подгруппы: первую из 18 человек, у которых фармакотерапия с иммунотерапией была успешной, и вторую из 15

человек, которым лечение Аффинолейкином не помогло, то исходные индексы SCORAD первой группы оказались достоверно выше индексов второй (критерий U Мана-Уитни, $\alpha=0,05$). Примечательно, что в этой второй группе пациентов не было ни одного случая распространения процесса на кожу лица и шеи. Иными словами, чем тяжелее был АД, тем с большей частотой проявлялась иммунотерапевтическая эффективность Аффинолейкина. Мы не обнаружили зависимость иммунотерапевтической эффективности Аффинолейкина от пола пациентов. Дети и подростки несколько чаще (18%), чем взрослые (9%), дают высокие показатели ИТЭ в ответ на иммунотерапию Аффинолейкином, но эти различия между подгруппами оказались незначимыми.

У 22 больных из группы Аффинолейкина через 3 месяца после прекращения иммунотерапии показатели ИТЭ₂ приблизились к показателям группы сравнения (3 строка Таблицы 1). В течение этих трёх месяцев фармакотерапия не применялась вообще, но выздоровление шло своим чередом у 7 (32%) больных, которые, вероятно, сохранили положительную динамику процесса, вызванную Аффинолейкином. В то же время у 15 (68%) больных дерматит сохранял или наращивал свою активность.

Исследуемые группы пациентов существенно не различались по данным гемограммы, за исключением наличия и динамики эозинофилии, которая была выявлена в начале исследования соответственно у 26 (79%) и 22 (67%) больных в группах Аффинолейкина и сравнения. По завершении фармакотера-

пии эозинофилия нормализовалась соответственно у 9 (35%) и 5 (23%) больных этих групп, у которых исходно было повышено содержание эозинофилов в крови.

Гиперчувствительность к аллергенам дрожжеподобных грибов *Candida albicans*

Кожные пробы с кандидином были поставлены у 37 из 66 больных, находившихся под наблюдением: у 17 из группы Аффинолейкина и 20 из группы сравнения, отбирали пациентов с индексом SCORAD 55 и выше. Между пробами “до” и “после” был период фармакотерапии в 6-8 недель. Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют о том, частота положительных кожных реакций гиперчувствительности немедленного типа, достигавшая примерно 80% до лечения, достоверно снизилась в обеих сравниваемых попарно группах (при расчётах по методу точной вероятности Фишера P_{1-2} и $P_{5-6} < 0,025$), а в группе Аффинолейкина, кроме того, достоверно чаще стали выявляться положительные кожные реакции гиперчувствительности замедленного типа (P_{3-4} и $P_{4-7} < 0,025$ метод точной вероятности Фишера).

Обсуждение

Атопический дерматит представляет собой взаимодействие разнообразных патогенетических механизмов: врождённого дефекта иммунорегуляторных клеток и цитокинового ответа, аутоиммун-

Табл.1. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ АД ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ИТЭ

Группа больных	Возраст больных	Число больных	Сильный эффект С	Умеренный эффект у	ОТЭ С+У	Без эффекта	Обострение О	Неуд. лечение
Аффинолейкин + основная фармакотерапия	Дети и подростки	22	4 (18%)*	8 (36%)	12 (55%)	7 (32%)	3 (14%)	10 (45%)
	Взрослые	11	1 (9%)	5 (45%)	$\frac{6 (55\%)}{18 (55\%)**}$	2 (18%)	3 (28%)	$\frac{5 (45\%)}{15 (45\%)}$
Основная фармакотерапия	Дети и подростки	22	-	9 (41%)	9 (41%)	9 (41%)	4 (18%)	13 (59%)
	Взрослые	11	-	1 (9%)	$\frac{1 (9\%)}{10 (30\%)}$	6 (55%)	4 (36%)	$\frac{10 (90\%)}{23 (70\%)}$
3 мес. после отмены Аффинолейкина		22	2 (9%)	5 (23%)	7 (32%)	11 (50%)	4 (18%)	15 (68%)

ИТЭ - показатель индивидуального терапевтического эффекта, ОТЭ - показатель общего терапевтического эффекта (расчёт см. в разделе Материалы и методы).
* В скобках - проценты от числа больных в данной группе или подгруппе.
** Под чертой - суммарные показатели по группе в целом (различия значимы по Т-критерию Уилкоксона, $\alpha= 0,02$).

Табл.2. ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ КОЖНЫЕ ПРОБЫ НА АЛЛЕРГЕНЫ *CANDIDA ALBICANS* ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Группа больных	Число больных	Гиперчувствительность			
		немедленного типа		замедленного типа	
		до	после	до	после
Аффинолейкин с основной фармакотерапией	17	14 (82%) ¹	7 (41%) ²	4 (24%) ³	13 (76%) ⁴
Основная фармакотерапия	20	16 (80%) ⁵	9 (50%) ⁶	5 (25%)	7 (35%) ⁷

$P_{1-2}, P_{3-4}, P_{5-6}, P_{4-7}$ все < 0,025 (метод точной вероятности Фишера)

ных поражений и присоединения условнопатогенной и персистентной инфекции. Рациональная терапия этого заболевания - предмет непрерывного поиска многих поколений аллергологов и дерматологов, который пока нельзя назвать успешным. ТФ-препараты, способность которых положительно воздействовать на ряд функций иммунной системы достаточно известна [14], уже давно рассматриваются в качестве потенциального средства для патогенетического лечения АД [4-6, 8, 10, 12, 15-17, 19-21, 24].

Подобно предшественникам в изучении этого вопроса, мы получили свидетельства клинической эффективности ТФ-препарата, в частности Аффинолейкина как дополнения к фармакотерапии АД. Разумеется, доказательность наблюдений, организованных по типу "случай-контроль" без рандомизации подбора пар, существенно ниже контролируемых (рандомизированных, "двойных слепых") испытаний, тем не менее, полученные нами результаты содержат интересную информацию.

По нашим данным, Аффинолейкин у пациентов с АД не вызывал серьезных побочных реакций как системных, так и в месте инъекции при многократном введении. Правда, по предварительным данным другой группы исследователей [4], Аффинолейкин у 3-х из 8 больных АД вызвал кратковременную гиперемию, чувство жжения и болезненность в месте подкожной инъекции, а у 4-х девушек 15-20 лет - временное повышение потливости. Кроме того, у всех пациентов имело место кратковременное обострение процесса после 2-3 инъекции препарата. Тем не менее, ни в одном случае побочные эффекты не стали поводом прекращения иммунотерапии. Обострения АД на фоне иммунотерапии Аффинолейкином наблюдали и мы; в одном случае из-за этого даже прекратили введение препарата после 3-й инъекции, но с не меньшей частотой они спонтанно возникли

в группе сравнения. Поэтому, вслед за другими авторами [15, 19, 20], мы склонны интерпретировать их как следствие восстановления подавленной иммунореактивности, в частности под действием Аффинолейкина. Имеется в виду проявление только иммуноспецифической активности Аффинолейкина, поскольку компоненты с мол. массой меньше 5 kDa (большинство хемокинов, простагландины и гистамин), фармакологическая активность которых могла бы служить причиной побочных эффектов, из препарата устранены на одном из этапов технологии производства [2].

Положительный ответ на иммунотерапию дали только пациенты, которые имели исходно высокий индекс SCORAD, то есть, страдающие АД высокой и средней тяжести. Это подтверждает сделанные ранее выводы других авторов [4, 19, 20]. По-видимому, Аффинолейкин влияет на патогенетические механизмы АД, с которыми непосредственно связана активация процесса, например, противодействует ангиогенезу, вызываемой присоединением условнопатогенной (стрепто-стафилококковой, грибковой, герпесвирусной и проч.) инфекции.

Иммунотерапевтический эффект Аффинолейкина становился очевидным лишь после введения либо 6 - 10 ед. у одних, либо 20 ед у других пациентов; только у 5 из 33 (15%) пациентов его можно квалифицировать как "сильный" (таблица 1). Через 3 мес после отмены Аффинолейкина положительное последствие иммунотерапии сохранилось только у 2 из 22 (9%) пациентов. Следовательно, иммунотерапевтический эффект Аффинолейкина применительно ко всей группе пациентов нельзя назвать ни сильным, ни продолжительным. Вероятно, его можно усилить, применяя малые дозы препарата и делая редкие (с двух- или четырёхнедельным интервалом) "поддерживающие" инъекции небольших доз препарата на протяжении определённого периода жизни пациента,

когда существует угроза обострения АД [12, 15]. Такой подход в виде 2-6 летней ТФ-терапии АД с введением 0,25 - 0,5 ед. раз в нед. оказался весьма успешным - удалось предотвратить обострения у 5 из 7 больных АД [15]. Видимо, адекватное контролируемое клиническое испытание иммунотерапевтической эффективности, за которое ещё пока никто не взялся, должно быть многолетним и многоцентровым с применением стандартных серий ТФ-препарата индустриального производства. В нашем наблюдении средняя курсовая доза Аффинолейкина у детей и подростков была вдвое меньшей (10 ед.), чем у взрослых (20 ед.). При этом дети и подростки давали положительный ответ на иммунотерапию так же часто или несколько чаще взрослых. Это согласуется с представлением о том, что иммунная система ребёнка более восприимчива к эффектам ТФ-препаратов и в большей степени способна к их реализации, чем иммунная система взрослого (особенно пожилого) человека [15].

Подобно другим авторам [5, 15, 17, 19, 23, 24] нами было показано, что под действием Аффинолейкина (таблица 2) происходило снижение частоты положительных кожных реакций ГНТ и повышение частоты положительных реакций ГЗТ к аллергенам *Candida albicans*. Этот феномен можно интерпретировать как сдвиг от Th2- к Th1-типу иммунного ответа, как индукцию или разблокирование клеточного иммунитета в отношении *Candida albicans*, содержащимися в Аффинолейкине ТФ-белками соответствующей специфичности. Дрожжеподобные грибы *Candida albicans* заселяют кожу и слизистые всех без исключения людей, и каждый взрослый донор с нормальным иммунологическим статусом даёт положительную реакцию гиперчувствительности замедленного типа на их антигены, а приготовленный из лимфоцитов таких доноров ТФ-препарат непременно содержит ТФ-белки, аффинно связывающиеся с этими антигенами и с антигенами множества других представителей сапрофитной и условнопатогенной микрофлоры человека [1, 2, 18]. Вследствие этого приготовленные из донорских лимфоцитов ТФ-препараты, и в частности Аффинолейкин, следует рассматривать как полиспецифические, а иммунотерапию с их использованием - специфической.

Как сообщалось ранее [1, 2], Аффинолейкин содержит ТФ-белки, связывающиеся с гликопротеином вируса простого герпеса (тип I), со стафилококковым белком А, с туберкулином-PPD, с поверхностным антигеном вируса гепатита В. В данной работе дополнительно выявлена способность Аффинолейкина индуцировать гиперчувствительность замедленного типа к аллергенам *Candida albicans*. В связи с этим мы вполне можем предполагать наличие в препарате ТФ-белков, специфичных к анти-

генам других инфекционных возбудителей, колонизирующих кожу при АД. Однако до сих пор не известно, каким образом эти ТФ-белки восстанавливают нарушенную иммунореактивность и способствуют излечению больных АД. Наиболее простое объяснение базируется на результатах выполненных в последнее десятилетие работ по Т-клеточным антигенсвязывающим молекулам (ТАВМ) [9], которые входят с ТФ-белками в одно семейство иммунопротеинов. Как ТАВМ, так и ТФ-белки образуются в ходе иммунного ответа, происходят из Т-клеток и связываются с антигенами напрямую, как антитела. Протоструктура ТАВМ имеет мол. массу 20 - 22 kDa, агрегаты могут достигать 44 - 110 kDa. ТАВМ накапливаются в крови при заболеваниях, которые сопровождаются хроническими воспалительными процессами, присоединением вторичной инфекции и аллергией. Они образуют ассоциации с иммунодепрессивными цитокинами - IL-10 и TGF- β и, аффинно связываясь с антигеном, фокусируют эти цитокины в очагах его локализации. В результате происходит регуляторное антигенспецифичное подавление клеточного иммунитета. Благодаря меньшей мол. массе ТФ-белки быстрее проникают из кровотока в ткани и, по всей вероятности, конкурируют с ТАВМ за связывание с антигеном. Комплексы ТФ-белков с антигенами не иммунодепрессивны, таким образом, возможно, происходит восстановление клеточного иммунитета. Связывание ТФ-молекул с Th1-клетками, вероятно, способствует их активации при встрече с гомологичным антигеном.

Разумеется, Аффинолейкин нельзя назвать радикальным средством для терапии атопического дерматита, однако при рациональном его назначении только пациентам с тяжёлым и среднетяжёлым процессом и, вероятно, при длительном применении редких инъекций малых доз в период обострения и ремиссии его можно рассматривать как весьма полезное дополнение к современной фармакотерапии этого трудно поддающегося лечению заболевания.

Список литературы

1. Мац А.Н. Вновь о препаратах "трансфер-фактора" как средстве специфической иммунотерапии // Медицинская Иммунология. - 2001. - Том 1. - №2. - С.328-329.
2. Мац А.Н., Перепечкина Н.П., Райхер Л.И., Райхер И.И., Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Горячев Ю.Е., Щёктова И.Г., Воейкова Е.С., Пархоменко Т.Г., Позднякова В.В., Старкова Б.А. Аффинолейкин - биофармацевтический препарат для инструктивной противoinфекционной иммунотерапии при недостаточности клеточного иммунитета // Журн. Микробиол. (Москва). - 1998. - №2. - С.78-83.

3. Мокроносова М.А. Влияние *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобных грибов на течение atopического дерматита // Автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. Москва. - 1999. - 37 с.
4. Трофимова И.Б., Мац А.Н., Задонченко Е.В., Резникова М.М., Тогоева Л.Т., Фадеева В.И. Лечение atopического дерматита с включением Аффинолейкина // Вестн. последиplomного мед. образования. - 2002. - №1. - С.47-48.
5. Akasawa A., Akimoto K., Katsunuma T., Iikura Y., Sudo T. Clinical and immunological evaluations of oral Transfer Factor treatment on patients with atopie dermatitis and aphthous stomatitis // Recent advances in Transfer Factor and Dialyzable Leucocyte Extracts / ed. Fujisawa T., Sasakawa S., Iikura Y., Komatsu F., Yumaguchi Y. - Maruzen Co., Ltd., 1991; Tokyo. - P.269-277.
6. Ayala-de la Cruz M.C., Rodriguez-Padilla C., Tamez-Guerre R. Management of Hypereosinophilia with the Transfer Factor // XIth International Congress on Transfer Factor / Monterrey, Nuevo Leon, 1999; Mexico. - P.13.
7. Brostoff J., Hall T. Hypersensitivity - Type I // Immunology/ ed. Roitt I., Brostoff J., Male D. - Mosby International Ltd., 1998; London. - P.301-308.
8. Cerhova M., Pekarek J., Huml M., Zavazal V., Cech K. The long-term DLE administration in the dermo-respiratory syndrome and its effect on the IgE level // Research and Applications of Transfer Factor and DLE / ed. Huo BaoLai, Wang Ruzhang, Zou Zhaofen. - Xue Yuan Press, 1989; Beijing. - P.316-320.
9. Cone R.E., Little C.H., Georgiou G. T cell-derived antigen-specific serum proteins in infectious disease, melanoma, food intolerance and sensitivity to solvents. A central role in immune deviation, cytokine focusing and symptom production // Current Trends in Immunology. - 2000. - Vol.3. - P.131-144.
10. Cordero-Miranda M.A., Serrano-Miranda E., Flores-Sandoval G., Gomez-Vera J., Orea-S M., Correa-Meza B., Ramirez R., Badillo-Flores A., Estrada-Parra S. Treatment of atopie dermatitis with Transfer-Factor and Cyclosporin A // XIth International Congress on Transfer Factor / Monterrey, Nuevo Leon, 1999; Mexico. - P.2.
11. Dumonde D.C., Kirkpatrick C.H., Pizza G. Eleventh Internationale Congress on Transfer Factor - March 1-4, 1999 -Monterrey, Nuevo Leon, Mexico // J. Interferon Cytokine Research. 2000. - Vol.20. - P.439-441.
12. Goring H.-D., Karl M., Franke H., Schwalm I. Transfer Factor Therapy in Dermatology // Leukocyte Dialysates and Transfer Factor /ed. Mayer V. and Borvak J. - Institute of Virology Slovak Academy of Sciences, 1987; Bratislava. - P.597-602.
13. Hanifin J., Rajka G. Diagnostic features of atopie dermatitis// Acta Derm. Venerol. - 1980. - Vol. 114. - Suppl. - P.146-148.
14. Hassner A., Adelman D.C. Biologic response modifiers in primary immunodeficiency disorders // Ann Intern Med. - 1991. - Vol.115. - №4. - P.294-307.
15. Heim L.R. Atopie dermatitis, specific virus infections, and Behcet's syndrom, Transfer Factor therapy // Immunoregulators in Transfer Factor / ed. Khan A., Kirkpatrick Ch. H., Hill N.O. - Academic Press 1979; N.Y. - P.530-535, 615.
16. Likura Y., Nagakura T., Walsh G.M., Obata T., Kishida M., Okuma M., Sasagawa S., Takenouchi K., Matsumoto C., Tanaka S. Clinical Trial of Human Leukocyte Extracts in allergic diseases and the Study of their Transfer Factor Content // Leukocyte Dialysates and Transfer Factor / ed. Mayer V. and Borvak J. - Institute of Virology Slovak Academy of Sciences, 1987; Bratislava. - P.460-477.
17. Jones J.F., Schumacher M.J., Jeter W.S., Hichs M.J. Oral bovine Transfer Factor (OTF) use in the hyper-IgE syndrome // Immunobiology of Transfer Factor / ed. Kirkpatrick Ch.H., Burger D.R. and Lawrence H.Sh. - Academic Press, 1983; N.Y. - P.261-270.
18. Kirkpatrick Ch.H. Transfer factors: Identification of conserved sequences in transfer factor molecules // Mol Mod. - 2000. -Vol.6. - №4. - P.332-341.
19. Navarro-Cruz D., Serrano-Miranda E., Orea M., Estrada-Parra S., Teran-Ortiz L., Gomez-Vera J., Flores-Sandoval G. Transfer factor in moderate and severe atopie dermatitis // Rev. Alerg. Mex. - 1995. - Vol. 43. - №5. - P.116-123.
20. Navarro-Cruz D., Serrano-Miranda E., Orea M., Estrada-Parra S., Teran-Ortiz L., Gomez-Vera J., Flores-Sandoval G. Transfer factor as a good therapeutic agent in moderate and severe atopie dermatitis// XIth International Congress on Transfer Factor/ Monterrey, Nuevo Leon, 1999; Mexico. - P.1.
21. Sasakawa S., Takenouchi K., Matsumoto C., Muro T., Saito S., Akashi K., Tanaka S., Hashimoto Y. Clinical trials of dialyzable leukocyte extracts (RCTF-1) in Japan// Leukocyte Dialysates and Transfer Factor / ed. Mayor V. and Borvak J. - Institute of Virology Slovak Academy of Sciences, 1987; Bratislava/ - P.419-435.
22. Severity scoring of atopie dermatitis: the SCORAD Index (Consensus report the European Task Force on atopie dermatitis) // Dermatology. - 1993. - Vol. 186. - №1. - P.23-31.
23. Strannegard I.-L., Hanson L.A., Lindholm L., Mobacken H., Strannegard II. Transfer factor in severe atopie disease // Lancet. 1975. - Part II. - №7937. - P.702.
24. Tatsuzawa O., Nagata M., Wada Y., Satoh T., Koike Y., Nihei K., Wada N. Clinical application of transfer factor suppository// Recent advances in Transfer Factor and Dialyzable Leucocyte Extracts / ed. Fujisawa T., Sasakawa S., Iikura Y., Komatsu F., Yumaguchi Y. - Maruzen Co., Ltd., 1991; Tokyo. - P.243-246.

25. Zachanae H., Cramers M., Herl-ine T., Jensen J., Kragballe K., Ternowitz T., Thestrup-Pedersen K. Non-specific immunotherapy and specific hy-

posensitization in atopic dermatitis // Ada Derm. Venerot. (Stockh). - 1985. - Vol. 114. - Suppl. - P.48-54.

поступила в редакцию 22.02.2002

отправлена на доработку 12.04.2002

принята к печати 03.09.2002