

**Л.О. Понежева<sup>1</sup>, Ж.Б. Понежева<sup>2\*</sup>, А.Н. Купченко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> — Кафедра клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С АТОПИЯМИ

**L.O. Ponezheva<sup>1</sup>, Zh.B. Ponezheva<sup>2</sup>, A.N. Kupchenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> — Department of Clinical Immunology and Allergy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow, Russia

## PECULIARITIES OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN PATIENTS WITH ATOPY

**Резюме**

В работе определены клинко-иммунологические особенности течения ОРВИ у больных с атопиями и проведена оценка клинической эффективности трансфер фактора у больных с выраженной иммунной недостаточностью.

Подчеркнута роль респираторных инфекций как важнейших триггеров обострений атопий и причины их более тяжелого и длительного течения. Описаны механизмы того, как респираторные вирусы потенцируют хроническое воспаление и ремоделирование дыхательных путей. Роль возбудителей ОРВИ у больных с атопиями заслуживает большего практического внимания и на пути к оптимизации терапии.

**Ключевые слова:** респираторные вирусы, атопии, вторичная иммунная недостаточность, иммуномодулятор.

**Abstract**

In the work identified clinical and immunological characteristics of the course of ARVI patients with atopy and assessed the clinical efficacy of transfer factor in patients with severe immune deficiency.

Emphasized the role of respiratory infections as the most important triggers of exacerbations of atopy and causes more severe and prolonged course. Describes the mechanisms of how respiratory viruses potentiate chronic inflammation and remodeling of the airways. The role of the causative agents of ARVI in patients with atopy deserve more practical attention towards and optimization of therapy.

**Keywords:** respiratory viruses, atopy, secondary immunodeficiency, immunomodulator.

IgE — иммуноглобулин E, Rv — риновирус, БА — бронхиальная астма, ВИН — вторичная иммунная недостаточность, ИРИ — иммунорегуляторный индекс, ИФН — интерферон, НК — натуральные киллеры, ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции, ОРЗ — острые респираторные заболевания, ТФ — Трансфер фактор, ХОБЛ — хронические обструктивные заболевания легких

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) представляют собой большую этиологически разнородную группу инфекционных болезней, протекающих с поражением верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов, характеризующихся определенным сходством патогенеза и клинических проявлений. В большинстве случаев (70–80%) респираторные заболевания обусловлены вирусной инфекцией. Медицинское и социально-экономическое значение этой патологии определяется масштабами распространенности и ее активной ролью в патогенезе много-

численных осложнений со стороны различных органов и систем. Одним из факторов риска рецидивов острых респираторных заболеваний и более тяжелого ее течения является аллергия. Аллергические заболевания представляют одну из трудноразрешимых и актуальных задач современной медицины. Мировая статистика доказывает стремительный рост такой патологии (до 20%). Сегодня каждый пятый житель на Земле страдает какой-либо формой атопической патологии. По прогнозам ВОЗ, именно атопические состояния займут первое место в общей структуре

\*Контакты. E-mail: doktorim@mail.ru. Телефон: (903) 145-50-07

заболеваемости XXI века. Вместе с тем имеющиеся традиционные антигистаминные препараты зачастую характеризуются низкой эффективностью, их действие, в основном, связано с частичной блокадой гистаминовых рецепторов и нередко сопровождается нежелательными побочными эффектами. Известно, что патогенетические механизмы развития аллергии лежат, прежде всего, в нарушении направленности дифференциации Т-лимфоцитов, снижения активности Т-супрессорных клеток и излишнем образовании Ig E. Активация тучных клеток и их дегрануляция является конечным этапом этой цепи. Поиск средств, влияющих на различные звенья атопических реакций, является актуальным и перспективным. Для этих целей, с нашей точки зрения, оптимально подходят клеточные цитокины, регулирующие активность супрессорных клеток [1].

Известно, что острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (респираторно-синцитиальная, риновирусная, парагрипп, грипп) обладают способностью индуцировать синтез иммуноглобулина E (IgE) и образование специфических IgE-антител. Персистирующие воспалительные изменения в слизистой оболочке респираторного тракта пациентов с аллергическим ринитом, поллинозом, бронхиальной астмой и атопическим дерматитом способствуют снижению противомикробной и противовирусной защиты. Во многом это связано с особенностями патогенеза аллергического воспаления, в основе которого лежат реакции замедленного типа. Патологическими эффектами воздействия гистамина на  $H_1$ -рецепторы являются повышение проницаемости сосудистой стенки, микроциркуляторные нарушения, отек и гиперемия слизистой оболочки. Клинические проявления перечисленных изменений характеризуются возникновением назальной обструкции, ринореи, парестезий в полости носа, головной боли. Обсуждая особенности патогенеза у пациентов с аллергией, следует отметить, что, повышенная восприимчивость больных с аллергией к ОРВИ связана с угнетением функциональной активности локальных механизмов защиты слизистой оболочки и сопровождается закономерными изменениями на клеточном и гуморальном уровнях и реактивацией аллергического воспаления [1].

Механизмы иммуносупрессивного действия респираторных вирусов, провоцирующие бактериальные суперинфекции, разнообразны: подавление функции нейтрофилов, усиление их апоптоза, угнетение функции естественных киллеров (NK-клеток) и моноцитов, а также истощение альвеолярных макрофагов [2]. В исследованиях последних 10-15 лет с применением молекулярных методов определения патогенов установлено, что вирусы присутствуют в респираторном тракте у 47-56% больных с обострением бронхиальной астмы (БА) и хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ) [3].

В недавнем систематическом обзоре, в котором проанализированы данные восьми оригинальных работ по верификации респираторных вирусов при их обострениях наиболее часто (17,3%) обнаруживали риновирусы, затем вирус гриппа — 7,4%, респираторно-синцитиальный вирус — 5,3%, коронавирусы — 3,1%, вирусы парагриппа — 2,6%, аденовирус — 1,1%, метапневмовирус человека — 0,7% [4]. Результаты мета-анализа подтверждают значимость респираторных вирусов, в первую очередь риновируса, как индукторов острых эпизодов ухудшения симптомов БА, требующих изменения терапии [5]. Взаимодействие между вирусами и бактериями в патогенезе респираторных инфекций достаточно широко освещено в литературе. Вирусы потенцируют развитие вторичных бактериальных инфекций путем нарушения эпителиального барьера, усиления адгезии бактерий за счет стимуляции экспрессии адгезионных молекул на эпителиальных клетках, дисфункции различных компонентов иммунной системы [7]. Установлено, что существует взаимосвязь вирусной провокации и пневмококковой инфекции. В последнее время уточняется роль интерферонов (ИФН) I и III типа — центрального звена врожденной противовирусной защиты — в предотвращении/развитии респираторных инфекций и обострении хронических заболеваний легких. В ряде исследований установлено угнетение продукции ИФН I, II и III типов у больных астмой, муковисцидозом и ХОБЛ. Недостаточность выработки этих цитокинов с одной стороны ведет к преобладанию Т-хелпер-2-зависимых иммунных реакций, а с другой стороны — к дефициту врожденной противовирусной защиты и клеточных иммунных реакций, направленных на вирус-инфицированную клетку [8]. Считается патогенетически обоснованным назначение антигистаминных препаратов при ОРВИ у пациентов с аллергией. В большинстве исследований отмечено положительное влияние антигистаминных препаратов и деконгестантов на динамику назальных симптомов. Частым проявлением атопии и/или респираторных инфекций является длительный непродуктивный кашель [1].

Недостижимость эффективного контроля сезонной заболеваемости ОРВИ с помощью вакцинации и этиотропной химиотерапии говорит о необходимости применения препаратов, воздействующих на наиболее универсальные врожденные механизмы противовирусной защиты, на этапах сезонной/экстренной профилактики и лечения этих заболеваний [7]. Среди препаратов, действующих на врожденное звено иммунитета с детально изученной клинической эффективностью, выделяются препараты бактериального происхождения и интерфероны, которые широко используются для профилактики и лечения ОРВИ. Альтернативными средствами в профилактике и терапии ОРВИ при инфекции дыхательных путей являются индукторы интерферона [8].

У пациентов с аллергическими заболеваниями ICAM-1 (повышение которого связано с наличием минимального персистирующего воспаления) является рецептором для 90% риновирусов, использующих межклеточные молекулы адгезии для проникновения в эпителиальные клетки человека. Это в значительной степени объясняет склонность больных аллергией к частым ОРВИ [5].

Рациональным подходом к иммунотерапии и иммунопрофилактике ОРВИ является модуляция приобретенного иммунитета, коррекция врожденного иммунитета, а также нормализация количественного и качественного состава кишечной микробиоты, и в каждом из этих направлений в последние годы ведутся исследования и имеются результаты. Одним из значимых иммуномодуляторов считается трансфер-фактор (ТФ). Трансфер-фактор (фактор переноса) — молекула белкового типа, состоящая из 44 аминокислот, отвечающая за передачу иммунной информации между иммунными клетками организма, имеет массу 3 500 — 10 000 дальтон; относится к цитокинам; образуется сенсибилизированными лимфоцитами под влиянием специфического антигена. Имеется обоснованное мнение, что трансфер-фактор представляет собой молекулы двуспиральной РНК, которые устойчивы к действию РНК-азы. Это позволяет сделать выводы, что трансфер-фактор представляет собой информационную молекулу или дерепрессор [9]. Использование ТФ в дополнение к существующим методам лечения рекомендовано методическим письмом МЗ РФ № 14/231 от 2004 г. [10] для широкого применения в медицинской практике в качестве средства иммунореабилитации при различных заболеваниях, позволяющего значительно увеличить частоту благоприятных исходов и довести до минимума побочные воздействия на организм. Препарат включает в себя сбалансированную смесь из трех функционально различных фракций, способных обеспечить эффективный иммунный ответ. Первую фракцию представляют индукторы. Они обеспечивают готовность иммунной системы, стимулируют клеточный иммунитет. Вторая фракция — супрессоры, отвечают за регуляцию интенсивности иммунного ответа, предотвращают аутоиммунные реакции. Третья антиген-специфическая фракция позволяет обучить иммунную систему быстро распознавать различные микроорганизмы. Стоит отметить, что каждая фракция способствует повышению адаптивных возможностей иммунитета. ТФ обладает противомикробным и противовирусным свойствами и антиоксидантным, адаптогенным действием.

Препарат обладает высокой активирующей способностью воздействия на иммунную систему, широким спектром действия, абсолютно безопасен и безвреден, применяется перорально в виде желатиновых капсул, не вызывает побочных действий, оди-

наково эффективен для взрослых и детей. Продукты из линии Трансфер Факторов сертифицированы, выпускаются в США, применяются в различных странах мира в качестве пищевой добавки, обладающей высокой иммунокорректирующей активностью. О профилактических и лечебных свойствах Трансфер Фактора плюс имеется обширная литература, в которой обобщены результаты публикаций в зарубежной печати [11, 12].

Целью работы явилось определение клинико-иммунологических особенностей течения ОРВИ у больных с атопиями и оценка клинической эффективности Трансфер фактора.

Обследовано 86 больных ОРВИ с атопиями в анамнезе. В группе наблюдения пациенты в возрасте от 18 до 75 лет, из них 65% мужчин и 35% женщин. Из числа наблюдаемых больных в возрасте от 18 до 29 было 45%; от 30 до 49 лет — 33%; в возрасте от 50 до 64 лет — 14%; лица старше 65 лет составили 8%; уровень IgE у всех больных был выше 100 ед, эозинофильный катионный белок был повышен у 91% больных.

У 36 больных ОРВИ с атопиями в ходе исследования выявлена вторичная иммунная недостаточность (ВИН) с понижением уровня иммунорегуляторного индекса (ИРИ) менее 1,5. Из них: аллергический риноконъюнктивит у 16 больных, бронхиальная астма у 11 больных и атопический дерматит у 9 больных. Эта группа характеризуется частыми респираторными инфекциями (более 5 раз в год). Все больные проходили стандартное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинический анализ мочи и крови, исследование органов грудной клетки, определялись показатели иммунограммы, интерферонового статуса. Больные находились под амбулаторным наблюдением в НКДЦ, КДЦ, ИКБ № 2 в течение 3 мес. Диагноз устанавливался на основании типичной клинической картины заболевания и подтверждался выявлением специфических антител в ИФА, ПЦР анализом с определением генетического материала респираторных вирусов в носоглоточном секрете (тест-системы «Ампли-Сенс» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и комплект реагентов «ОРВИ-16» производства «ДНК-Технология», Россия).

Результаты лечения оценивали по длительности и тяжести заболевания, наличию осложнений, показателей иммунного и интерферонового статусов в динамике. Полученные данные подвергнуты статистической обработке. Различия между сравниваемыми величинами признавались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Основные жалобы при обращении: слабость, ломота в теле, ринорея, першение и боль в горле, приступы

кашля, у лиц старше 65 лет отмечался выраженный интоксикационный синдром, сопровождающийся фебрильной лихорадкой. Как показали наши исследования, у обследованных больных ОРВИ в 57% случаев отмечалось повышение температуры (чаще до субфебрильных цифр), 21,4% пациентов жаловались на головную боль, 42,9% — на слабость и недомогание, у 21,2% отмечалась сонливость, кашель наблюдался у 39%. В 47% случаев были выявлены осложнения в виде обструктивного бронхита, обострение БА у 7 больных, ринита у 9 больных. У всех наблюдаемых лиц старше 65 лет ОРВИ протекала с осложнениями. В общем анализе крови уровень лейкоцитов у больных ОРВИ без осложнений составил  $6,2 \pm 0,4$ ; у пациентов с ОРВИ, осложненной пневмониями, лейкоцитоз до  $14,7 \pm 2,0$  ( $p < 0,01$ ); у больных ОРВИ с бронхитом количество лейкоцитов  $9,8 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ). Отмечено снижение частоты случаев сочетанного инфицирования двумя и более вирусами в этой группе: риновирус (Rv) обнаружен у 15 больных, у 3 пациентов Rv в сочетании с бактериальной флорой, респираторно-синцитиальная инфекция выявлена у 2 больных, у 12 пациентов разная флора (*Chlamydia pneumoniae* — 2 случая; у 5 — рост условно-патогенной бактериальной флоры в значимых титрах; 4 случая — *Staphylococcus aureus*, 2 случая — *Klebsiella pneumoniae*). У всех пациентов с Rv клинические проявления ОРВИ были ярче, отмечалось усиление картины атопического дерматита и бронхообструкции различной степени. В ходе исследований у этих больных выявлено значимое снижение ИРИ (CD4/CD8), количества и функциональной активности натуральных киллеров (CD16), нарушения в НСТ-тесте.

Противовирусную терапию получали 90% больных, антибактериальная терапия назначена 57% пациентов, из них сочетанная схема лечения применялась у 38% лиц (на фоне стандартной терапии по атопии).

Проведенные исследования показывают, что у больных с атопиями ОРВИ протекает клинически тяжелее и с более затяжным течением; так у 74% заболевание протекало в среднетяжелой форме, тяжелая форма наблюдалась у 21% больных, легкое течение у 5% больных.

Выявлена иммунная недостаточность у 41%, о чем свидетельствуют выраженная Т-лимфоцитопения, снижение содержания CD4 в 58%, умеренное повышение уровня CD8 у 62% больных, относительное увеличение количества В-лимфоцитов у 42% больных, а уровень НК-клеток снижен у 87% больных. Снижение иммунорегуляторного индекса достоверно у 36 больных, при этом у 32 пациентов (83%) выявлено статистически значимое снижение пролиферативного ответа Т-лимфоцитов при стимуляции ФГА, что характеризует снижение функциональной активности Т-лимфоцитов ( $p < 0,01$ ).

У большинства больных ОРВИ значимое снижение функции нейтрофильных фагоцитирующих клеток ( $p < 0,05$ ), при этом у 29 пациентов (80,5%) отмечалась функциональная несостоятельность фагоцитов в НСТ-тесте.

У 60–80% взрослых больных при обострении бронхиальной астмы выявляются респираторные вирусные патогены: в 2/3 случаев — риновирусы, RSV и возбудители гриппа — реже. Одним из возможных механизмов высокой частоты ассоциации респираторных вирусов и обострения астмы считали угнетение продукции ИФН I, II и III типов, которая, с одной стороны, ведет к преобладанию Th2-зависимых иммунных реакций, лежащих в основе патогенеза астмы, а с другой стороны — к дефициту врожденной противовирусной защиты и Т-клеточных иммунных реакций, направленных на вирус-инфицированную клетку [8]. Таким образом, формируется замкнутый круг: склонность к аллергии провоцирует внедрение респираторных вирусов, а затем вирусы способствуют развитию клинических симптомов аллергии.

У пациентов с аллергией в схему терапии ОРВИ в настоящее время рекомендуют включать антигистаминные препараты последнего поколения. Одним из препаратов этой группы лекарственных средств является цетиризин, отличающийся благоприятными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками. Благодаря быстрому началу эффекта и длительному действию он эффективно купирует симптомы аллергических заболеваний: уменьшает ринорею, парестезии в носу, частоту чихания. Помимо блокады  $H_1$ -рецепторов, способствует снижению экспрессии молекул межклеточного взаимодействия, угнетает миграцию эозинофилов и минимизирует клинические проявления поздней фазы IgE-зависимой аллергической реакции. Показана высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость цетиризина в комплексном лечении ОРВИ у больных с атопиями.

Пациенты с ОРВИ на фоне ВИН были разделены на 2 группы, равнозначные и сопоставимые по возрасту больных. Первая группа — со стандартной противовирусной терапией (Виферон, арбидол, тилорон)  $n=20$  (1гр) получали терапию согласно протоколам ведения больных ОРВИ. Вторая группа — 16 больных ОРВИ с атопиями на фоне сниженного уровня ИРИ и натуральных киллеров (НК) назначен Трансфер фактор /Трансфер фактор плюс по 1 капс. 3 раза во время еды от 1 до 3 месяцев.

На фоне терапии наблюдалась стимуляция микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов и цитотоксической активности НК-клеток, повышение активности лимфоцитов-киллеров, увеличение цитотоксического потенциала НК-клеток (с его помощью происходит неспецифическая активация

макрофагов, завершается процесс фагоцитоза). Использование Трансфер Фактора в виде компонента питания как БАД открывает новые перспективы модулирования локальных (в пределах желудочно-кишечного тракта) и общих иммунных реакций при пищевой аллергии, атопических кожных реакциях и при заболеваниях, в патогенезе которых ведущее место занимают атопические реакции [9]. После назначения Трансфер Фактора в комплексе с традиционной терапией уже через 7-10 дней значительно уменьшался зуд, шелушение и резко сокращалось количество высыпаний на коже у больных атопическим дерматитом, при продолжении приема препарата до месяца и более у всех пациентов наступала ремиссия у большинства больных.

Показано, что терапия с Трансфер Фактором сопровождалась достоверным сокращением сроков заболевания, быстрее проходили симптомы. Препарат хорошо переносился больными, никаких побочных явлений не отмечено. Ослабление интенсивности симптомов заболевания отмечалось у всех пациентов, получивших Трансфер Фактор с 3 дня лечения. Средняя продолжительность случая ОРВИ в основной группе (на фоне использования препарата Трансфер Фактор) составила  $5,0 \pm 1,0$  суток, в группе контроля —  $10,08 \pm 5,23$ .

Амбулаторное наблюдение в течение 3 месяцев за пациентами, получившими ТФ, выявило увеличение продолжительности ремиссии и уменьшение частоты последующих ОРЗ, отмечалось статистически значимое сокращение времени рецидива основного заболевания, уменьшение продолжительности следующего рецидива, менее выражены были симптомы атопии и местные проявления.

Установлено, что применение препарата влияло на содержание субпопуляций лимфоцитов (таблица 1) и пролиферативную активность Т-клеток, не оказывало негативное воздействие на показатели иммунного статуса, при этом у больных происходило значимое (на 23,6%) повышение содержания НК

до 10-11%. В контрольной группе, получавшей традиционное лечение, значимого увеличения показателей НК-клеток не было. Полученные данные подтверждают, что Трансфер Фактор является специфическим иммуномодулятором.

Факторы гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG) значимо не отличались от контрольных значений в зависимости от терапии, а уровень ИФН  $\gamma/\alpha$ , который был достоверно снижен у всех больных ОРВИ с атопиями. С выраженным угнетением интерфероновой системы 2-3 степени у всех больных с ВИН. Показатели интерферонового статуса стабилизировались после лечения у 57% больных (3 мес.) с улучшением степени угнетения на 1-2 степени, при этом значимой динамики в ИФН-статусе не было в контрольной группе.

Таким образом, применение Трансфер фактора в комплексной терапии ОРВИ у больных с атопиями приводило к достоверному сокращению времени заболевания и уменьшению тяжести заболевания, а также повышению качества жизни пациентов, что указывает на целесообразность включения препарата в комплексную терапию ОРВИ у больных с атопиями при выраженной иммунной недостаточности.

**Заключение.** У больных с атопиями развиваются выраженные нарушения клеточного звена иммунной системы, которые проявляются как уменьшением количества Т-лимфоцитов за счет CD4+клеток, CD16+ (НК-клеток) так и снижением их функциональной полноценности. Установлена тесная взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений, степенью вентиляционных нарушений с одной стороны и нарушениями клеточного звена иммунной системы и дисбалансом интерфероновой системы с другой. Базисная терапия у этих больных не приводит к нормализации функции иммунной системы и баланса интерфероновой системы.

Введение в комплекс лечения иммуномодулятора ТФ оказывает нормализующее влияние на показатели

**Таблица 1.** Показатели иммунитета при ОРВИ у больных с атопиями на фоне ВИН в зависимости от терапии

Показатели %	До лечения N=36	Стандартная терапия N=20	+ТФ N=16
CD3	57,2±1,9	57,9±2,1	60,7±1,1
CD4	31,5±1,1	31,7±1,9	37,5±1,1* P<0,05
CD8	25,1±2,1	24,9±1,2	22,7±1,2* P<0,05
CD16	8,1 ± 0,9	9,1± 0,9	10,8 ± 0,6* P<0,05
ИРИ (CD4/CD8)	1,1± 0,7	1,37± 0,09	1,75 ± 0,1* P<0,05
CD19	14,9±0,7	13,9±0,89	13,1± 0,8

Примечание: \* — достоверность  $p < 0,05$  по отношению к группе до лечения;  $P < 0,05$  достоверность между группами

иммунитета, что благоприятно сказывается на клиническом течении ОРВИ и увеличивает продолжительность ремиссии основного заболевания.

Полученные данные о закономерных изменениях активации исходно сниженного клеточного звена иммунитета и стабилизации интерфероновой системы свидетельствуют об эффективности Трансфер фактора как препарата патогенетического звена, обладающего противовоспалительным, антиоксидантным и иммуномодулирующим свойствами.



### Список литературы:

1. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. — М., — 2014. — С. 140
2. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний. Руководство для врачей. — М., — 2004. — С. 32
3. Rudan I., O'Brien K. L., Nair H. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. J Glob Health. 2013; 3 (1): 10401. doi: 10.7189/jogh.03.010401.
4. Hoffmann J., Rabezahary H., Randriamarotia M. et al. Viral and atypical bacterial etiology of acute respiratory infections in children under 5 years old living in a rural tropical area of Madagascar. PLoS ONE. 2012; 7 (8): e43666. doi: 10.1371/journal.pone.0043666.
5. Cavala M., Bertics P. J., Gern J. E. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma. Immunol Rev. 2011; 242 (1): 69–90. doi: 10.1111/j.1600–065X.2011.01031.x.
6. Bosch A. A. T. M., Biesbroek G., Trzcinski K. et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. PLoSPathog. 2013; 9 (1): e1003057. doi: 10.1371/journal.ppat.1003057.
7. Караулов А. В., Калюжин О. В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР; 2007.
8. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005
9. Al-Askari S. Henry Sherwood Lawrence. Biographical Memoirs, Volume 90. — National Academy of Sciences, 2009. — P. 237–255. — ISBN 0-309-12148-5.
10. Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ | Трансфер Фактор 4Life. Как укрепить иммунитет <http://www.immunity-4life.com/primenenie-transferfaktora/metodicheskoe-pismo.html#ixzz3tiX0asr6>
11. Суханов Б.П. Трансфер Факторы, как элемент питания человека. В сб. науч. –практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях — г. Барнаул, 29 ноября 2003. —С. 27-28.
12. У. Дж. Хеннен. Трансфер фактор Плюс: идеальная комбинация биологически активных веществ для оптимального иммунитета (под ред. Ю. П. Гичева и Э.А. Огановой) — Новосибирск. — 2001. — 73 стр.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*



 **Москва, ул. Тверская, д.20, стр.1, офис 316**  
 **+7 9296250016, +7 9154444101**  
 **mariaeva2005@mail.ru**  
 **www.4life-baikal.ru**

## 4 LIFE - ТРАНСФЕР ФАКТОР



- обучение, настройка и регулировка иммунной системы при инфекциях и аллергиях;
- дополнительная помощь при аутоиммунных заболеваниях

