

Профилактический и клинический эффект применения ИРС19 у детей, рожденных от ВИЧ-позитивных женщин

С.В. Сулоева*, М.П. Костинов**, В.Н. Есьман**

* Областной Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Нижний Новгород

** ГУ НИИ ВС им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Введение

В последние годы эпидемия ВИЧ-инфекции в России выходит на качественно новый этап своего развития. Это связано с тем, что произошло распространение инфекции за пределы социально уязвимых групп в общую популяцию населения.

На территории Нижегородской области этот этап эпидемии начался с 2002 года, когда стал регистрироваться рост числа ВИЧ-инфицированных молодых женщин и, как следствие, увеличение количества детей от ВИЧ-позитивных матерей. Так, за последние 3 года в Нижегородской области количество беременностей и родов в данной группе возросло в 4 раза. В результате на 1.07.2004 года под наблюдением находилось 170 детей от ВИЧ-инфицированных женщин, у 7 из них был подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции.

Кроме ВИЧ-инфекции большинство этих женщин страдает инфекционной патологией мочеполовой сферы, хроническими вирусными гепатитами, наркоманией и т.д. Все эти заболевания приводят к серьезным отклонениям в развитии плода, нарушению формирования и развития иммунной системы, физического, нервно-психического развития и многим другим патологическим состояниям. Снижение противоинфекционной защиты является причиной высокой частоты острых и быстрого формирования хронических очагов инфекции, что дополнительно снижает местный иммунитет. Антибактериальная терапия, назначенная таким пациентам, часто не только не решает проблему, но и создает основу для хронизации и рецидивирования процесса, возможность для возникновения иммунной недостаточности ятрогенной природы.

В связи с этим наиболее актуальными являются вопросы разработки и внедрения в современную практику действенных мер профилактики респираторных инфекций у данного контингента. Особое значение приобретают специфические методы иммунопрофилактики и иммунотерапии, направленные как на регуляцию иммунного ответа в отношении определенного антигена или группы антигенов, так и на нейтрализацию продуктов секреции бактерий или

эндотоксинов, освобождаемых в процессе бактериолиза [1]. Одним из радикальных средств профилактики, как известно, является вакцинация. Однако не все вакцины разрешены к применению у детей раннего возраста, использование поливалентных вакцин требует больших затрат и, кроме того, имеющиеся вакцины не обеспечивают полной защиты от заболевания ОРЗ [2].

В последние годы активно изучается профилактическая и клинко-иммунологическая эффективность иммуномодуляторов бактериального происхождения. При этом особый интерес вызывает возможность эффективного применения у детей раннего возраста, местной интраназальной иммунотерапии аэрозолем, содержащим высокоочищенные лизаты наиболее распространенных пневмотропных бактерий. Анализ результатов проведенных клинко-иммунологических исследований свидетельствует о том, что применение ИРС19 лицами с рекуррентными и рецидивирующими респираторными заболеваниями сопровождается достоверным снижением частоты заболеваний и рецидивов хронических заболеваний ЛОР-органов [3 – 5]. При этом отмечено, что основным вектором иммуномодулирующего эффекта ИРС19 является коррекция системы местного иммунитета респираторного тракта. Однако в доступной литературе нам не удалось найти работ, посвященных эффективности применения ИРС19 у детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами, а также оценке длительности его профилактического эффекта в этой группе пациентов.

Целью настоящего исследования была оценка профилактического и клинко-иммунологического эффекта применения местного иммуномодулятора ИРС19 у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 40 детей без клинических проявлений ВИЧ-инфекции в возрасте от 6 до 18 мес ($1,05 \pm 0,22$), рожденных ВИЧ-позитивными женщинами. На момент родов женщины находились в третьей стадии ВИЧ-инфекции. (Российская классификация ВИЧ-инфекции, В.И. Покровский, 2001 г.).

Матери наблюдаемых детей не только были ВИЧ-инфицированными, но и страдали различными заболеваниями, передающимися половым путем, хроническими заболеваниями ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой сферы. Около трети женщин употребляли наркотики до и во время беременности.

Детям было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование до применения ИРС19 и спустя 1 и 3 месяца. Исследование проводилось с октября 2003 по апрель 2004 года, при строгом соблюдении этических норм и прав пациентов, определенных «Хельсинкской декларацией» (WMA, 1964) и Федеральным законом «О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека» (ФЗ №38 от 30.03.1995 г.). Группы наблюдения формировали методом случайного распределения.

В оценке состояния больных использовались анамнестические, клинические данные (все дети проконсультированы оториноларингологом, стоматологом). При клиническом осмотре оценивались жалобы пациента, физическое развитие, состояние кожных покровов, слизистых оболочек носа и зева, костно-мышечной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем.

В основной группе 20 детей без клинических симптомов ВИЧ-инфекции, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами, при отсутствии признаков острой респираторной вирусной инфекции или обострения респираторного заболевания профилактически получали интраназально ИРС19. Пациенты принимали препарат по одной дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 15 дней. Контрольную группу составили 20 детей того же возраста с аналогичным диагнозом.

Клинический и профилактический эффект оценивали по результатам динамического клинического наблюдения, риноэндоскопической картины у обследуемых детей, а также на основании данных сравнительного анализа в исследуемых группах таких показателей, как частота и характер течения заболеваний, их продолжительность и частота применения при этом антибактериальных средств.

Качественный и количественный анализ состава микрофлоры носа, зева и ротовой полости проводили культуральным методом. Материал на микробиологическое исследование брали сухим стерильным ватным тампоном со слизистых носовых ходов, щек, десен, поверхности языка, слизистой небных миндалин. Забор материала проводился утром натощак, микробиологический пейзаж оценивался по методике, изложенной в Приказе МЗ СССР №535 от 22.04.1985 года.

Результаты и обсуждение

Анализ заболеваемости ОРЗ (грипп, ОРВИ, риносинуситы, ангины, бронхиты), отитом, пневмонией в группе контактных по ВИЧ-инфекции выявил значительное число часто болеющих детей – 20 (50%). Средняя частота ОРЗ за исследуемый период предыдущего года (у детей старше 15 месяцев) составила $2,9 \pm 0,9$. При первичном обследовании более чем у 50% была выявлена патология носоглотки и верхних дыхательных путей (табл. 1).

Симптомы поражения ЛОР-органов также были достаточно распространены и регистрировались у

Таблица 1.

Патология носоглотки и органов верхних дыхательных путей у детей, контактных по ВИЧ-инфекции

Заболевание	Количество человек %
Вазомоторный ринит	6 (15,0)
Аллергический ринит	4 (10,0)
Аденоиды I–II степени	10 (25,0)
Хронический отит	3 (7,5)
Хронический тонзиллит	2 (5,0)
Обструктивный бронхит	1 (2,5)
Бронхиальная астма	1 (2,5)
Искривление носовой перегородки	5 (12,5)

22 (55%) пациентов, причем наиболее часто: заложенность носа, ринорея, отек слизистой и гиперемия носоглотки, гипертрофия миндалин.

При исследовании микробиологического спектра носоглотки монокультура выделена у 10 (25%) детей, из них у 41% – *S. aureus*, у 39% – *Neisseria spp.*, у 11% – *Klebsiella pneumoniae* и у 9% – *Corinebacteria spp.* У 20 (50%) детей выделено 2 и более штаммов (*S. pneumoniae spp.* – у 27%, *Neisseria spp.* – у 19%, *Candida* – у 13%, *S. epidermidis* – у 12%, *S. pyogenes* – у 11% *Corinebacter* – у 10%, *S. saprophiticus* – у 8% детей).

Анализ результатов наблюдения за детьми в течение 6 месяцев после применения ИРС19 позволил установить, что положительный клинический и профилактический эффект сохраняется в течение всего этого периода, однако максимально выражен в первые 3 месяца. У пациентов, получавших ИРС19, отмечалось снижение числа респираторных инфекций в сравнении с исследуемым периодом 2002 – 2003 годов (для детей старше 15 месяцев) и с группой без лечения – в 2,1 и 2,4 раза соответственно. В случае возникновения эпизода ОРЗ дети легко и быстро переносили болезнь, уменьшилась потребность в антибактериальной терапии. После курса назначения ИРС19 отмечено уменьшение отека и выделений из носовых ходов, заложенности носа, гиперемии, сухости и боли в горле в 2,8 раза.

Исследование влияния ИРС19 на микрофлору носоглотки выявило уменьшение количества высевов при повторном бактериологическом исследовании мазков у 25%, нормализацию состава микрофлоры носоглотки – у 65% и отсутствие эффекта – в 10% случаев. Через 3 месяца после завершения курса лечения ИРС19 на фоне сохраняющегося положительного клинического эффекта у 25% детей произошла реинфекция.

Родители пациентов отметили хорошую переносимость препарата, лишь у трех детей отмечали быстро проходящее чиханье и умеренную заложенность носа в первые 2 – 3 дня приема препарата.

Таким образом, выявлены высокая восприимчивость детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, к вирусно-бактериальным инфекциям, тенденция их к рецидивирующему течению, на фоне на-

рушения качественного и количественного состава микрофлоры носоглотки, что определяет целесообразность специфической иммуностимуляции у этого контингента.

Полученные результаты позволяют заключить, что применение бактериального лизата ИРС19 у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, является достаточно эффективным и может быть использовано для профилактики респираторных заболеваний.

Нормализация микробного пейзажа носо- и ротоглотки косвенно свидетельствует об иммунокорригирующих свойствах ИРС19, что отражается на клиническом эффекте его применения в группе риска детей по ВИЧ-инфицированию.

Литература

1. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Калужин О.В. и др. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и

лечении заболеваний человека // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000, ⁹¹. – С. 7 – 13.

2. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Леонова М.В. и др. Клинико-экономическая оценка средств, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ // Качественная клиническая практика. Спецвыпуск «Профилактика и лечение ОРВИ». – М., 2002. – 10 с.
3. Коровина Н.А., Заплатников А.А., Нагиева Ф.Г. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора ИРС19 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // Педиатрическая фармакология. – 2003, т. 1, ⁹². – С. 6 – 9.
4. Шамшева О.В., Кладова О.В., Ельшина Г.А. Профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний сочетанным введением вакцины Инфлювак и бактериального лизата ИРС19 // Детские инфекции. – 2002, ⁹¹. – С. 65 – 67.
5. Леонова М.В., Шмелева Н.И., Белоусов Ю.Б. Клиническая эффективность профилактического применения препарата ИРС19 у детей с хроническими инфекциями верхних дыхательных путей // Вопросы современной педиатрии. – 2002, т. 1, ⁹⁴. – С. 4 – 6.

Молекулярные механизмы действия мукозоадгезивных адьювантов¹

С.Г. Маркушин

ГУ «Научно-исследовательский институт вирусных препаратов им. О.Г. Анджапаридзе РАМН», Москва

В обзоре рассматриваются молекулярные механизмы действия некоторых наиболее изученных мукозоадгезивных адьювантов. Оцениваются перспективы их использования для мукозальной вакцинации.

<...>

Хитозан и его дериваты

В последнее время для интраназального и орального введения различных препаратов предлагаются различные биоадгезивные материалы [9, 54, 47].

Лидирующее место в этом направлении занимает хитозан, являющийся полисахаридом, состоящим из чередующихся звеньев глюкозамина и N-ацетилглюкозамина. Хитозан получают путем деацилирования хитина – основного компонента панцирей ракообразных. Этот полисахарид нерастворим при щелочном или нейтральном pH. Он образует соли при взаимодействии с некоторыми неорганическими и органическими кислотами. В растворе аминогруппы хитозана протонируются, в результате чего хитозан обладает положительным зарядом.

Слизистая оболочка содержит на своей поверхности муцины, молекулы которых включают сиаловые кислоты, при физиологических значениях pH несущие отрицательный заряд. Это обуславливает сильное электростатическое взаимодействие между хитозаном и слизистой оболочкой, приводящее к замедлению движений ресничек мерцательного эпителия [55]. В фармацевтической практике обычно используют хитозан с молекулярным весом 150 000 – 300 000 D.

Показано, что хитозан, будучи мукозоадгезивным полимером, усиливает трансмукозную проницаемость различных препаратов.

Для понимания молекулярного механизма этой способности хитозана было изучено его воздействие на функции и структуру монослоя эпителиальных клеток кишечника Caco-2.

Хитозан вызывал обратимое, зависимое от времени и дозы снижение трансэпителиальной электрорезистентности монослоя этих клеток. В процессе обработки монослоя Caco-2 0,1 – 0,5% раствором хитозана в течение 60 мин наблюдалось увеличение коэффициента проницаемости монослоя для транспорта маннитола по сравнению с необработанными клетками, что свидетельствовало о влиянии хитозана на межклеточные взаимодействия. С помощью конфокального сканирующего микроскопа было визуальное установлено воздействие хитозана на белки окклюдина и ZO-1, играющие важную роль в осуществлении межклеточных контактов. В процессе обработки клеточного монослоя Caco-2 0,01 – 0,1% раствором хитозана наблюдалось снижение включения метки в оба белка на клеточной периферии. При этом отмечалась также отчетливая конденсация F-актина в области межклеточных контактов. Однако через 24 часа после устранения хитозана морфология ранее обработанных хитозаном клеток не отличалась от контрольных. Одновременное добавление к обработанному хитозаном клеткам белкового ингибитора циклогексимида предотвращало полное восстановление клеточной структуры, что свидетельствовало о том, что для восстановления обработанных хитозаном клеток до исходного состояния требовался белковый синтез. Было найдено, что обработка хитозаном клеточной поверхности вызывает слабое разрыхление плазматической мембраны, что подтверждается увеличенным выходом из клетки лактат-дегидроге-

¹ Окончание. Начало в ⁹⁵, 6 за 2004 г.