

Профилактика респираторных инфекций: проверенные методы борьбы с новыми вызовами

В ходе XIX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», прошедшего 12–14 февраля 2016 г., проведен симпозиум, посвященный профилактике респираторных инфекций.



Во время доклада докт. мед. наук, проф. Т.Г. Федосковой

Заслушаны доклады «Иммунотерапия респираторных инфекций в педиатрической практике. Обоснование выбора» (лектор Татьяна Германовна Федоскова, профессор, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России) и «Роль иммуноадьювантных вакцин против гриппа в трансплацентарной передаче антител и их безопасность у детей первых лет жизни (лектор Михаил Петрович Костинов, докт. мед. наук, проф. ФГБНУ «НИИ институт вакцин и сывороток им. М.И. Мечникова»).

Среди основных мероприятий по профилактике респираторных инфекций признаны различные методы стимулирования иммунитета [1, 2]. Специфическая иммуностимулирующая терапия представлена вакцинацией против респираторных патогенов и, в частности, против гриппа; неспецифическая, в свою очередь, включает иммуномодулирующие препараты, направленные на антигеннезависимую активацию иммунной системы [3].

Доклад Т.Г. Федосковой был посвящен одной из наиболее актуальных проблем в педиатрической практике — группе часто болеющих детей. Были рассмотрены основ-

ные задачи и механизмы функционирования иммунной системы. Особое внимание привлечено к патологическому течению иммунных реакций и, в частности, формированию у детей вторичной иммунной недостаточности (ВИН), не являющейся результатом генетических деформаций. Наряду с частой заболеваемостью острыми инфекционными заболеваниями (ОРИ), для пациентов с ВИН характерны повторные оппортунистические инфекции, хронизация воспалительных процессов и, кроме этого, развитие аутоиммунных, аллергических заболеваний [4]. Среди возможных причин иммунологической недостаточности представлен внушительный перечень факторов окружающей среды, неблагоприятного образа жизни, неправильных методов лечения и т.д. Характеризуя детей из группы часто болеющих (ЧБД), Т.Г. Федоскова выделила две основные проблемы, приводящие к «расшатыванию» у них иммунной системы — это вялотекущие воспалительные заболевания, обусловленные хронической инфекцией, которые идут «рука об руку» с аллергией. В табл. 1 приведены клинические и лабораторные критерии, свойственные детям из диспансерной группы часто болеющих [4].

В ходе своего выступления Т.Г. Федоскова остановилась на вопросах коррекции иммунодефицитного состояния, которая должна проводиться при наличии стойких клинических симптомов ВИН. Докладчик обратила внимание, что назначение препаратов иммуномодулирующего действия обосновано при неэффективности стандартной терапии и направлено на ее усиление [4].

Отдельным аспектом наблюдения стали дети с аллергической патологией из группы часто болеющих. Основные лечебно-реабилитационные мероприятия сводятся к поддержанию гипоаллергенных диеты, быта, режима дня и закаливающим процедурам. Наряду с назначением фармакологической терапии (базисный курс противовоспалительной терапии, иммуномодулирующие препараты) необходимо проводить санацию очагов хронической инфекции, глистных инвазий [5, 6].

Показаниями к назначению иммуномодуляторов у детей с аллергическими заболеваниями могут быть следующие:

Таблица 1. Признаки вторичной иммунной недостаточности

Клинические критерии	Лабораторные критерии
Частые обострения вялотекущих хронических воспалительных заболеваний	Снижение содержания форменных элементов крови
Частые ОРВИ (более 5–6 раз в год)	Снижение содержания IgA, IgM в сыворотке крови
Частые обострения герпетической инфекции	Снижение содержания общей и отдельных субпопуляций лимфоцитов
Длительный субфебрилитет	Снижение содержания функциональной активности фагоцитов, комплемента
Лимфаденопатия	Нарушение продукции интерферона, дисбаланс синтеза цитокинов
Отсутствие клинического эффекта после курса стандартной терапии основного заболевания	Изменение состояния спонтанного и индуцированного апоптоза, снижение аффинности антител к общей антигенной детерминанте бактерий

- частые острые респираторные заболевания инфекционного происхождения;
- затяжная или хроническая гнойная инфекция различной локализации;
- длительная персистенция вирусной, бактериальной инфекции и внутриклеточных возбудителей;
- выявление у детей с тяжелыми клиническими формами аллергопатологии признаков угнетения иммунного ответа;
- частые обострения очагов хронической инфекции [5, 6].

В докладе также были перечислены основные группы иммуномодуляторов, среди которых особое место занимают высокомолекулярные химически чистые препараты. В частности, рассмотрено действие азоксимера бромида — препарата российского производства, имеющего солидную доказательную базу [5]. Азоксимера бромид — единственный иммуномодулятор, который влияет на все звенья иммунной системы и обладает комплексным действием — противовоспалительным, антиоксидантным и детоксицирующим [5]. Активируя факторы врожденного иммунитета, иммуномодулятор может быть частью комплексной терапии при целом ряде клинических ситуаций в группе ЧБД. Преимуществом также является высокий профиль безопасности, обусловленный отсутствием в препарате чужеродной антигенной нагрузки и растительных компонентов [5]. Именно этот факт, а также влияние действующего вещества на процесс воспаления, в т.ч. аллергического, делает азоксимера бромид препаратом выбора у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями [7].

Докладчиком были приведены результаты ряда клинических исследований [7] подтверждающих:

- что применение азоксимера бромиды у ЧБД в рамках предсезонной профилактики ОРВИ способствует снижению в 3 раза заболеваемости вирусной формой инфекции и гриппом;
- применение иммуномодулятора в острый период респираторной инфекции в 2 раза сокращает длительность катаральных явлений и длительность заболевания, в 3 раза быстрее снимает симптомы интоксикации;
- включение азоксимера бромиды в комплексную терапию ОРВИ снижает риск бактериальных осложнений, увеличивает эффективность лечебного курса на 21%.

Дополнительным преимуществом препарата является широкая линейка лекарственных форм в виде таблеток, ректальных суппозиторий, лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения. Кроме того, совместимость азоксимера бромиды с другими лекарственными средствами и потенцирование их лечебного действия, а также возможность назначения повторных курсов способствует более широкому его применению [8].

Проф. М.П. Костинов посвятил свой доклад теме специфической профилактики гриппа в одной из самых уязвимых категорий — у беременных и младенцев первых месяцев жизни.

В последние годы появились доказательства того, что вакцинация беременных против гриппа должна внести значимый вклад в защиту новорожденных и детей раннего возраста от гриппа [9]. Известен факт, что инфициро-

вание вирусом гриппа беременной женщины становится причиной осложнений у ее будущего ребенка [10–12]. Грипп во время беременности в 7% случаев приводит к антенатальной гибели плода, в 5% — к младенческой смертности; каждый 17-й ребенок имеет риск развития врожденных патологий; в 57% случаев новорожденные нуждаются в наблюдении в условиях палаты интенсивной терапии [11, 12]. По данным исследователей, смертность в перинатальном периоде в 5,6 раз чаще наблюдается среди детей, рожденных женщинами, переболевшими гриппом во время беременности [13]. В эпидемический сезон гриппа каждый 3-й младенец имеет риск заражения в первые месяцы жизни [14].

Согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения, беременные относятся к группам высокого риска заболевания гриппом, развития осложнений и высокого уровня смертности [15]. Это обстоятельство позволяет расширить список групп лиц, подлежащих обязательной ежегодной вакцинации против гриппа. В частности, в США в список категорий лиц, подлежащих вакцинации против гриппа, включены беременные женщины, у которых II и III триместр беременности приходится на эпидемический сезон заболеваемости гриппом [16]. Данные рекомендации обусловлены многолетними эпидемиологическими наблюдениями, которые свидетельствуют о высокой заболеваемости гриппом среди беременных во время эпидемий [17] — 1100, а в период пандемии гриппа достигающей 8360 на 10 000 человек [18]. По данным других исследователей, из 1500 наблюдаемых беременных гриппом заболело 22%, тогда как в общей популяции среди взрослых здоровых лиц этот показатель составлял в среднем 5–10% [19]. При сравнении заболеваемости гриппом беременных и небеременных женщин определена двукратная разница [19].

Безопасность иммунизации беременных во II и III триместрах подтверждена значительным числом клинических исследований [9]. В частности, в исследовании, проведенном в США, включившем 50 тыс. беременных, не установлено неблагоприятных реакций ни у вакцинированных инактивированной гриппозной вакциной женщин, ни у их родившихся младенцев [20].

В Российской Федерации вакцинация против гриппа женщин во II–III триместрах беременности включена в Национальный календарь профилактических прививок при его обновлении в 2014 г. [21].

В ходе презентации проф. М. П. Костинов привел убедительные доказательства безопасности противогриппозной вакцинации беременных на основании не только многочисленных зарубежных исследований, но и результатов собственных данных. В ходе рандомизированного плацебоконтролируемого простого слепого сравнительного исследования среди групп беременных, привитых во II–III триместре инактивированной вакциной против гриппа, содержащей иммуноадъювант азоксимера бромид, проводилось клиническое наблюдение за женщинами, оценивались показатели физического и нервно-психического развития среди рожденных от этих матерей младенцев в течение первых 6 мес жизни (табл. 2) [22].

Таблица 2. Дизайн исследования

Группы	Привитые (инактивированной гриппозной вакциной с азоксимером бромидом)	Плацебо (получили буферно-солевой раствор)
Беременные	50	41
Дети, рожденные от этих матерей	48	35

В результате было показано, что вакцинация не ухудшала течение беременности, не вызывала побочных явлений: основные биохимические показатели, гормональный статус, маркеры фетоплацентарного комплекса, иммуноглобулины класса А, М, G, Е у беременных женщин оставались в пределах нормативных значений и не отличались от таковых в группе плацебо [22].

Наблюдение за антенатальным развитием ребенка также подтверждало отсутствие тератогенного влияния трехвалентной иммуноадьювантной вакцины против гриппа в период беременности: дети, рожденные этими женщинами, не отличались ни по характеру вскармливания, ни по показателям физического и психомоторного развития от сверстников сравнимой группы [22].

Общая инфекционная респираторная заболеваемость младенцев основной группы за первые 6 мес жизни была достоверно ниже (14,6%), чем среди детей группы плацебо (22,9%; $p < 0,05$). Случаев гриппа среди матерей и их детей в обеих группах не зарегистрировано [22].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иммуноterapia. Руководство для врачей / Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 672 с. [Immunoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachei. Ed by Khaitov R.M., Ataullakhanov R.I. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 672 p. (In Russ).]
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией. — М.: Союз педиатров России; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s ostroi respiratornoi virusnoi infektsiei. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2015. (In Russ).]
3. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Пособие для врачей. — М.; 2002. 63 с. [Ostrye respiratornye zabolovaniya u detei: lechenie i profilaktika. Posobie dlya vrachei. Moscow; 2002. 63 p. (In Russ).]
4. Лусс Л.В. Вторичная иммунная недостаточность и иммунокомпрометированный пациент. В чем проблемы? // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2007. — Т. 2. — № 11. — С. 5–12. [Luss LV. Secondary immune insufficiency and immunocompromised patient. In what of a problem? // *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2007;2(11):5–12. (In Russ).]
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. — М.: Фармарус принт; 2005. 27 с. [Khaitov RM, Pinegin BV. *Sovremennye immunomodulyatory*. Moscow: Farmarus print; 2005. 27 p. (In Russ).]
6. Булгакова В.А., Балаболкин А.А. Иммунофармакотерапия детей с аллергическими болезнями // Педиатрическая фармакология. — 2006. — Т. 3. — № 5. — С. 22–28. [Bulgakova VA, Balabolkin AA. Immuno-pharmacotherapy of children with allergic diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2006;3(5):22–28. (In Russ).]
7. Булгакова В.А. Иммуномодуляторы для профилактики и лечения острых респираторных инфекций: эффективность азоксимера бромида // *Терапевтический архив*. — 2014. — Т. 86. — № 12. — С. 92–97. [Bulgakova VA. Immunomodulators for the prevention and treatment of acute respiratory infections: Efficacy of azoximer bromide. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(12):92–97. (In Russ).]
8. Ивардава М.И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т. 10. — № 3. — С. 103–107. [Ivardava MI. Use of immunomodulators in acute respiratory infection treatment in frequently ill children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2011;10(3):103–107. (In Russ).]
9. European Centre for Disease Prevention and Control. *ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report*. Stockholm: ECDC; 2012.
10. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374:9688:451–458. doi: 10.1016/s0084-3954(09)79661-7.
11. The ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *Brit Med J*. 2010;340:1279–1284. doi: 10.1136/bmj.c1279.
12. Fuhrman C, Bonmarin I, Paty AC, et al. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A (H1N1) cases in France, 1 July–15 November 2009. *Euro Surveill*. 2010;15(2):pii: 19463.
13. Pebody RG, McLean E, Zhao H, et al. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(20):pii=19571.
14. Glezen WP, Taber HL, Frank LA, et al. Influenza virus infections in infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1997;16(11):1065–1068. doi: 10.1097/00006454-199711000-00012.
15. Van Kerkhove MD, Vandemaële KAH, Shinde V, et al. (2011) Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: A global pooled analysis. *PLoS Med*. 8(7):e1001053. doi: 10.1371/journal.pmed.1001053.
16. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule — United States — 2016 [Internet]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf>.
17. Grohskopf LA, Shay DK, Shimabukuro TT, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2013–2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-07):1–43.
18. Li Z, Ren A, Liu J, et al. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: a population-based case-control study in Northern China. *Birth Defect Res Clin Mol Teatol*. 2007;2:225–300. doi: 10.1002/bdra.20342.
19. Black S, Shinefield H, France E, et al. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visit for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol*. 2004;21:333–339. doi: 10.1055/s-2004-831888.
20. Pool V, Iskander J. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1200. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.091.
21. Приказ Минздрава России № 125н от 21.03.2014 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation № 125n dated March 21, 2014 «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam». (In Russ).]
22. Костинов М.П., Черданцев А.П., Праулова Д.А., Костинова А.М. Вакцинация против гриппа — безопасный способ защиты беременных и новорожденных от последствий инфекции // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2015. — Т. 15. — № 5. — С. 69–74. [Kostinov MP, Cherdantsev AP, Praulova DA, Kostinova AM. Influenza vaccination is a safe way to protect pregnant women and newborn infants from sequels of infection. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(5):69–74. (In Russ).]
23. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:398–403. doi: 10.1097/00006454-198704000-00011.