

Иммунитет «часто болеющего ребенка»: нужна ли коррекция?

В рамках юбилейного XVIII Съезда педиатров России (17–19 февраля 2017 г.), приуроченного к 90-летию Союза педиатров России, был проведен симпозиум «Инфекциям — занавес!», посвященный профилактике гриппа.

Открывая заседание, председатель симпозиума академик **Юрий Владимирович Лобзин** подчеркнул, что иммунная система интегрирует взаимодействие организма человека с окружающим миром, обеспечивая антигенное постоянство, защищает от чужеродных антигенов, формирует толерантность к «друзьям»-комменсалам. Докладчик отметил, что в норме вмешательства в работу иммунной системы не требуется, т.к. ее «усиление» может привести к патологическим процессам. Кроме того, необходимо помнить, что иммунная система у взрослых и детей не идентична друг другу, у ребенка она все время находится в развитии. Юрий Владимирович также подчеркнул, что при изучении иммунной системы и факторов, влияющих на нее, необходимо учитывать не только генетические, но и эпигенетические причины.

Взгляд инфекциониста на проблему часто болеющих детей (ЧБД) представила **Сусанна Михайловна Харит**. В своем докладе она осветила ряд важных вопросов: особенности развития иммунной системы в онтогенезе; какие факторы приводят к дисфункции ее деятельности; является ли состояние ЧБД иммунодефицитным, когда нужен иммунолог и зачем; вакцинопрофилактика ЧБД — что и как... В выступлении, в частности, говорилось, что основными функциями иммунной системы являются поддержание антигенного гомеостаза (своей «антигенной неприкосновенности»), а также распознавание чужеродного антигена, ответ и формирование к нему памяти. При дисфункции же развиваются хроническое воспаление, аллергия, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания. Огромное значение для эффективной защиты организма от чужеродных антигенов имеет врожденный иммунитет, и первыми осуществляют встречу с чужеродным антигеном антигенпрезентирующие клетки. Клетки врожденного иммунитета не запоминают антигенную структуру, каждый раз при новой встрече они запускают весь каскад иммунного ответа заново, работают они за счет многочисленных рецепторов (Toll-like, маннозных и рецепторов-«мусорщиков»), позволяющих распознать молекулярные структуры, биохимически отличающиеся от собственных антигенов организма (Pathogen Associated Molecular Protein, PAMP), и молекулы, высвобождаемые из собственных клеток организма при их повреждении или гибели (Damage Associated Molecular Proteins, DAMP). В докладе были подробно представлены механизм врожденного и приобретенного иммунитета, а также роль клеток врожденного иммунитета в процессе репарации при воспалении. Учитывая особенности иммунного ответа ребенка в разные периоды пре- и постнатальной жизни, в выступлении подчеркивалось, что в онтогенезе уровень иммуноглобулинов, соответствующий взрослому орга-

низму, достигается к 6 годам. Синтез иммуноглобулинов отличается у детей не только в разные возрастные периоды, но и при разных патологических состояниях: например, у лиц с atopией и у ЧБД преобладает Th2-иммунный ответ. Кроме того, на состояние иммунного ответа влияет и микробиом человека, который в значительной степени зависит от вида родоразрешения: так, дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют большую склонность к atopии, поскольку измененный состав микробиоты обуславливает у ребенка дисфункцию T-клеточного звена иммунитета.

Внимание собравшихся акцентировалось и на критических периодах развития иммунной системы. С точки зрения онтогенеза, повышенную восприимчивость к респираторным инфекциям в возрасте от 6 мес до 6 лет необходимо рассматривать не как отклонение от нормы, а как особенность иммунного ответа в данный период жизни. И «встреча» ребенка с разными инфекционными агентами способствует стимулированию Th1 звена иммунитета и противостоянию аллергии и аутовоспалительным заболеваниям в дальнейшем.

Что же беспокоит родителей и врачей в часто болеющем ребенке? — Частые повторные инфекционные заболевания. Если дети болеют типично, то беспокоиться не стоит. Вопросы возникают при атипичных заболеваниях — с затяжным, длительным течением инфекции, осложнениями. Считается, что причинами затяжных течений инфекций являются особые свойства ряда микроорганизмов (высокая гидрофобная и адгезивная активность), а также факторы самого макроорганизма — недостаточная электрофоретическая активность эпителия, нарушения микробиоценоза слизистых оболочек, гиперактивация свободнорадикального окисления, изменение иммунных реакций или их истощение в течение инфекции. К причинам, способствующим частому развитию инфекций, относят такие экзогенные факторы, как ранняя социализация, неблагоприятное эпидокружение, проживание в экологически неблагоприятных условиях. Эндогенные факторы на первом году жизни — это поражение желудочно-кишечного тракта и изменение микробиоты, бронхолегочная патология (бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, тубинфицирование), наличие очагов инфекции.

С. М. Харит отметила, что в настоящее время имеет место не совсем верная интерпретация состояния ребенка, у которого имеются частые острые респираторные инфекции, как пациента «со сниженным иммунитетом». Докладчик напомнила классификацию иммунодефицитных состояний Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

- первичные наследственные иммунодефициты;
- иммунодефициты, ассоциированные с тяжелыми заболеваниями (лимфопролиферативными, онкологическими, диабетом, аспленией и др.);
- иммунодефициты, обусловленные применением лекарственных препаратов (цитостатики, глюкокортикостероиды и др.) и радиационной иммуносупрессией;
- приобретенный иммунодефицит (СПИД).

В этой связи нужно четко понимать, когда имеются основания подозревать иммунодефицитное состояние у ребенка, проводить иммунологическое обследование, обрекая тем самым семью или государство на необоснованные траты. Важно понимание врачом, что он ожидает от этого исследования: зачастую количество иммуноглобулинов и клеток не говорит ни о чем и не объясняет причину частых инфекций...

С. М. Харит отметила, что в настоящее время лечение ЧБД характеризуется полипрагмазией — назначением антибактериальных и противовирусных средств, иммуномодулирующих препаратов, средств, корригирующих дисбиоз носоглотки и кишечника, а также витаминов, микроэлементов; иногда применяют закаливание. Лечение же завтрашнего дня будет применение средств, переключающих иммунный ответ с одного типа на другой путем активации Th1 или Th2 паттернов цитокинов. Понятно стремление к иммуномодулирующей терапии педиатров и родителей, желающих, чтобы дети не болели, но нужно понимать, что это не панацея: иногда на фоне приема таких препаратов состояние может только ухудшиться. Кроме того, в преобладающем большинстве случаев просто нет показаний к назначению подобной терапии ребенку. Не имея четких критериев выбора иммуностропных препаратов, данных о «точке приложения» и эффективности многих из них, чаще врачи назначают «все подряд».

В заключение Сусанна Михайловна напомнила присутствующим, что документ ВОЗ о профилактике детской смертности от пневмоний и диарей включает в себя как самые эффективные меры грудное вскармливание до 6 мес жизни, мытье рук, вакцинацию, контроль применения антибиотиков.

Обсуждение вопросов иммуностропной терапии респираторных инфекций у детей продолжила иммунолог **Людмила Васильевна Лусс**, отметив, что вирусы имеют тропность к иммунокомпетентным клеткам (лимфоцитам и макрофагам), подавляют их функциональную активность, способность к синтезу цитокинов, антител, инфицируя макрофаги, нарушают процессы презентации антигена и подавляют их способность к перевариванию чужеродных антигенов, что приводит к повышению риска развития бактериальных осложнений (отиты, пневмонии и т.д.) и нарушению гуморального звена. Бактерии также влияют на иммунитет: снижают не только активность фагоцитов (преимущественно при генерализованных инфекциях), но и активность системы комплемента. (От редакции: здесь необходимо отметить, что, как отметил предыдущий докладчик, при естественном циклическом течении острой респираторной инфекции (ОРИ) такая временная «иммуносупрессия» не должна считаться нарушением и не требует проведения какого-либо иммуномодулирующего лечения).

Основные усилия врача при лечении ОРИ должны быть направлены на оптимизацию этиотропной терапии, в частности на борьбу с неоправданным применением антибактериальных средств, снижение клинических проявлений болезни, профилактику осложнений. До сих пор существовал миф, что иммуномодуляторы можно назначать «всегда, везде, сколько хочешь, они безвредны», но нужно сказать, что иммуномодуляторы — это лекарственные средства, которые прошли все стадии регистрации. Как и все другие препараты, они имеют дозу, показания, противопоказания. Сегодня, так же как и 10 лет назад, согласно проведенному исследованию, иммуномодуляторы чаще назначали терапевты, педиатры, гинекологи и только в 1% случаев иммунологи.

Когда же нужно назначать иммуномодуляторы? По мнению Л. В. Лусс, они показаны при наличии признаков вторичной иммунной недостаточности, т.е. повышенной инфекционной заболеваемости, которую констатируют при развитии частых ОРИ (более 10 в год), «инфекционно-воспалительных болезнях» различной локализации (кожа, верхние/нижние дыхательные пути, урогенитальный тракт), торпидных к стандартной терапии. Иммуномодуляторы не следует назначать вместо этиотропной терапии здоровым лицам при отсутствии у них вторичной иммунной недостаточности. Ложные показания к назначению препаратов получают в случаях неверно интерпретированных данных иммунограммы, неправильно установленных причинно-следственных отношений имеющихся симптомов.

Следующий вопрос, который встает перед врачом после определения показаний, какой иммуномодулятор выбрать из имеющегося на рынке великого множества? В настоящее время предпочтение отдается химически чистым синтетическим иммуномодуляторам как наиболее эффективным и безопасным. Это объясняется тем, что при химическом синтезе в молекулу закладываются именно те свойства, которые хотят получить, они «чистые», не содержат балластных примесей. Например, азоксимера бромид прошел все стадии исследований. Его применение в острый период ОРИ (с 1-го по 4-й день болезни) снижает риск развития синуситов и отитов, а также инфекций нижних дыхательных путей, в т.ч. пневмонии. Кроме того, препарат обладает антиоксидантной способностью. Как показали исследования, иммуномодулирующая активность препарата обусловлена активацией синтеза цитокинов (IL1, IL6 и TNF) только при исходно пониженных уровнях их продукции, что исключает возможность гиперактивации иммунной системы: не происходит «истощения» резервных возможностей кроветворной системы и не меняется клеточный состав периферической крови. Азоксимера бромид является частью комплексной терапии при ОРИ с неблагоприятным преморбидным фоном, при риске осложненного течения ОРИ (гнойные осложнения в анамнезе), при формировании профилактических программ детям с частыми ОРИ. У детей с аллергическими болезнями препарат назначают при невозможности проведения аллергенспецифической иммунотерапии вследствие частых ОРИ.

В заключение Л. В. Лусс подчеркнула, что при решении вопроса о назначении иммуномодуляторов необхо-

димо проводить консилиум с участием разных специалистов с целью определения показаний, выбора препарата, правильной дозы и режима применения; особый акцент был сделан на необходимости диспансеризации детей.

Доклад доцента **А. Ю. Ртищева** был посвящен своевременной вакцинопрофилактике гриппа у детей. Он отметил, что врачи ежедневно сталкиваются с целым рядом вопросов и возражений по поводу иммунизации от гриппа, таких как «прививка бесполезна», «вирусов гриппа много, они мутируют», «после прививки все равно заболеваю и болею тяжелее», «прививки против гриппа небезопасны, содержат вредные компоненты, вызывают много осложнений», «пустая трата денег» и т.д. Данные опроса Департамента здравоохранения г. Москвы показали, что на вопрос «Какие меры профилактики гриппа и ОРВИ вы считаете наиболее эффективными» только 17% (из 3699 респондентов) ответили, что таковой считают прививку (по мнению большинства — это закаливание и активный образ жизни); аналогичный результат получен по данным опроса телевизионного канала НТВ: на вопрос «Как будете спасаться от гриппа» только 16% (из 564) ответили, что прививкой, 47% надеются на авось, 34% — народными средствами, 3% — маской. Оба опроса проведены в 2016 г.

А. Ю. Ртищев напомнил, что вакцинация против гриппа включена в Национальный календарь с 2006 г., и сегодня по данному аспекту наш календарь полностью соответствует международным рекомендациям и позиции ВОЗ. Объективные данные свидетельствуют, что по мере того, как растет охват прививками, заболеваемость гриппом и ОРВИ снижается, снижается также экономический ущерб, обусловленный затратами на диагностику и лечение гриппа и ОРВИ в целом. По данным Европейского бюро ВОЗ, вирусы, выделенные от больных, соответствуют тому составу вакцин, которые были в 2015/2016 гг. В этом году лидером был вирус гриппа А (H3N2); наряду с подвидом Hong Kong был обнаружен подвид Bolzano, но в антигенном отношении отмечалась идентичность вакцинному штамму. По итогам мониторинга эпидобстановки по гриппу в Российской Федерации за сезон 2015/2016, заболеваемость ОРВИ непривитых против гриппа в 7,8 раза, гриппом — в 14,4 раза выше, чем привитых от гриппа. Среди заболевших гриппом (лабораторное подтверждение) привитых от гриппа было всего 2,5%. Что касается показателей смертности, из 22 человек, погибших от гриппа (среди них 4 ребенка) за сезон 2016/2017, никто из них не был привит от гриппа. В Морозовской больнице за неполный квартал 2017 г. в реанимационное отделение были госпитализированы 6 детей в возрасте от 11 мес до 6 лет с подтвержденным диагнозом гриппа: никто из них не был привит.

Докладчик подчеркнул, что на сегодня вакцины против гриппа безопасны, все лишены мертиолята (кроме мультidosных вакцин), не содержат других компонентов, в частности антибиотиков, выпускаются в специальных шприц-дозах с атравматическими иглами и производятся по GMP-стандарту.

Тему вакцинации против гриппа продолжил профессор **М. П. Костинов**, ознакомив собравшихся со стратегией ВОЗ по гриппу, которая включает разработку новых технологий производства вакцин (на перевиваемых клеточных структурах без использования куриных эмбрионов); поиск новых адьювантных систем, позволяющих уменьшить содержание вирусных гемагглютининов в одной прививочной дозе; разработку универсальной вакцины, формирующей иммунный ответ ко всем вариантам вируса гриппа вне зависимости от антигенного дрейфа. Докладчик представил классификацию адьювантов и подчеркнул, что они меняют динамику формирования иммунного ответа: ускоряют выработку антител, стимулируют гуморальный, клеточный или одновременно оба вида иммунитета, увеличивают длительность сохранения иммунитета, а также изменяют свойства антигена. Преимуществом адьювантных вакцин, таким образом, являются более быстрый и высокий уровень серопротекции и сероконверсии у привитых детей и взрослых. Недостатки таких вакцин в сравнении с безадьювантными — часто развивающиеся болезненность в месте введения (в 6 раз), гиперемия (в 2 раза). Преимуществом, кроме вышеуказанного влияния на иммунный ответ, являются отсутствие консервантов, уменьшенный состав поверхностных антигенов актуальных штаммов вируса гриппа (по 5 мкг), доказанная безопасность, в т.ч. у пациентов с различными нарушениями состояния здоровья, а также при беременности.

М. П. Костинов показал, что при анализе местных и общих реакций российский иммуноадьювантный вакцинный препарат по своей безопасности был сопоставим с безадьювантными и у беременных, и по параметрам воздействия на организм ребенка в период его внутриутробного развития, а также после рождения. Результаты собственного исследования свидетельствуют о более выраженном увеличении числа гранулоцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы, и более выраженной активации иммунокомпетентных клеток (CD45/CD25, В клеток) при применении адьювантных вакцин против гриппа по сравнению с безадьювантными. Доказано и более выраженное влияние на формирование иммунологической памяти к антигенам вируса гриппа при использовании первых. Кроме того, по трем критериям оценки иммуногенности вакцин (серопротекция, сероконверсия, фактор сероконверсии) иммуноадьювантная вакцина с азоксимера бромидом российского производства удовлетворяет требованиям Комитета по патентованным медицинским препаратам (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) ко всем штаммам вируса гриппа.

Завершая симпозиум, профессор **Ю. В. Лобзин** сказал, что самым эффективным методом профилактики гриппа является вакцинация, подчеркнув, что, согласно позиции ВОЗ, вакцины должны быть адьювантными. Важное значение имеют профессионализм врача-педиатра и эффективное сотрудничество педиатра и родителя пациента.