

38-й Конгресс Европейского общества детских инфекционистов (ESPID)

С 26 по 29 октября 2020 года в г. Роттердам (Нидерланды) состоялся 38-й Ежегодный Конгресс Европейского общества детских инфекционистов (ESPID), который прошел в онлайн-формате в связи с напряженной эпидемиологической обстановкой, вызванной пандемией COVID-19.

Ниже представлены наиболее интересные фрагменты из лекций ученых разных стран. В частности, много вопросов было посвящено вакцинации, ее особенностям, эффектам и влиянию — в том числе и на течение новой коронавирусной инфекции.

ПЛЕНАРНЫЙ СИМПОЗИУМ: ПРИБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ И КАК ИСПОЛЬЗОВАТЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ BCG — ИСПЫТАНИЯ И НЕУДАЧИ

Nigel Curtis (Australia)

Вакцинация BCG стимулирует не только специфический, но и неспецифический иммунный ответ. Это так называемые off-target-эффекты, или случайные преимущества, но вопрос заключается в том, могут ли они предотвратить инфицирование SARS-CoV-2 и снизить заболеваемость COVID-19.

В течение последних 6 мес активно велись научные исследования в этом направлении. Известно, что BCG может стимулировать клеточный иммунитет: в экспериментах на животных подтверждена возможность вакцины защитить от многих инфекций. Например, у мышей это менговирус — РНК-вирус, как и SARS-CoV. У людей отмечено снижение смертности новорожденных на фоне вакцинации BCG, также наблюдается снижение риска инфекций нижних дыхательных путей на 17–37% в 25 странах мира. Согласно данным клинических исследований у взрослых BCG снижает вероятность инфицирования желтой лихорадкой до 70%.

В настоящий момент проходит ряд исследований по влиянию BCG на заболеваемость COVID-19. Одним из самых масштабных является исследование BRACE, в котором принимает участие 33 клиники и 10 000 медицинских работников. Пациенты разделены на две группы: 1-я группа вакцинирована BCG, 2-я группа — контрольная. Период наблюдения - 12 мес. При любых симптомах пациентам выполняется ПЦР тест на SARS-CoV-2. В контрольные точки (через 3, 6, 9 и 12 мес) выполняется анализ на определение

антител к новой коронавирусной инфекции. Основные цели этого исследования — анализ тяжелого течения COVID-19, клинических проявлений новой коронавирусной инфекции, безопасность контакта вакцинированных с вирусом SARS-CoV-2, длительность защиты, а также время до получения эффекта от прививки. Предыдущие исследования показали, что вакцина BCG может снизить восприимчивость к целому ряду инфекций, вызываемых вирусами, в том числе и похожими на новый коронавирус. Изучение механизма, с помощью которого это может сработать, является частью исследования BRACE.

Ранее было установлено, что штамм, использованный для производства BCG, повышает эффективность иммунного ответа. Кроме того, существуют данные о повышении эффективности вакцинации против гриппа на фоне вакцинации BCG.

Таким образом, в настоящее время нет достаточных доказательств того, что вакцинация BCG поможет избежать инфицирования SARS-CoV-2: все проведенные исследования были невысокого качества. Их невозможно соотнести друг с другом для проведения метаанализа: в исследованиях рассмотрены разные системы здравоохранения, отчетности и установления диагноза. Кроме того, значительно различаются точность данных о вакцинации, возраст участников и время с момента введения прививки. Необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных этому вопросу.

ГЕТЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВАКЦИН: ВЛИЯНИЕ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

Mihai Netea (The Netherlands)

В Швеции на фоне внедрения вакцинации BCG в 1927–1931 гг. было отмечено значительное снижение детской смертности в целом. Подобные наблюдения были зафиксированы во всех странах, где была внедрена вакцинация BCG. Дальнейшие исследования подтвердили снижение числа острых респираторных инфекций не только у детей, но и у взрослых до 70–80%.

Так, было проведено исследование, которое включало в себя 2 группы: вакцинируемую BCG (1) и контроль (2). Через 28 дней после введения прививки была проведена вакцинация против желтой лихорадки в обеих группах. В первой группе на 5-е и 7-е сут уровень вирусемии был значительно ниже. Тем не менее, в результате вакцинации обе группы имели нормальный уровень защитных антител против желтой лихорадки.

За счет снижения врожденного иммунитета может развиться тяжелая вирусемия, что может привести к гиперергической воспалительной реакции и даже летальному исходу. Таким образом, необходимо усилить врожденный иммунный ответ, что позволит снизить репликацию вируса. Для подтверждения этой гипотезы проведено исследование в группе людей старше 65 лет, которые получали BCG или плацебо. Период наблюдения составлял 1 год.

Установлено, что частота инфекций в исследуемой группе в целом была на 40% ниже, чем в контрольной, а заболеваемость острыми респираторными инфекциями была ниже на 80%.

В экспериментах на мышах наблюдается защитный эффект против кандидоза, при этом иммунитет может поддерживаться довольно длительно. Было установлено, что в результате вакцинации повышается количество цитокинов, вырабатываемых моноцитами, а так как моноциты циркулируют в периферической крови в течение 1–2 дней и затем мигрируют в ткани, длительные эффекты BCG возможны только при наличии изменений в предшественниках моноцитов в костном мозге. В связи с этим было проведено исследование с изучением костного мозга пациентов до и после введения BCG, выявлено значительное усиление миело- и гранулопоэза в результате вакцинации.

Таким образом, в случае пандемии вакцину BCG возможно использовать в самом ее начале — это может быть временной мерой до разработки специфической вакцины. Схожие эффекты могут развиваться при использовании других живых вакцин, например, коревой или ОПВ.

ПЛЕНАРНЫЙ СИМПОЗИУМ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: СЛАВА ПРОФИЛАКТИКЕ!

СОВРЕМЕННЫЕ ВЫЗОВЫ ОБЩЕСТВЕННОМУ ЗДОРОВЬЮ

Marion Koopmans (Erasmus MC, the Netherlands)

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии COVID-19. В настоящее время в мире зарегистрировано более 42 млн случаев новой коронавирусной инфекции. Между тем план на случай возникновения пандемии обсуждался в течение нескольких лет, предпосылками ее развития послужило множество изменений, произошедших в мире.

Существует несколько видов вирусов, способных передаваться от животных к человеку, однако необходимо выделить условия для дальнейшей передачи. Изначальный резервуар SARS-CoV-2 — летучая мышь, но существует еще один кандидат на эту роль — панголин. Панголин — это вымирающий вид, однако он является деликатесом в странах Азии. Кроме того, в настоящее время активно развивается теория, что и другие животные могут являться резервуаром вируса SARS-CoV-2.

Изменения в разведении и содержании животных могут играть роль в распространении вирусов. Например, вирус, вызывающий MERS, который также, возможно, происходит от летучих мышей, способен инфицировать верблюдов. В последние годы содержание этих животных значительно изменилось из-за повышения социального и материального благополучия их владельцев на фоне повышения ВВП стран Персидского залива. Жители этих стран стали активно покупать верблюдов, что привело к экологической проблеме. Изначально эти

животные находились на свободном выпасе, но затем стало обязательным их содержание в условиях фермы, в связи с чем близкий контакт увеличил распространение вирусов: в 2015 г. каждый второй верблюд на рынке выделял коронавирус — этот показатель значительно выше, чем при свободном выпасе.

Также значимыми факторами развития эпидемии являются высокая плотность населения и быстрые темпы развития городов с образованием трущоб, осложнившие ситуацию, сложившуюся во время вспышки лихорадки Эбола в Африке и MERS-CoV.

Векторные заболевания — это заболевания, у которых есть животный резервуар. Например, желтая лихорадка, вирус Зика, лихорадка Денге. Человек при определенных условиях также может стать резервуаром инфекции: например, при скученности населения и благоприятных климатических условиях для москитов.

Глобальное потепление — это ещё один фактор риска возникновения эпидемий. Например, лихорадка Западного Нила в настоящее время обнаружена в Нидерландах у птиц, мигрирующих из стран Африки.

Таким образом, необходимо отслеживать то, что происходит сегодня в животном мире, важно перейти от антропоцентрического подхода к развитию болезней к экоцентрическому.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ЖИЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Keith Klugman (Gates Foundation, USA)

В настоящее время наблюдается значительное снижение смертности от пневмонии у детей в возрасте младше 15 лет. Тем не менее, отмечен ее рост в других возрастных группах: например, в 2018 г. 5,3 млн детей в возрасте до 5 лет умерли от пневмонии, что составляет порядка 15% от всех причин детской смертности в данной возрастной группе.

Среди заболеваний, которые можно предотвратить посредством вакцинации, по числу погибших детей лидирует именно пневмококковая инфекция, далее следует ротавирусная инфекция и корь. На фоне введения иммунизации против пневмококковой инфекции отмечается снижение не только заболеваемости пневмококком, но и носительства вакцинальных штаммов. В США с 1998 по 2018 год после введения иммунизации против пневмококковой инфекции общая частота инвазивных пневмококковых заболеваний среди детей до 5 лет снизилась на 93%. В то же время, важно отметить, что большинство экономически слаборазвитых стран мира не получают бустерную дозу, в связи с чем в этих странах не наблюдается такого значимого снижения заболеваемости.

Согласно исследованиям, было выявлено, что вакцинация против гриппа беременных женщин снижает число госпитализаций новорожденных по поводу пневмонии

в Южной Африке, эффект от вакцинации у новорожденных сохраняется максимально до 90 дней.

Респираторно-синцициальный вирус (РСВ) достоверно является причиной смерти 27 000 детей в возрасте младше 6 мес ежегодно. Тем не менее, реальные цифры могут составлять от 74 168 до 118 657 случаев. В настоящий момент в 3-ей фазе клинических исследований находится вакцина Новавакс (Novavax), которая предполагает вакцинацию беременных против РСВ. Кроме того, для младенцев разработаны моноклональные антитела Нерсевимаб (Nersevimag), находящиеся в настоящий момент на стадии испытаний 2В.

Также перспективной на сегодняшний день является вакцинация беременных против стрептококка группы В. Он служит причиной смерти 90 000 новорожденных и обнаруживается в 57 000 случаев мертворождений. В настоящее время в фазе испытаний 1, 2 находится 6-валентная конъюгированная стрептококковая вакцина.

В перспективе с целью вакцинации беременных женщин планируется разработка вакцины против клебсиеллы для предотвращения госпитального сепсиса у новорожденных: в настоящее время проводится множество исследований по изучению микробного пейзажа клебсиеллы.

ПЛЕНАРНЫЙ СИМПОЗИУМ: ВАКЦИНАЦИЯ БЕРЕМЕННЫХ

ПОСЛЕДНИЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ ВАКЦИНАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ

Elke Leuridan (Belgium)

Концепция вакцинации беременных существует больше 100 лет, еще со времен натуральной оспы, когда прививались женщины и новорожденные дети. В настоящее время во время беременности рекомендовано использовать вакцины против столбняка, инактивированную противогриппозную вакцину и АКДС, содержащую бесклеточный коклюшный компонент, в странах с высокой заболеваемостью этими инфекциями. Стоит отметить, что ранее предпринимались попытки использования АКДС с цельноклеточным коклюшным компонентом, но было отмечено большое число нежелательных реакций, в связи с чем ее использование при беременности не рекомендовано. В особых ситуациях также может быть проведена вакцинация против холеры, желтой лихорадки, менигококковой инфекции группы А, гепатитов А, В, Е, японского энцефалита, полиомиелита, бешенства. Применение живых вакцин противопоказано во время беременности, так как они вызывают вирусемии и способны проникать через плацентарный барьер. Тем не менее, не было зарегистрировано ни одного случая заболевания в результате проведенной вакцинации, и риск его развития теоретический, также не отмечено какого-либо тератогенного или эмбриотоксического действия.

Сама концепция вакцинации беременных состоит в возможности передачи антител ребенку (через плаценту или через грудное молоко), чтобы защитить его в период новорожденности. При этом тип антител зависит от вакцины: например, для прививки против брюшного тифа характерно образование антител IgG1, а для коклюша — преимущественно IgG2. Важно отметить, что материнские антитела имеют короткий срок жизни — до 29–36 дней, поэтому оптимальным временем для проведения вакцинации является конец второго — начало третьего триместра (28–30-я нед), именно в этот период наблюдается наилучшая avidность антител.

Необходимо отметить, что в странах, в которых действует программа вакцинации беременных, не отмечается подъема заболеваемости коклюшем. Например, в Таиланде было проведено рандомизированное контролируемое исследование, в котором дети, рожденные от вакцинированных против коклюша матерей, в последующем получали прививку АКДС, содержащую цельноклеточный (включенный в национальную программу иммунизации) или бесклеточный коклюшный компонент. Дети из 1-й группы (привитые АКДС с цельноклеточным коклюшным компонентом) в последующем имели значительно большее количество антител по сравнению с детьми из второй группы.

Также существуют данные об относительном снижении титра антител к пневмококку, дифтерии и столбняка у детей от вакцинированных матерей, но тем не менее, все исследуемые группы достигали клинически значимого показателя. В исследовании в Таиланде наблюдалось «притупление» иммунного ответа на дифтерию, но не столбняка.

В исследовании, проведенном в Израиле, АКДС, содержащая бесклеточный коклюшный компонент, подтвердила свою безопасность и эффективность при применении у беременных: заболеваемость коклюшем среди

младенцев <2 мес жизни снизилась на 59,6%, а частота госпитализация уменьшилась на 49,5%. Введение этой программы в Израиле помогло прервать 20-летний подъем заболеваемости коклюшем в стране.

Таким образом, вакцинация беременных представляется безопасной и эффективной. В настоящее время несколько новых вакцин находятся в различных фазах клинических исследований, наиболее перспективными являются исследования и разработка вакцин против цитомегаловирусной инфекции, малярии, респираторно-синцитиального вируса и стрептококка группы В.

ПЛЕНАРНЫЙ СИМПОЗИУМ: МИКРОБИОМ И ИММУНИТЕТ ХОЗЯИНА В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ

РОЖДЕННЫЙ В МИКРОБНОМ ОБЛАКЕ

Debby Bogaert (UK)

Первые 1000 дней жизни новорожденного характеризуются быстрыми темпами роста и развития, но эта тенденция также характерна и для развития его микробиоты. Большинство информации о ней получено из микробиома кишечника, который играет важную роль в формировании иммунитета и барьерной функции организма.

Созревание микробиома происходит после рождения. Факторами, влияющими на этот процесс, являются:

- место рождения (лечебное учреждение/домашние роды);
- метод родоразрешения;
- был ли ребенок приложен к груди сразу после рождения;
- наличие сиблингов;
- ухаживают ли за ребенком взрослые/пожилые;
- посещение ДДУ;
- в какое время года ребенок был рожден;
- прием медикаментов и т.д.

В настоящее время проводится проспективное исследование 120 детей от внутриутробного периода до 6-летнего возраста с целью изучения микробиома. Образцы биологического материала получены с кожи, носо- и ротоглотки и т.д. как в здоровом состоянии, так и на фоне респираторных инфекционных заболеваний.

В ходе исследования было установлено, что заселение микробиоты начинается с одноклеточных бактерий, а затем микробный пейзаж меняется в зависимости от локализации. Выявлен ряд основных факторов, влияющих на его развитие: так, на развитие микробиома полости рта наибольшее влияние оказывают время года,

метод родоразрешения и тип вскармливания; полости носа - наличие сиблингов, посещение ДДУ, время года, грудное вскармливание, метод родоразрешения, прием антибактериальных препаратов; кишечника - посещение ДДУ, грудное вскармливание, метод родоразрешения, наличие домашних животных, наличие сиблингов, прием антибактериальных препаратов.

При анализе микробиоты дыхательных путей было установлено, что его низкое разнообразие ассоциировано с частыми простудными заболеваниями. Существует закономерное «старение» микроорганизмов, которое коррелирует с возрастом ребенка, и на фоне инфекционных заболеваний, перенесенных в раннем возрасте, наблюдается ускорение этого процесса.

Помимо микробиома, в настоящее время активно изучается такое понятие, как виром. В ходе исследований было установлено, что чем раньше у ребенка обнаруживается бессимптомное носительство риновируса, тем большее количество инфекционных заболеваний он имеет в дальнейшем.

В первые 1000 дней жизни развитие микробиоты идет совместно с экспрессией генов слизистой оболочки. В частности, повышенное количество грамположительных комменсалов коррелирует с низкой экспрессией инфламмасом и других провоспалительных маркеров, а также снижением количества вирусов, в том числе риновирусов.

Таким образом, на современном этапе очень важно понять, каким образом развитие микробиоты в раннем возрасте будет влиять на состояние здоровья ребенка в будущем.

ФОРМИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Petter Brodin (Sweden)

В развитых странах наблюдается значительное снижение количества случаев инфекционных болезней и повышение числа аутоиммунных заболеваний.

В настоящее время проводится проспективное когортное исследование состояния микробиома и иммунитета 100 новорожденных детей (50 недоношенных и 50

доношенных) в динамике до 4 лет. Для анализа используются кровь и фекалии с применением технологий метагеномики и масс-цитометрии.

При анализе пуповинной крови выявлено ее значительное отличие от крови новорожденного, к тому же выраженные изменения иммунной системы наблюда-

ются в первые 3 мес жизни ребенка. Важно отметить, что эти изменения схожи у доношенных и недоношенных детей. Сразу после рождения повышается число моноцитов и также затем в течение 1 мес их количество снижается, с рождения происходит снижение количества нейтрофилов, а примерно с возраста 2 мес активируются Т-клетки памяти CD4+, CD8+, особенно значимо повышение мукозоспецифических CD4+.

В другом исследовании было установлено, что у детей, рожденных посредством кесарева сечения, в составе микробиома преобладают микроорганизмы, характерные для кожных покровов, в то время как при естественных родах обнаруживается большое число бактериоидов.

Существуют три основных паттерна ранней колонизации кишечника, которые можно рассмотреть на примере бифидобактерий:

- 1) снижающийся рост;
- 2) повышающийся рост (характерен для большинства людей);
- 3) стабильно низкий рост.

В возрасте 3 мес было проведено сравнение 2-х групп детей: 1-я группа — с высоким и 2-я группа — с низким содержанием Bifidobacteriae в кишечнике. В 1-й группе (с большим количеством Bifidobacteriae) наблюдалось большее количество В-клеток памяти и плазмобластов, а также более адекватное соотношение Т-клеток памяти и активированных иммунных клеток. Такое соотношение полностью отсутствует у детей во 2-й группе. Во 2-й группе (с низким количеством Bifidobacteriae) было характерное повышение уровня IL-6 и онкостатина М, которые играют важную роль в таких заболеваниях, как воспалительные заболевания кишечника, также было значительно повышено число активированных CD8+, нейтрофилов и провоспалительных моноцитов.

Кроме того, было проведено дополнительное исследование поляризации CD4+ Т-клеток с фекальной водой с высоким и низким содержанием бифидобактерий: установлено, что высокое содержание бифидобактерий стимулирует активацию CD4+ Т-клеток в сторону формирования Th1 иммунного ответа.