

На правах рукописи

СОЛОШЕНКО МАРГАРИТА АЛЕКСАНДРОВНА

**Профилактика пневмококковой инфекции у детей с
ювенильным идиопатическим артритом**

14. 01. 08-Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН **Алексеева Екатерина Иосифовна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
чл.-корр. РАН, заведующая кафедрой
педиатрии, директор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарева» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Балыкова Лариса Александровна

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой иммунологии, аллергологии
и иммунотерапии негосударственного
образовательного частного учреждения
дополнительного профессионального образования
"Высшая медицинская школа"

Продеус Андрей Петрович

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » 2018 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу : 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое заболевание с неизвестной этиологией, сложным иммуноагрессивным патогенезом, характеризующееся неуклонно прогрессирующим течением, развитием деструкции соединительной ткани суставов, широкого спектра тяжелых внесуставных проявлений, приводящее к ранней инвалидизации больных (Cassidy J.T. и соавт., 2016; Алексеева Е.И., 2015). Контроль над течением ювенильного артрита возможно достичь только применением патогенетической терапии, включающей иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), а также приверженностью врачей, пациентов и их родителей лечению.

Дети, страдающие хроническими заболеваниями, в частности ювенильным артритом, относятся к группе высокого риска при массовых инфекциях (Minden K. и соавт., 2000). С учетом длительного использования у большинства пациентов с ЮИА иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов риск инфекционных осложнений и тяжесть их течения увеличиваются (Белов Б.С. и соавт., 2011). В случае развития острой респираторной инфекции у детей с ЮИА, метотрексат и ГИБП, как правило, отменяются. Отмена противоревматических препаратов в большинстве случаев приводит к обострению основного заболевания и прогрессированию патологического процесса (Алексеева Е.И. и соавт., 2011). В связи с этим вопросы специфической профилактики респираторных инфекций у детей с ЮИА, находящихся в течении длительного времени в состоянии лекарственной иммунодепрессии, приобретает особое значение (Репина И.Б. и соавт., 2015).

Несмотря на наличие современных инструкций по применению вакцинальных препаратов, а также показаний для расширенной иммунизации лиц, страдающих хроническими заболеваниями и лиц, имеющих вторичный иммунодефицит, на фоне длительной иммуносупрессивной терапии (Petty R. И соавт., 2016; Костинов М.П. и соавт., 2009), сохраняется низкий уровень вакцинации детей с ювенильным идиопатическим артритом, в том числе против пневмококка (Muller-Ladner C. и соавт., 2012), нет данных о качестве формирующегося противоинфекционного иммунитета в ответ на вакцинацию 13 валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (13 ПКВ) у пациентов с ЮИА в условиях иммуносупрессивной и биологической терапии, а также сведений о безопасности 13 ПКВ и её влиянии на течение основного заболевания.

Степень разработанности темы

Инфекции верхних дыхательных путей в литературе описаны как нежелательные явления, развивающиеся на фоне иммуносупрессивной терапии, которые могут являться причиной отмены противоревматических препаратов, что было отмечено в клинических испытаниях, а также в наблюдательных исследованиях (Белов Б.С. и соавт., 2011, Бзарова Т. М. , 2015, Schiff .M и соавт., 2007).

В 2011 году Европейской лигой против ревматизма (EULAR) были опубликованы первые рекомендации по вакцинации пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями (Maglione M.A. и соавт., 2009). Важно отметить, что EULAR рекомендует вакцинацию против пневмококка, как безопасную, даже в сочетании с использованием иммуносупрессивной терапии, кортикостероидов или ингибиторов ФНО α (Muller-Ladner C и соавт., 2012). При изучении научной литературы, посвященной проблеме иммунизации против пневмококка пациентов с ЮИА, было найдено небольшое число исследований (Muller-Ladner C и соавт., 2012; Rákóczi É и соавт., 2016).

Таким образом, становится очевидной необходимость обобщения данных, представленных в отечественной и мировой литературе, а также анализ собственных данных, касающихся иммунизации пациентов с ЮИА против пневмококка.

Цель исследования: Оценить эффективность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние длительного лечения иммунодепрессантом метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом, растворимым рецептором к ФНО α этанерцептом на индекс заболеваемости, частоту инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, приверженность противоревматической терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

2. Оценить иммуногенную эффективность вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной у пациентов с ЮИА без системных проявлений в условиях лечения метотрексатом и этанерцептом и до инициации противоревматической терапии.

3. Проанализировать влияние иммунизации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной на частоту инфекционных осложнений, индекс заболеваемости, частоту назначения антибиотиков и приверженность лечению у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

4. Провести анализ безопасности вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной у пациентов с ЮИА без системных проявлений на основе оценки ее влияния на клинические показатели активности и лабораторные предикторы обострения заболевания (высокочувствительный СРБ и белок S-100).

5. Оценить переносимость иммунизации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Научная новизна

Впервые в детской ревматологической практике доказано, что вакцинация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной высокоэффективна и безопасна у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Об этом свидетельствует достижение адекватного иммунологического ответа на вакцинацию более чем у 80% детей, значимое снижение индекса заболеваемости, частоты инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, повышение приверженности противоревматической терапии, отсутствие обострения основного заболевания и хорошая переносимость вакцины у всех пациентов с ЮИА.

Установлено, что на фоне длительной терапии иммунодепрессантом метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом, растворимым рецептором к ФНО альфа этанерцептом достоверно повышается индекс заболеваемости, частота развития острых инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, что сопровождается отменой противоревматических препаратов и снижением приверженности лечению у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Выявлено, что вакцинация 13 ПКВ обеспечивает формирование оптимального иммунологического ответа у пациентов с ЮИА без системных проявлений вне зависимости от фазы заболевания и противоревматической терапии. Об этом свидетельствует достижение защитного уровня анти-SPP IgG-антител у 84% и 92% пациентов, иммунизированных в фазе ремиссии ЮИА на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом, соответственно; у 88% и 96% пациентов - в фазе обострения, до назначения противоревматических препаратов и у 96% детей контрольной группы.

Установлено, что выраженность вакцинального ответа у пациентов в фазе лекарственной ремиссии ЮИА зависит от длительности противоревматической терапии: чем дольше дети лечатся метотрексатом ($r = -0,876$) и этанерцептом ($r = -0,776$), тем ниже сывороточный уровень анти-SPP IgG-антител через 4 недели после вакцинации 13 ПКВ. Снижение уровня иммунологического ответа наблюдается при применении противоревматических препаратов более 8 месяцев.

Выявлено, что иммунизация 13 ПКВ пациентов с ЮИА без системных проявлений обеспечивает достоверное снижение индекса заболеваемости, частоты инфекционных осложнений и назначения антибиотиков в условиях проведения иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии, а также повышение приверженности лечению, что проявляется значимым снижением частоты отмены метотрексата и этанерцепта.

Доказано, что вакцинация 13 ПКВ пациентов с ЮИА без системных проявлений безопасна вне зависимости от фазы заболевания и применения противоревматических препаратов. Об этом свидетельствует отсутствие достоверного нарастания клинических и лабораторных показателей активности, а также предикторов обострения заболевания (сывороточного уровня высокочувствительного СРБ и белка S-100) у больных, иммунизированных 13 ПКВ, как в стадии лекарственной ремиссии, так и в активной фазе болезни, до инициации противоревматической терапии.

Установлено, что иммунизация 13 ПКВ хорошо переносится пациентами с ЮИА без системных проявлений. Поствакцинальный период протекает бессимптомно более чем у двух третей детей; местные и системные вакцинальные реакции развиваются у 19% и 7% пациентов, проявляются болезненностью, гиперемией, отеком в месте инъекции; фебрильной и субфебрильной лихорадкой, соответственно; вакцинальные реакции нетяжелые, их частота достоверно не отличается от показателя детей контрольной группы.

Доказано, что вакцинацию 13 ПКВ пациентов с ЮИА без системных проявлений наиболее целесообразно проводить до назначения иммунодепрессанта метотрексата или генно-инженерного биологического препарата, ингибитора ФНО α этанерцепта. Об этом свидетельствует достоверно более низкая частота инфекционных осложнений, назначения антибиотиков и значимо более высокая приверженность противоревматической терапии у детей, вакцинированных до начала лечения метотрексатом или этанерцептом, чем у пациентов с ЮИА, иммунизированных 13 ПКВ в условиях терапии противоревматическими препаратами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные факты и сделанные на их основе теоретические заключения и выводы расширяют и дополняют представления об особенностях и закономерностях развития вакцинального процесса в ответ на иммунизацию 13 валентной пневмококковой конъюгированной вакциной и его влияния на течение иммуноагрессивного заболевания на примере ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений.

Полученные результаты имеют также существенную практическую значимость. У подавляющего большинства пациентов с ЮИА выявлен неблагоприятный преморбидный фон, который проявляется носительством патогенной и оппортунистической флоры в носоглотке по данным микробиологического исследования, наличием хронических и острых заболеваний ЛОР органов, частых ОРВИ. Это является основанием для проведения вакцинации пациентов с ЮИА до начала терапии иммунодепрессантом метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом, растворимым рецептором к ФНО α этанерцептом, а высокая эффективность и безопасность вакцинации 13 ПКВ позволяет обосновано преодолеть предубежденность врачей - детских ревматологов и родителей против иммунизации неживыми вакцинами пациентов с ЮИА.

Методология и методы исследования

При планировании исследования было проведено ознакомление с текущей и ретроспективной информацией обзорно-аналитического характера по вопросу вакцинации против пневмококка детей с ЮИА без системных проявлений. Особое внимание уделялось вопросам тактических подходов и срокам вакцинации. Методом исследования явился метод натурного наблюдения. Опытная группа представлена 100 пациентами и 25 детьми контрольной группы. При этом использовались методики описания и учета клинических и лабораторно определяемых изменений.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Длительная терапия иммунодепрессантом метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом, растворимым рецептором к ФНО α этанерцептом сопровождается повышением индекса заболеваемости, частоты развития острых инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, снижением приверженности лечению у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

2. Вакцинация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной высокоэффективна у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Она обеспечивает достижение адекватного иммунологического ответа более чем у 80% детей, значимое снижение частоты инфекционных осложнений и назначения антибиотиков в условиях проведения иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии и повышение приверженности лечению.

3. Вакцинация 13 ПКВ безопасна и хорошо переносится пациентами с ЮИА без системных проявлений, не сопровождается повышением клинических показателей активности заболевания, нарастанием предикторов обострения ЮИА и развитием тяжелых вакцинальных реакций.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования используются в научной и клинической работе ревматологического отделения, отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ повышения квалификации по специальности «Педиатрия» на кафедре педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

В диссертационной работе теория построена на основе известных данных и фактах об этиологии и патогенезе ЮИА, которые широко представлены в научной литературе по теме диссертации и смежным специальностям. Идея базируется на обобщении передового отечественного и зарубежного опыта по профилактике инфекционных осложнений у взрослых пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом и у детей с ювенильным идиопатическим артритом, на анализе имеющихся практических наработок. В работе проведено сравнение результатов авторских данных и данных по рассматриваемой тематике, представленных в независимых источниках. При этом использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с критериями выбора случаев наблюдения в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на заседаниях XIX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 17 – 19 февраля 2017 года, XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 16 - 18 февраля 2018 года, на постерной сессии в Мадриде The European League Against Rheumatism 2017 г.; The European Society for Paediatric Infectious Diseases 2018 г. Мальмо; 25th European Paediatric Rheumatology Congress 2018 г, Лиссабон.

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 8 работах, включая 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора

Личное участие соискателя основано на активном содействии автора в разработке плана исследования, обследовании и лечении пациентов; внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций; изучении научной литературы, посвященной современному состоянию исследуемого вопроса; проведении медико-статистического анализа полученных результатов; оформлении научных статей и участии в научно-практических конференциях.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 141 странице машинописного текста, иллюстрирован 16 таблицами, 19 рисунками. Список литературы включает 141 источник, из них 41 отечественный, 100 иностранных.

Объем и методы исследования

Работа проводилась на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор, А.П. Фисенко) в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., профессор, член.-корр. РАН, Е.И. Алексеева).

Проведено проспективное когортное исследование. В соответствии с поставленной целью был разработан протокол исследования, отвечающий требованиям национального стандарта РФ ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и международной практике клинических исследований GCP. В соответствии с законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ. Протокол одобрен Локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ в декабре 2014 г. № 11. Перед началом исследования родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование

1. Возраст от 0 до 18 лет.
2. Подтвержденный диагноз ювенильного артрита без системных проявлений по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology): олигоартикулярный и полиартикулярный ЮИА.
3. ЮИА без системных проявлений в стадии обострения до назначения метотрексата или этанерцепта.
4. ЮИА без системных проявлений в стадии ремиссии на фоне лечения метотрексатом или этанерцептом.
5. Наличие ≥ 2 случаев острых инфекций ЛОР-органов в течении 6 мес. до вакцинации.

Критерии не включения в исследование

1. Непереносимость компонентов вакцины в анамнезе.
2. Симптоматика выраженной печеночной и/или почечной недостаточности.
3. Факт пневмококковой вакцинации в течение 3-летнего периода до момента включения в исследование.
4. Наличие признаков текущей острой инфекции ЛОР органов и/или дыхательных путей

Участники исследования

В исследование было включено 125 детей, из них 100 пациентов с ЮИА составили основную группу и 25 детей – контрольную группу.

Пациенты с ЮИА (n=100) были разделены на 2 большие группы: в I-ю вошли 50 больных в фазе ремиссии болезни, из них 25 – на фоне лечения метотрексатом (Ia группа), 25 – на фоне лечения этанерцептом (Ib группа). Во II группу включены 50 больных в фазе обострения ЮИА, из них 25-ти в последствии был назначен метотрексат (IIa группа), 25-ти – этанерцепт (IIb группа).

Применявшиеся препараты

13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

Вакцинация проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно, на фоне терапии основного заболевания метотрексатом или этанерцептом, либо за 3 недели до назначения метотрексата или этанерцепта.

Метотрексат

Препарат из группы антиметаболитов, подавляет дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Применялся в стандартной дозировке — 15 мг/м² поверхности тела в неделю подкожно.

Этанерцепт

Препарат является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки и таким образом ингибирует биологическую активность ФНО. Применялся в стандартной дозе 0,8 мг/кг/неделю, подкожно 1 или 2 (0,4 мг/кг) раза в нед.

Анализируемые показатели

Суставы с активным артритом

Устанавливали при наличии припухших суставов, суставов с болью при пальпации и движении, суставов с нарушением функции.

Ремиссия ЮИА

Устанавливали согласно критериям С. Wallace. Критерии ремиссии включали:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;
- отсутствие активного увеита;
- нормальный уровень скорости оседания эритроцитов и/или концентрации СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по визуальной аналоговой шкале);
- утренняя скованность < 15 мин.

Активность ЮИА оценивалась перед иммунизацией 13 ПКВ (день 0) и через 4 нед.

Частота и структура хронической патологии ЛОР органов

Оценивалась у пациентов с ЮИА до иммунизации 13 ПКВ.

Частота острых инфекционных осложнений

Оценивалась за 6 мес. до вакцинации и через 6 мес. после вакцинации путем анкетирования родителей пациентов. Проводился перерасчет в человеко-недели.

Сумма длительностей риска складывалась из длительности наблюдения – 6 мес. за каждым пациентом и равнялась в каждой группе 600 человеко-недель (4 нед. x 6 мес. x 25 человек = 600 человеко-недель). Проводилось сравнение результатов в основных группах и в контрольной группе.

Частота назначения антибиотиков

Оценивалась за 6 мес. до вакцинации и через 6 мес. после вакцинации. Регистрировался факт назначения антибактериальных препаратов. Проводился перерасчет в человеко-недели. Сумма длительностей риска складывалась из длительности наблюдения – 6 мес. за каждым пациентом и равнялась в каждой группе 600 человеко-недель (4 нед. x 6 мес. x 25 человек = 600 человеко-недель). Проводилось сравнение результатов в основных группах и в контрольной группе.

Приверженность терапии метотрексатом/этанерцептом

Оценивалась за 6 мес. до вакцинации и через 6 мес. после вакцинации.

Регистрировались все случаи отмены метотрексата/этанерцепта. Проводился перерасчет в человеко-недели. Сумма длительностей риска складывалась из длительности наблюдения – 6 мес. за каждым пациентом и равнялась в каждой группе 600 человеко-

недель (4 нед. x 6 мес. x 25 человек = 600 человеко-недель). Проводилось сравнение результатов в основных группах.

Коэффициент заболеваемости

Основным показателем частоты инфекционных осложнений являлся коэффициент заболеваемости IR (англ. incidence rate, incident density):

$$IR = \frac{\text{число случаев заболевания, встречающихся в группе}}{\text{сумма длительностей риска заболевания каждого лица в данной группе населения}} \text{ за промежуток времени}$$

Микробиологическое исследование отделяемого из носоглотки

Проводилось до вакцинации 13 ПКВ, вне активного ОРИ, что позволило трактовать результаты как носительство. Забор материала осуществляли стерильным тампоном, не касаясь языка, слизистой щек и зубов. В дальнейшем проводился посев на питательные среды. Исследование показателя проводилось на базе лаборатории микробиологии (зав. лабораторией – к.м.н., А.В. Лазарева).

Уровень антител (АТ) к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови

Определялся в день вакцинации (день 0) и через 4 нед. после вакцинации методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ Anti*PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Bir* mingham, Великобритания).

Нижний порог чувствительности теста равен 0,62 мг/л. Эффективность вакцинации оценивали по доле больных с уровнем анти-SPP IgG ≥ 40 мг/л (условно защитный уровень для здоровых) через 4 нед. после вакцинации. Проводили сравнение результатов в основных группах и в контрольной группе. Исследование показателя проводилось на базе клинко-диагностической лаборатории (зав. лабораторией – д.м.н., Н.А. Маянский).

Зависимость вакцинального ответа от длительности лечения метотрексатом/этанерцептом

Оценивалась путем построения непараметрических корреляций между длительностью терапии метотрексатом/этанерцептом и уровнем антительного ответа.

Безопасность вакцинации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Оценивали по динамике клинических (длительность утренней скованности, число суставов с активным артритом, число суставов с ограничением функции, улучшение по критериям АКРпеди, стадия неактивной болезни (С. Wallace)), лабораторных (СОЭ) показателей активности ЮИА, сывороточному уровню предикторов повышения активности/обострения заболевания - высокочувствительному СРБ и белку S-100.

Клинические показатели активности определяли в день вакцинации (день 0) и через 4 нед. после вакцинации. Проводилось внутригрупповое сравнение.

Уровень белка S-100

Определялся в день вакцинации (день 0) и через 4 нед. после вакцинации с помощью коммерческого набора Bühlmann MRP8/14 ELISA (Bühlmann Laboratories AG., Швейцария). За нормальные принимались значения от 1,7 до 6,6 мкг/мл. Исследование показателя проводилось на базе клинко-диагностической лаборатории (зав. лабораторией – д.м.н., Н.А. Маянский).

Проводилось сравнение результатов в основных группах и в контрольной группе.

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка

Определялся в день вакцинации (день 0) и через 4 нед. после вакцинации методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов High sensitivity C-reactive protein enzyme immunoassay test kit (BIOMERICA, INC., США, Калифорния). За нормальные показатели принимались значения от 0 до 5 мг/л. Для образцов с концентрацией СРБ ниже порога чувствительности теста (0,2 мг /л) указывали значение 0,1 мг/л. Проводилось сравнение результатов в основных группах и в контрольной группе.

Исследование показателя проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории (зав. лабораторией – д.м.н., Н.А. Маянский).

Переносимость вакцинации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Оценивали по характеру течения поствакцинального периода. С этой целью регистрировались все неблагоприятные события в течение 4-х нед. после иммунизации, включая легкие нежелательные реакции и присоединение интеркуррентных заболеваний. Пациенты наблюдались в течение 30 мин. после вакцинации для регистрации немедленных побочных реакций. К легким нежелательным реакциям относили общие симптомы в виде подъема температуры тела, нарушения сна и аппетита и местные (локальные), такие как болезненные ощущения, гиперемия, уплотнение или отек в месте инъекции.

При отсутствии неблагоприятных событий в течении 4 нед. после иммунизации, течение поствакцинального периода оценивали как «бессимптомное».

Методы статистической обработки полученных данных

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программы Statistica (версия 7.0, компания StatSoft). Для переменных с количественными данными в качестве описательной статистики использовались медиана и 25; 75 перцентили. Для сравнения двух независимых выборок с распределением, отличным от нормального, применяли тест Манна-Уитни; для сравнения двух связанных выборок/парных наблюдений в случае распределения, отличного от нормального, использовали тест Уилкоксона. Для выявления корреляций между длительностью применения метотрексата/этанерцепта и выраженностью вакцинального ответа применялся критерий Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений

Демографическая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование, представлена в таблице 1. В исследование включено 125 детей (57 мальчиков; 45,6%). В Ib, IIa, IIb и контрольной группах преобладали девочки, в Ia – мальчики (табл.1).

Возраст детей на момент включения в исследование составил от 2 до 15 лет; Ме возраста пациентов в Ia и Ib группе составила 6 (4;7) лет и 6 (5;10) лет; в IIa и IIb группе – 6 (4;9) лет и 6 (4;8) лет, соответственно, в контрольной группе – 8 (4;10) лет. По возрасту дети всех групп были сопоставимы и достоверно не отличались.

Клиническая характеристика пациентов с ЮИА, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Длительность болезни у пациентов в фазе ремиссии была достоверно больше, чем у детей в фазе обострения и составила 14 и 15 мес. - в Ia и Ib группе; 3 и 4 мес. – в IIa и IIb группы, соответственно (табл.2).

В группе больных ЮИА в стадии ремиссии (n=50) 25 получали метотрексат, 25 — этанерцепт. Медиана длительности терапии метотрексатом составила 12 мес. в обеих группах (табл. 2). На момент включения в исследование у всех пациентов Ia и Ib группы зарегистрирована ремиссия ЮИА по критериям С. Wallace. Ме длительности ремиссии у пациентов, получавших метотрексат, составила 6 (4;11) мес.; этанерцепт – 9 (6;12) мес.

В группе больных ЮИА в фазе обострения отмечался активный суставной синдром, который проявлялся утренней скованностью, наличием припухших и болезненных суставов, суставов с активным артритом, повышением показателя СОЭ. Достоверной разницы между показателями у пациентов IIa и IIb группы не выявлялось (табл.2).

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Показатель Me (25;75) (min; max)	Пациенты с ЮИА n=100				Контрольная группа n=25	p
	I группа ремиссия n=50		II группа обострение n=50			
	Ia MT n=25	Ib ЭТА n=25	IIa MT n=25	IIb ЭТА n=25		
Мальчики, % (абс.)	56 % (14)	32% (13)	10 (40%)	9 (36%)	11 (44%)	0,513
Девочки, % (абс.)	44% (11)	68% (17)	15 (60%)	16 (64%)	14 (56%)	
Возраст, годы	6 (4;7) (3;12)	6 (5;10) (2;15)	6 (4;9) (1;14)	6 (4;8) (2;11)	8 (4;10)	0,628

Примечание: MT – метотрексат ЭТА – этанерцепт

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений до проведения иммунизации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной.

Показатель Me (25;75) (min; max)	Пациенты с ЮИА, n=100				p
	I группа ремиссия n=50		II группа обострение n=50		
	Ia MT n=25	Ib ЭТА n=25	IIa MT n=25	IIb ЭТА n=25	
Олигоартикулярный ЮИА, % (абс.)	48 (12)	64 (16)	72 (18)	76 (19)	0,043
Полиартикулярный ЮИА, % (абс.)	52(13)	36 (9)	28 (7)	24 (6)	
Возраст дебюта болезни, годы	4 (3;6) (1;10)	5 (3;8) (1;14)	6 (4;9) (1;14)	6 (4;8) (2;11)	0,457
Длительность болезни, мес	14 (10;17) (6;36)	15 (12;18) (8;25)	3 (2;4) (2;7)	4 (3;5) (2;6)	0,001
Длительность ремиссии, мес	6 (4;11) (1;24)	9 (6;12) (1;17)	—	—	0,624
Длительность терапии, мес	11 (8;14) (6;30)	12 (8;15) (6;23)	—	—	0,734
Число болезненных суставов	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	2 (1;5) (1;7)	3 (1;4) (1;7)	0,751
Число припухших суставов	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	2 (1;5) (1-7)	3 (1;4) (1-7)	0,751
Число суставов с активным артритом	0 (0;0) —	0 (0;0) —	2 (1;5) (1-7)	3 (1;4) (1-7)	0,751
Число суставов с нарушением функции	0 (0;3) (0-3)	0 (0;2) (0-2)	3 (2;5) —	3 (2;4) —	0,418
Длительность утренней скованности, мин.	0 (0;0) —	0 (0;0) —	15 (10,30) (10-60)	20 (15;30) (10-90)	0,500
СОЭ, мм/ч (норма до 15 мм/ч)	4 (3;6) (2-15)	7 (4;10) (2-14)	16 (14;21) (10-32)	21 (17;27) (10-36)	0,001
СРБ высокочувствительный, мг/л (норма до 5 мг/л)	1 (1;2) (0,1;3)	0,13 (0,1;1,0)	3 (1;6)	3 (1,0;6,0)	0,001

Примечание: MT – метотрексат ЭТА – этанерцепт

Влияние длительной терапии иммунодепрессантом метотрексатом и растворимым рецептором к ФНО α этанерцептом на индекс заболеваемости, частоту инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, приверженность лечению у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Микробный пейзаж отделяемого из носоглотки у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 ПКВ

По данным микробиологического исследования отделяемого из носоглотки носительство патогенной флоры выявлено почти у половины пациентов с ЮИА (48%), из них у 54% и 42%, находящихся в фазе лекарственной ремиссии ЮИА и в фазе обострения, до инициации противоревматической терапии (табл. 3).

Наиболее часто из носоглотки высевались *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* (11%), реже другие микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* (гемолитический группы А), *Staphylococcus spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*. У 7% пациентов выявлялись микроорганизмы, относящиеся к оппортунистическим инфекциям: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus oralis*.

Достоверной разницы в частоте бактерионосительства у пациентов с ЮИА, получавших и не получавших противоревматические препараты выявлено не было.

Таблица 3. Спектр микроорганизмов, выделенных из носоглотки у пациентов с ЮИА без системных проявлений до вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной.

Микроорганизм	Пациенты с ЮИА n = 100 %(абс)	
	I группа ремиссия n=50	II группа обострение n=50
Нормальная микрофлора	46 % (23)	58 % (29)
Носительство флоры	54 % (27)	42 % (21)
Микробный состав выделенной флоры		
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 % (8)	12 % (6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12 % (6)	10 % (5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 % (3)	6 % (3)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (гемол. гр. А)	4 % (2)	2 % (1)
<i>Staphylococcus spp</i>	4 % (2)	2 % (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 % (2)	2 % (1)
<i>Candida albicans</i>	-	2 % (1)
Оппортунистические инфекции		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4 % (2)	4 % (2)
<i>Streptococcus viridans</i>	2 % (1)	2 % (1)
<i>Streptococcus oralis</i>	2 % (1)	-

Частота и структура хронических заболеваний ЛОР органов у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 ПКВ

Хроническая патология ЛОР органов была диагностирована более, чем у 1/3 (34/100) пациентов с ЮИА без системных проявлений, из них у 38% (19/50) и 30% (15/50) детей, получавших и не получавших противоревматические препараты, соответственно

(табл. 4). У 28/34 (82%) пациентов с хронической патологией ЛОР органов выявлялись хронический аденоидит и хронический тонзиллит. Реже диагностировались хронический фарингит и хронический рецидивирующий отит – у 6/34 (18%) пациентов, соответственно (табл. 4).

Таблица 4. Частота и структура хронической патологии ЛОР-органов у пациентов с ЮИА без системных проявлений до вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной.

Заболевание %, (абс)	Пациенты с ЮИА n=100		p
	Ремиссия ЮИА n=50	Обострение ЮИА n=50	
Хронический аденоидит	16% (8)	14% (7)	$\geq 0,05$
Хронический тонзиллит	14% (7)	12% (6)	$\geq 0,05$
Хронический фарингит	4% (2)	2% (1)	$\geq 0,05$
Хронический рецидивирующий отит	4% (2)	2% (1)	$\geq 0,05$
Всего:	38% (19)	30% (15)	$\geq 0,05$

Частота и структура острых инфекционных осложнений, и индекс заболеваемости у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 ПКВ

В течении 6 мес. до проведения вакцинации 13 ПКВ острые инфекционные события развивались у всех пациентов с ЮИА и детей контрольной группы. В структуре инфекционных событий во всех группах преобладали ОРИ, которые составили более 60%, реже развивался острый средний отит и обструктивный бронхит (15-20%). Пневмония наблюдалась только у пациентов с ЮИА (табл. 5).

Таблица 5. Частота и структура острых инфекционных осложнений у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 валентной пневмококковой конъюгированной вакциной.

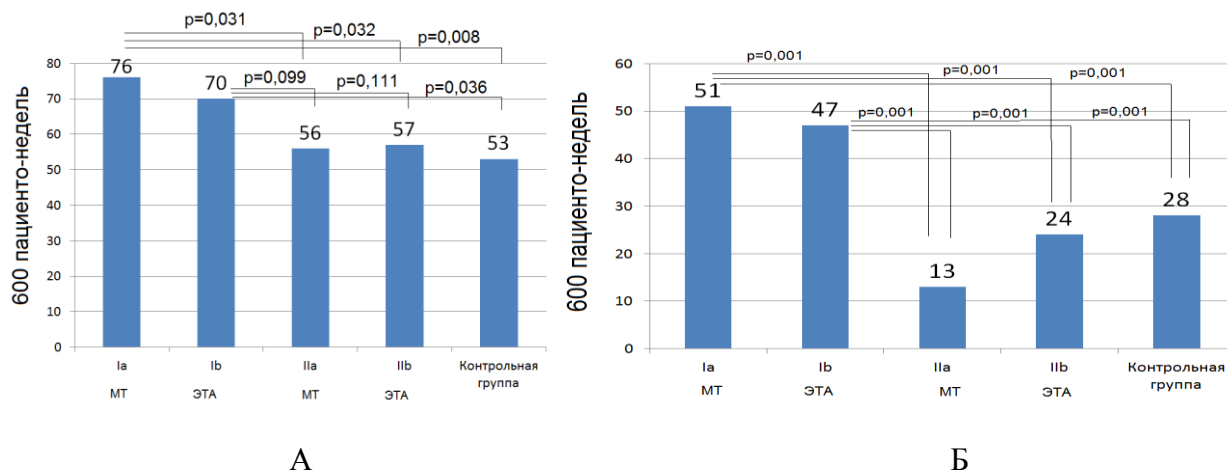
Показатель	Пациенты с ЮИА n=100				Контрольная группа n=25
	I группа ремиссия n=50		II группа обострение n=50		
	Ia MT n=25	Ib ЭТА n=25	IIa MT n=25	IIb ЭТА n=25	
ОРИ	63%	61%	65%	61%	65%
Острый средний отит	18%	20%	20%	15%	15%
Обструктивный бронхит	15%	15%	15%	20%	20%
Пневмония	4%	4%	—	4%	—

До вакцинации 13 ПКВ частота эпизодов острых инфекционных осложнений у детей с ЮИА, получавших метотрексат и этанерцепт, была достоверно выше, чем у пациентов, не лечившихся противоревматическими препаратами, и детей контрольной группы и составила 76 и 70/600 пациенто-недель; 56 и 57/600 ($p=0,001$) пациенто-недель у больных Ia и Ib; IIa и IIb группы, соответственно и 53/600 человеко-недель в группе контроля, $p=0,001$ (рис. 1)

Индекс заболеваемости до иммунизации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА, находившихся в фазе лекарственной ремиссии, также был достоверно выше, чем у больных, не получавших противоревматические препараты, и детей контрольной группы.

Он составил 0,126 и 0,116 у пациентов Ia и Ib группы, 0,093 и 0,095 - IIa и IIb группы, 0,092 у детей группы контроля.

Рисунок 1. Частота острых инфекционных осложнений (А) и назначения антибиотиков (Б) у пациентов с ЮИА без системных проявлений, зарегистрированных до иммунизации 13 ПКВ (600 пациенто-недель).



Антибиотики у больных ЮИА, находившихся в стадии ремиссии на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом также применялись достоверно чаще (51 и 47/600 пациенто-недель, соответственно; $p=0,001$), чем у пациентов с ЮИА, не лечившихся противоревматическими препаратами (13 и 24/600 пациенто-недель в IIa и IIb группе), и у детей контрольной группы (18/600 человеко-недель) (рис.1).

При возникновении инфекционного события метотрексат (Ia группа) и этанерцепт (Ib группа) отменялись с частотой 52 и 49/600 пациенто-недель, соответственно.

Эффективность 13 ПКВ у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Иммуногенная эффективность вакцинации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА без системных проявлений

До вакцинации 13ПКВ Me уровня специфических антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови у всех детей, включенных в исследование, достоверно не отличалась (табл. 6).

Через 4 нед. после иммунизации 13 ПКВ защитный уровень анти-SPP IgG был зарегистрирован у 84% и 92% пациентов Ia и Ib группы, у 88% и 96% – IIa и IIb группы, соответственно и у 96% детей группы контроля (табл. 6).

У больных ЮИА, находившихся в фазе ремиссии ЮИА на фоне лечения метотрексатом, уровень антител вырос в 2 раза, у остальных пациентов с ЮИА и у детей контрольной группы более чем в 3 раза. Уровень анти-SPP IgG в сыворотке крови после вакцинации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА, лечившихся и не лечившихся противоревматическими препаратами, достоверно не отличался от аналогичного показателя детей контрольной группы (табл. 6). Наименьший уровень защитных антипневмококковых антител зарегистрирован у детей, находившихся в ремиссии ЮИА на фоне лечения метотрексатом. Однако, статистическая значимость в разнице выявлена только с пациентами IIb группы (табл.6).

Таблица 6. Уровень сывороточных анти-SPP IgG в сыворотке крови у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и через 4 недели после иммунизации 13 ПКВ.

Показатель	Уровень сывороточных анти-SPP IgG, мг/л, Ме (25;75)				
	Пациенты с ЮИА, n=100				Контрольная группа (n=25)
	I группа ЮИА ремиссия n=50		II группа ЮИА обострение n=50		
	Ia MT n=25	Ib ЭТА n=25	IIa MT n=25	IIb ЭТА n=25	
Исходно	22,0 (14,1; 35,3)	20,1 (16,5;33,6)	15,9 (12,8; 45,5)	14,3 (7,0; 19,7)	19,9 (13,5; 27,6)
Через 4 нед	59,1 (45,5; 84,4)	86,2 (48,6;152,0)	70,4 (53,3; 148,0)	84,1# (65,0; 170,0)	71,5 (53,2; 185,0)
p	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001

Примечание: p - результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы)

- различие между 1 и 4 группой, p=0,022

MT – метотрексат ЭТА – этанерцепт

Анализ зависимости уровня вакцинального ответа от длительности лечения метотрексатом и этанерцептом у больных ЮИА без системных проявлений показал, что чем дольше дети получали иммунодепрессант метотрексат ($r = - 0,876$) или ингибитор ФНО α этанерцепт ($r = - 0,776$), тем хуже был вакцинальный ответ, который проявлялся более низким титром анти-SPP IgG-антител (рис. 2).

Существенное снижение уровня вакцинального ответа наблюдалось у пациентов с ЮИА, иммунизированных 13 ПКВ на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом длительностью более 8 мес. (рис. 2).

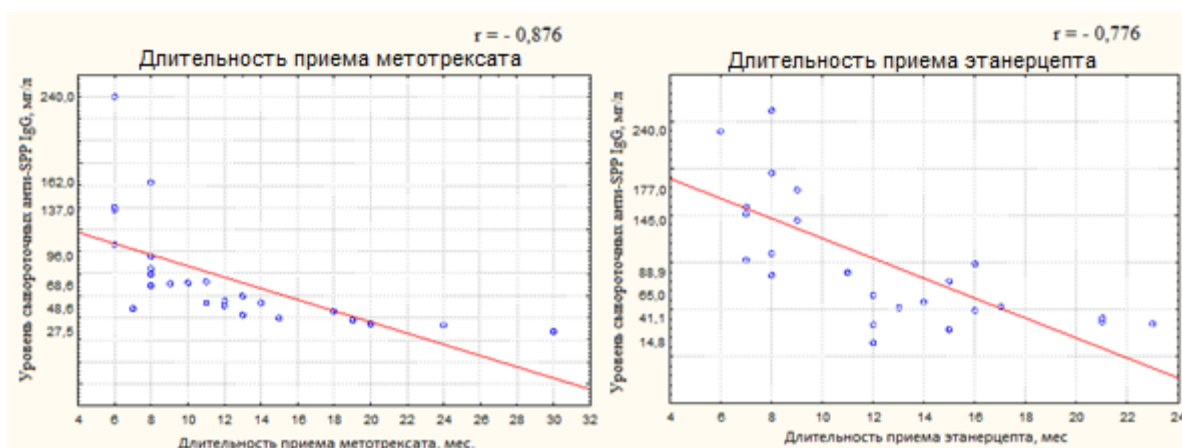


Рисунок 2. Корреляция между длительностью терапии метотрексатом/этанерцептом и уровнем сывороточных анти-SPP IgG-антител у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Влияние иммунизации 13 ПКВ на частоту инфекционных осложнений, индекс заболеваемости и частоту назначения антибактериальных препаратов у пациентов с ЮИА без системных проявлений

После иммунизации 13 ПКВ частота инфекционных осложнений, назначения, антибиотиков и коэффициент заболеваемости у всех пациентов с ЮИА достоверно снизились ($p=0,001$) и статистически значимо не отличались от показателей детей контрольной группы (рис.3, 4).

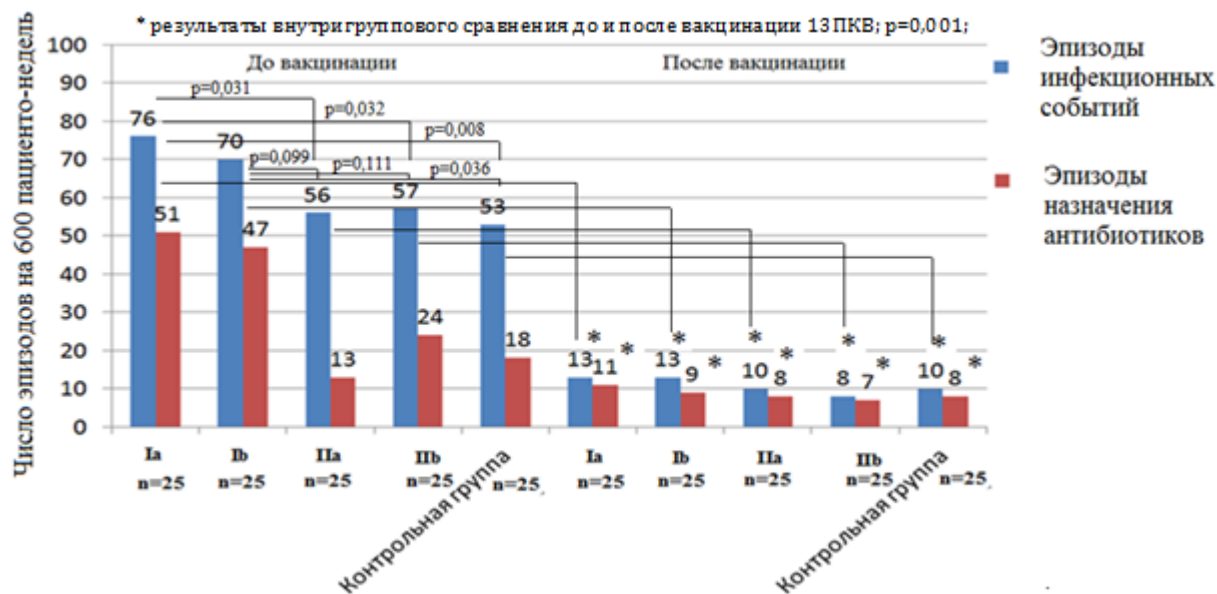


Рисунок 3. Частота инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, зарегистрированных в течение 6 месяцев до и после иммунизации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА без системных проявлений (600 пациенто-недель).

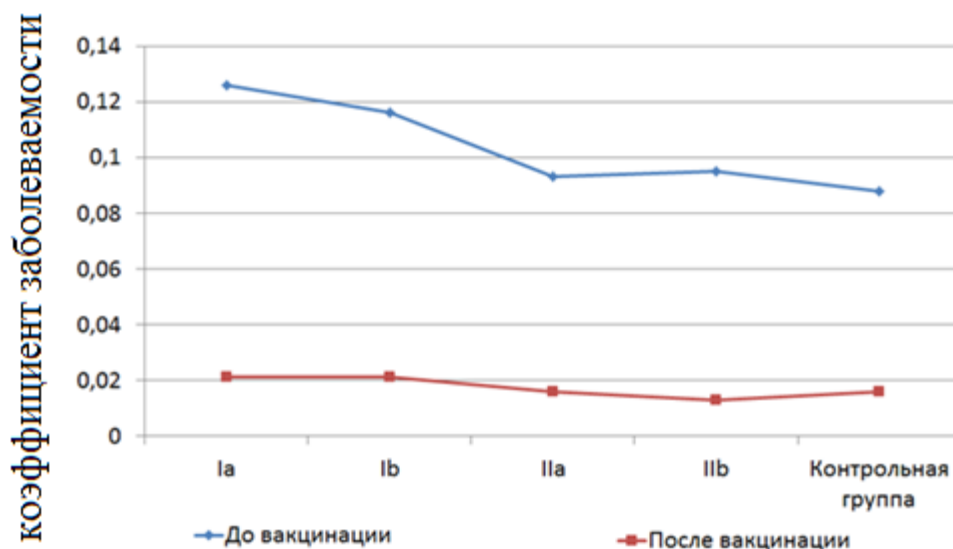


Рисунок 4. Коэффициент заболеваемости у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и через 6 месяцев после вакцинации 13 ПКВ.

В проведенном исследовании проводилось сравнение частоты инфекционных осложнений и назначения антибиотиков в течение 6 мес. до и после вакцинации у пациентов с ЮИА, иммунизированных на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом, и больных ЮИА, вакцинированных до назначения противоревматических препаратов.

У пациентов с ЮИА, вакцинированных 13 ПКВ до назначения метотрексата и этанерцепта, в течение последующих 6 мес. проведения иммуносупрессивной и биологической терапии достоверно реже развивались инфекционные осложнения и назначались антибактериальные препараты, чем у больных ЮИА, иммунизированных на фоне длительного лечения метотрексатом и этанерцептом (рис. 5). Частота инфекционных осложнений в Ia (МТ) и Ib (ЭТА) группе в течение 6 мес. наблюдения до вакцинации составила 76 и 70/600 пациенто-недель, во IIa (МТ) и IIb (ЭТА) группе в течение 6 мес. после вакцинации – 13 и 23/600 пациенто-недель, соответственно (n=25 в каждой группе).

Частота назначения антибиотиков в Ia (МТ) и Ib (ЭТА) группе в течение 6 мес. наблюдения до вакцинации составила 51 и 47/600 пациенто-недель, соответственно, во IIa (МТ) и IIb (ЭТА) группе в течение 6 мес. после вакцинации – 8 и 7/600 пациенто-недель, соответственно (рис. 5) (n=25 в каждой группе).

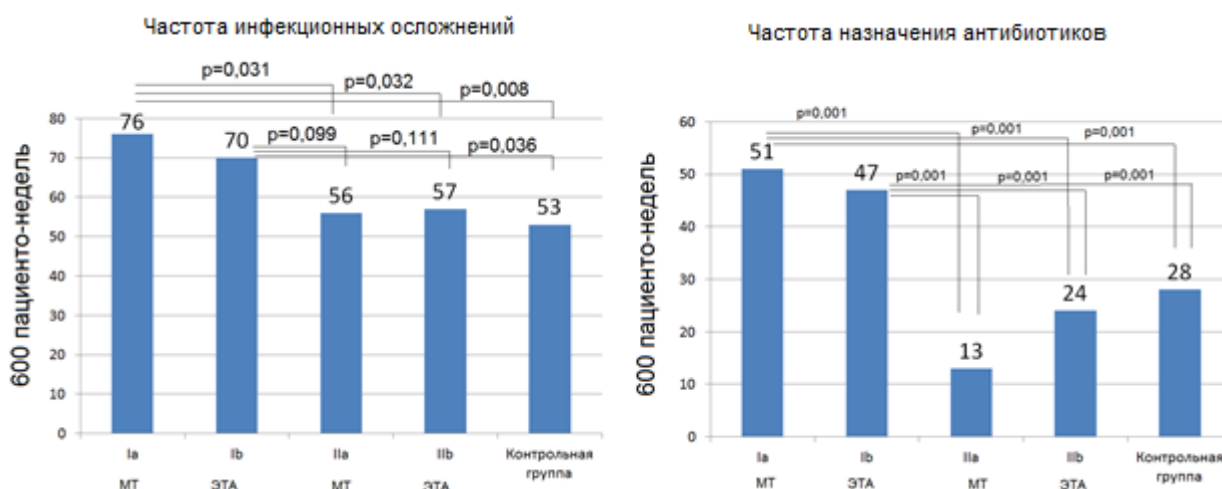


Рисунок 5. Частота инфекционных осложнений и назначения антибиотиков у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ на фоне и до инициации противоревматической терапии (600 пациенто-недель).

Влияние иммунизации 13 ПКВ на приверженность противоревматической терапии пациентов с ЮИА без системных проявлений

У пациентов Ia и Ib группы до вакцинации 13 ПКВ метотрексат и этанерцепт при возникновении инфекционного события отменялись с частотой 52 и 49/600 пациенто-недель, соответственно (рис. 6).

В течение 6 мес. после иммунизации 13 ПКВ приверженность пациентов с ЮИА противоревматической терапии значительно улучшилась, о чём свидетельствует достоверное уменьшение частоты эпизодов отмены метотрексата (52/600 и 12/600 пациенто-недель, $p=0,001$ до и после вакцинации, соответственно) и этанерцепта (49/600 и 10/600 пациенто-недель, $p=0,001$ до и после вакцинации, соответственно) (рис.6).

В исследовании проводился сравнительный анализ приверженности терапии у пациентов с ЮИА, иммунизированных 13 ПКВ на фоне длительного применения метотрексата и этанерцепта, и до инициации противоревматической терапии (рис.7).

Результаты анализа показали, что у пациентов с ЮИА, которым метотрексат и этанерцепт были назначены через 3 нед. после вакцинации 13 ПКВ (IIa и IIb группа), частота эпизодов отмены противоревматических препаратов в связи с инфекционными осложнениями в течении 6 мес. проспективного наблюдения была достоверно меньше, чем у детей Ia (МТ) и Ib (ЭТА) группы, которые были иммунизированы противопневмококковой вакциной на фоне длительного лечения иммунодепрессантом и

ингибитором ФНО α (срок наблюдения 6 мес.), и составила 8 и 52/600 пациенто-недель во IIa и Ia группе; 7 и 49/600 пациенто-недель во IIb и Ib группе, соответственно (рис.7).

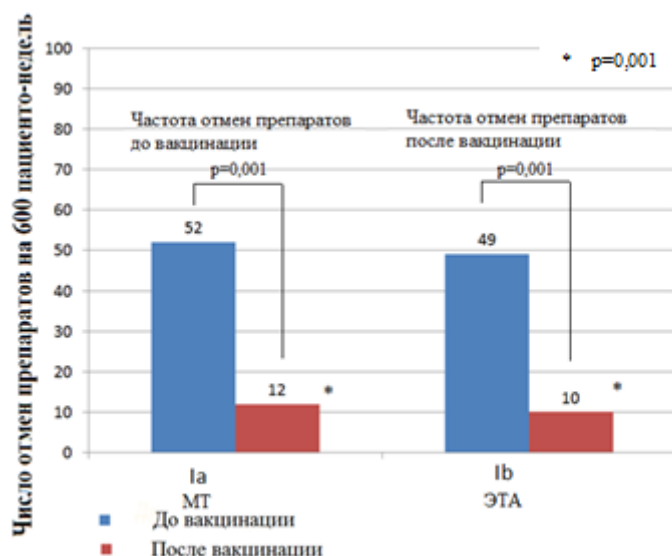


Рисунок 6. Частота отмены метотрексата/этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и после вакцинации 13 ПКВ.

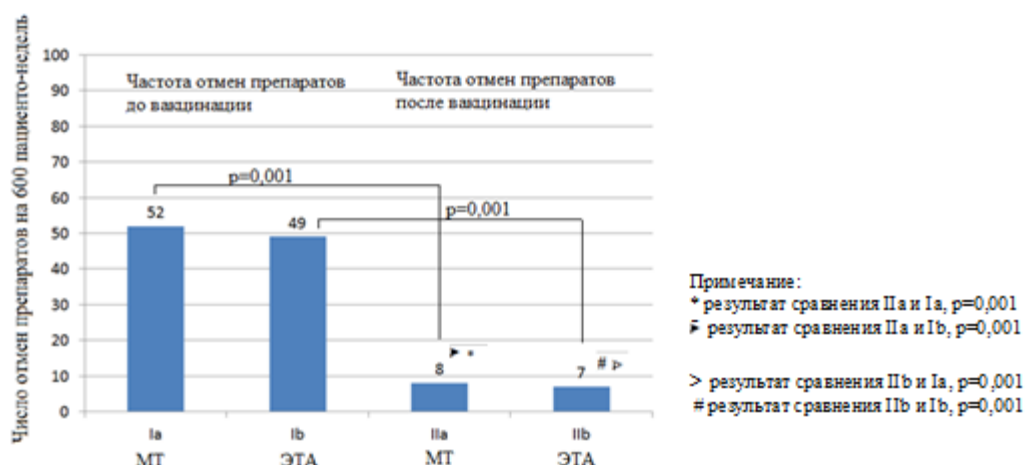


Рисунок 7. Частота отмены метотрексата и этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ на фоне и до инициации противоревматической терапии (600 пациенто-недель).

Безопасность вакцинации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮИА без системных проявлений после иммунизации 13 ПКВ.

До вакцинации 13 ПКВ у пациентов Ia и Ib группы была констатирована ремиссия ЮИА по критериям С. Wallace. Об этом свидетельствует отсутствие припухших, болезненных суставов, суставов с активным артритом, утренней скованности, нормальный показатель СОЭ (табл. 7).

У пациентов, находившихся в фазе обострения болезни (IIa и IIb группа), регистрировался активный суставной синдром, проявлявшийся наличием припухших, болезненных суставов, суставов с активным артритом. Активный суставной синдром сопровождался утренней скованностью и повышением показателя СОЭ (табл. 7).

Таблица 7. Показатели активности заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и через 4 недели после вакцинации 13 ПКВ.

Показатель Me (25;75) (min; max)	Пациенты с ЮИА n=100							
	I группа ЮИА ремиссия n=50				II группа ЮИА обострение n=50			
	Ia n=25 МТ		Ib n=25 ЭТА		IIa n=25 МТ		IIb n=25 ЭТА	
	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации
Число болезненных суставов	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	2 (1;5) (1;7)	1 (1;2) (1;3)	3 (1;4) (1;7)	1 (0;2) (1;4)
Число припухших суставов	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	2 (1;5) (1;7)	1 (1;2) (1;3)	3 (1;4) (1;7)	1 (0;2) (1;4)
Число суставов с активным артритом	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	2 (1;5) (1;7)	1 (1;2) (1;3)	3 (1;4) (1;7)	1 (0;2) (1;4)
Число суставов с нарушением функции	0 (0;3) (0;3)	0 (0;3) (0;3)	0 (0;2) (0;2)	0 (0;2) (0;2)	3 (2;5) (1;7)	1 (1;2) (1;3)	3 (2;4) (1;7)	1 (0;2) (1;4)
Длительность утренней скованности, мин.	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	0 (0;0) (0;0)	15 (10;30) (10;60)	15 (10,20)* (10,40)	20 (15;30) (10;90)	15 (15,30)▶ (10,45)
СОЭ, мм/ч (норма до 15 мм/ч)	4 (3;6) (2;15)	4 (2;6) (2;10)	7 (4;10) (2;14)	4 (3;6) (2;8)	16 (14;21) (10;32)	8 (4;12)# (4;20)	21 (17;27) (10;36)	12 (8;16)& (2;26)

Примечание: МТ – метотрексат, ЭТА - этанерцепт

* сравнение до- и после вакцинации p=0,002

& сравнение до- и после вакцинации p=0,001

сравнение до- и после вакцинации p=0,001

▶ сравнение до- и после вакцинации p=0,011

В течение 4-х нед. после иммунизации 13 ПКВ обострение/повышение активности ЮИА не наблюдалось ни у пациентов Ia и Ib группы, ни у больных IIa и IIb группы, о чём свидетельствует отсутствие отрицательной динамики клинических и лабораторных показателей активности заболевания: припухших, болезненных суставов, суставов с активным артритом, утренней скованности, показателя СОЭ (табл. 7).

Динамика предикторов обострения ЮИА без системных проявлений – высокочувствительного СРБ и белка S-100 после иммунизации 13 ПКВ.

Вакцинация 13 ПКВ также не влияла на предикторы обострения ЮИА – сывороточный уровень высокочувствительного СРБ и белка S-100 (табл. 8, 9).

До проведения вакцинации показатель сывороточной концентрации высокочувствительного СРБ у пациентов Ia и Ib группы (ремиссия ЮИА) был в пределах референсных значений. В IIa и IIb группе (обострение ЮИА) его медиана соответствовала нормальным значениям, однако была достоверно выше, чем у больных ЮИА в фазе ремиссии и у детей контрольной группы (табл. 8).

Уровень белка S-100 в сыворотке крови у 16 % и 20 % больных ЮИА в стадии обострения (IIa и IIb группа), соответственно, превышал нормальные значения, а медиана

показателя была достоверно ($p=0,023$) выше, чем в Ia и Ib группе и контрольной группе ($p=0,001$) (табл.9).

Через 4 нед. после вакцинации 13 ПКВ у пациентов Ia и Ib группы достоверного повышения уровня высокочувствительного СРБ в сыворотке крови не зарегистрировано. У пациентов, находившихся в стадии обострения заболевания, этот показатель снизился и значимо не отличался от показателя детей Ia и Ib группы и группы контроля (табл. 8).

Сывороточный уровень белка S-100 у пациентов Ia и Ib группы значимо не изменился, у больных IIa и IIb группы снизился и достоверно ($p=0,058$) не отличался от пациентов, находящихся в ремиссии заболевания, и детей контрольной группы (табл. 9).

Таблица 8. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови у детей с ЮИА без системных проявлений до и через 4 недели после иммунизации 13 ПКВ.

Показатель	Уровень высокочувствительного СРБ, мг/л, Ме (25;75)				
	Пациенты с ЮИА, n=100				Контрольная группа (n=25)
	I группа ЮИА ремиссия n=50		II группа ЮИА обострение n=50		
	Ia n=25 МТ	Ib n=25 ЭТА	IIa n=25 МТ	IIb n=25 ЭТА	
Исходно	1 (1;2)	0,13(0,1;1,0)	3(1;6)#Δ	3(1,0;6,0) &▶	2(1,0;2,0)
Через 4 нед	1 (0,11;2,0)	0,1 (0,1;1,0)	1 (0,1;2,0)*	1 (0,1;2,0)*	0,1(0,1;1,0)
Различие p* результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы)	p=0,451	p=0,543	p=0,001	p=0,001	p=0,352

Таблица 9. Уровень белка S-100 в сыворотке крови у детей с ЮИА без системных проявлений до и через 4 недели после иммунизации 13 ПКВ.

Показатель	Уровень белка S-100, Ме (25;75); мкг/мл				
	Пациенты с ЮИА, n=100				Контрольная группа n=25
	I группа ЮИА ремиссия n=50		II группа ЮИА обострение n=50		
	Ia n=25 МТ	Ib n=25 ЭТА	IIa n=25 МТ	IIb n=25 ЭТА	
Исходно	0,85 (0,41;2,78)	1,19 (0,39;3,51)	5,73σθ (3,21;8,96)	5,69μλ (4,72;8,90)	0,63®© (0,52;0,96)
Через 4 нед	0,59 (0,42;1,13)	0,78 (0,44;1,86)	1,30* (0,40;3,49)	0,62* (0,40;2,81)	0,42∞л (0,31;0,60)
p - результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы)	p=0,146	p=0,067	p=0,001	p=0,001	p=0,054

Примечание: МТ – метотрексат, ЭТА - этанерцепт

* - результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы) $p=0,001$

- результаты сравнения Ia и IIa группы $p=0,008$ & - результаты сравнения Ia и IIb группы $p=0,002$

Δ - результаты сравнения Ib и IIa группы $p=0,001$ ▶ - результаты сравнения Ib и IIb группы $p=0,001$

σ - результаты сравнения Ia и IIa группы, $p=0,001$ μ - результаты сравнения Ia и IIb группы, $p=0,001$

θ - результаты сравнения Ib и IIa группы, $p=0,023$ ® - результат сравнения IIb и контрольной группы до вакцинации,

$p=0,012$ ∞ - результат сравнения IIa и контрольной группы после вакцинации, $p=0,267$ λ- результаты сравнения Ib и

IIb группы, $p=0,031$ л - результат сравнения IIb и контрольной группы после вакцинации, $p=0,081$

Переносимость вакцинации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Частота, структура и тяжесть вакцинальных реакций у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ.

Поствакцинальный период протекал бессимптомно у 94 /125 (75,2%) детей, включенных в исследование, из них – у 77 (77%) пациентов с ЮИА и у 17 (68%) детей контрольной группы (табл. 10).

У 33 (26,4%) пациентов с ЮИА развивались поствакцинальные реакции, у 19,2 % – местные, у 7,2% системные (табл.10).

Местные реакции проявлялись отеком, болью и гиперемией в месте инъекции; системные – фебрильной или субфебрильной лихорадкой (табл.10).

Частота поствакцинальных реакций достоверно не зависела от фазы болезни, в которой пациент иммунизировался 13 ПКВ, проводимой противоревматической терапии и значимо не отличалась от показателей детей контрольной группы $p \geq 0,05$ (табл. 10).

Таблица 10. Частота и структура вакцинальных реакций у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ.

Показатель	Пациенты с ЮИА n=100				Контрольная группа n=25	Всего	p
	I группа ЮИА ремиссия n=50		II группа ЮИА обострение n=50				
	Ia n=25 МТ	Ib n=25 ЭТА	IIa n=25 МТ	IIb n=25 ЭТА			
Бессимптомное течение	80% (20)	72% (18)	76 % (19)	80% (20)	68 % (17)	75,2% (94)	0,324
Повышение температуры	4 % (1)	8 % (2)	12 % (3)	4 % (1)	8 % (2)	7,2 % (9)	0,433
Гиперемия	8 % (2)	16%(4)	0%	8 % (2)	8 % (2)	17,6% (22)	0,210
Болезненность	8 % (2)	12 % (3)	12 % (3)	8 % (2)	16%(4)	11,2% (14)	0,150

Примечание: МТ – метотрексат, ЭТА - этанерцепт

p – результаты внутригруппового сравнения

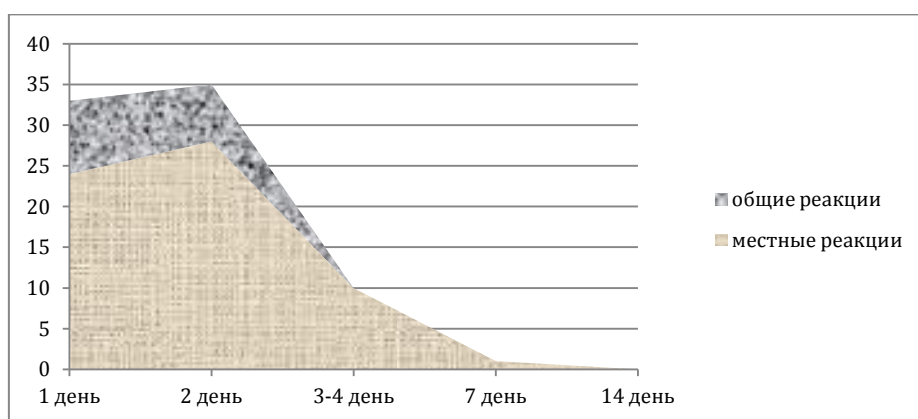


Рисунок 8. Течение поствакцинального периода (n=125)

Анализ времени возникновения и длительности местных и системных реакций на вакцинацию 13 ПКВ у пациентов с ЮИА без системных проявлений показал, что максимальная выраженность симптомов отмечалась в первые сутки после иммунизации, лихорадка купировалась в течение 2-3 суток (рис. 8). Нарастание местных реакций

наблюдалось ко 2-м суткам после иммунизации с последующим угасанием к 3–4 суткам (рис. 8). Серьезных нежелательных явлений в поствакцинальном периоде не наблюдалось.

Выводы.

1. Иммунизация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной высоко эффективна и безопасна у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Об этом свидетельствует достижение адекватного иммунологического ответа на вакцинацию более чем у 80% детей, значимое снижение индекса заболеваемости, частоты инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, повышение приверженности противоревматической терапии, отсутствие обострения основного заболевания и хорошая переносимость вакцины у всех пациентов с ЮИА.

2. Длительная терапия иммунодепрессантом метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом, растворимым рецептором к ФНО α этанерцептом сопровождается значимым повышением индекса заболеваемости, частоты развития острых инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, отменой противоревматических препаратов и снижением приверженности лечению у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

3. Вакцинация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной обеспечивает формирование оптимального иммунологического ответа у пациентов с ЮИА без системных проявлений вне зависимости от фазы заболевания и противоревматической терапии. Об этом свидетельствует достижение защитного уровня анти-SPP IgG-антител у 84% и 92% пациентов, иммунизированных в фазе ремиссии ЮИА на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом, соответственно; у 88% и 96% пациентов - в фазе обострения, до назначения противоревматических препаратов и у 96% детей контрольной группы.

4. Выраженность вакцинального ответа у пациентов в фазе лекарственной ремиссии ЮИА зависит от длительности противоревматической терапии: чем дольше дети лечатся метотрексатом ($r = - 0,876$) и этанерцептом ($r = - 0,776$), тем ниже сывороточный уровень анти-SPP IgG-антител через 4 недели после вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной. Снижение уровня иммунологического ответа наблюдается при применении противоревматических препаратов более 8 месяцев.

5. Иммунизация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной пациентов с ЮИА без системных проявлений обеспечивает достоверное снижение индекса заболеваемости, частоты инфекционных осложнений и назначения антибиотиков в условиях проведения иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии, а также повышение приверженности лечению, что проявляется значимым снижением частоты отмены метотрексата и этанерцепта.

6. Вакцинация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной пациентов с ЮИА без системных проявлений безопасна вне зависимости от фазы заболевания и применения противоревматических препаратов. Об этом свидетельствует отсутствие достоверного нарастания клинических и лабораторных показателей активности, а также предикторов обострения заболевания (сывороточного уровня высокочувствительного СРБ и белка S-100) у больных, иммунизированных как в стадии лекарственной ремиссии, так и в активной фазе болезни до инициации противоревматической терапии.

7. Иммунизация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной хорошо переносится пациентами с ЮИА без системных проявлений. Поствакцинальный период протекает бессимптомно более чем у двух третей детей; местные вакцинальные реакции развиваются у 19%, системные – у 7% больных, проявляются болезненностью, гиперемией, отеком в месте инъекции; фебрильной и субфебрильной лихорадкой,

соответственно, вакцинальные реакции не тяжелые, их частота достоверно не отличается от показателя у детей контрольной группы.

8. Вакцинацию 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной пациентов с ЮИА без системных проявлений наиболее целесообразно проводить до назначения иммунодепрессанта метотрексата или генно-инженерного биологического препарата, ингибитора ФНО α этанерцепта. Об этом свидетельствует достоверно более низкая частота инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, значимо более высокая приверженность противоревматической терапии у детей, вакцинированных до начала лечения метотрексатом или этанерцептом, чем у пациентов с ЮИА, иммунизированных 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в условиях терапии противоревматическими препаратами.

Практические рекомендации.

1. У всех детей с ЮИА без системных проявлений в условиях проведения противоревматической терапии и до ее инициации рекомендовано проведение анализа вакцинального анамнеза, частоты и характера острых респираторных заболеваний и болезней ЛОР органов.

2. Всем пациентам с ЮИА без системных проявлений в условиях проведения и до инициации противоревматической терапии показаны бактериологическое исследование отделяемого из носоглотки, консультация врача-оториноларинголога для выявления хронической патологии ЛОР органов и при необходимости ее санация.

3. Вакцинация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной с целью предотвращения развития острых инфекционных осложнений рекомендована всем детям с ЮИА без системных проявлений, в фазе ремиссии/обострения, получающих метотрексат или этанерцепт, а также всем детям с ЮИА в фазе обострения до инициации терапии метотрексатом или этанерцептом.

4. У пациентов с ЮИА, находящихся в обострении заболевания, целесообразно проведение вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной за 3 недели до назначения противоревматических препаратов в целях обеспечения адекватного иммунологического ответа.

5. С целью контроля безопасности вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной через 4 нед. после вакцинации необходимо проведение мониторинга клинических и лабораторных показателей активности заболевания (число припухших, болезненных суставов, суставов с ограничением движений, число суставов с активным артритом, длительность утренней скованности, показатель СОЭ и сывороточного уровня СРБ).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Солошенко М.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Ломакина О.Л., Кащенко Е.М., Карасёва А.В. Вакцинация пациентов с ювенильным идиопатическим артритом против пневмококка: обзор международного опыта // Вопросы современной педиатрии - 2017. –т.16.-№1. с. 24-28.
2. Алексеева Е.И., Солошенко М.А., Дворяковская Т.М., Ломакина О.Л., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карасёва А.В. Эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом: предварительные результаты проспективного открытого исследования // Вопросы современной педиатрии - 2017. –т.16.-№2. с. 142-147.
3. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Солошенко М.А., Мамутова А.В., Маянский Н.А., Ткаченко Н.Е., Зубкова И.В., Калюжная Т.А., Шахтагинская Ф.Ч., Гайворонская А.Г., Броева М.И., Федосеенко М.В. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным

идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования // Вопросы современной педиатрии - 2017. –т.16.-№6. с. 493-501.

4. Солошенко М.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Маянский Н.А., Ткаченко Н.Е., Зубкова И.В., Новикова Д.А., Калюжная Т.А., Шахтагинская Ф.Ч., Гайворонская А.Г., Броева М.И., Федосеенко М.В. Опыт вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной пациентки с ювенильным идиопатическим артритом с частыми респираторными инфекциями на фоне терапии метотрексатом // Педиатрическая фармакология - 2017. –т.14.-№4. с. 287-293.

5. Soloshenko M.A., Alexeeva E.I., Dvorjakovskaja T.M., Valieva S.I., Denisova R.V., Lomakina O.L., Isaeva K.B., Kashchenko E.V., Karaseva A.V. The tolerability of vaccination against pneumococcus in children with juvenile idiopathic arthritis // 2017 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego 2017)

6. Soloshenko M.A., Alexeeva E.I., Dvorjakovskaja T.M., Valieva S.I., Denisova R.V., Lomakina O.L., Isaeva K.B., Kashchenko E.V., Karaseva A.V. Analysis of the Effectiveness of Immunization with Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis // 2017 EULAR (Madrid 2017)

7. Soloshenko M.A., Alexeeva E.I., Dvorjakovskaja T.M., Valieva S.I., Denisova R.V., Lomakina O.L., Isaeva K.B., Mamutova A.V., Mayanskiy N.A., Tkachenko N.E., Zubkova I.V., Kaljuzhnaja T.A., Shahtahtinskaja F.C., Gajvoronskaja A.G., Broeva M.K., Fedoseenko M.V. PCV13 vaccination effect on the incidence of respiratory tract infections in children with juvenile idiopathic arthritis // ESPID 2018 (Malmo 2018).

8. M. Soloshenko, E. Alexeeva, T. Dvoryakovskaya, R. Denisova, K. Isaeva, A. Mamutova, N. Mayansky, N. Tkachenko, I. Zubkova, T. Kaluzhnaya, A. Gayvoronskaya, M. Broeva, M. Fedoseenko Results of immunization with a pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations // PRoS 2018 (Lisbon 2018).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЮИА - ювенильный идиопатический артрит

ОРИ – острое респираторное заболевание

13 ПКВ – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

РФ – Российская Федерация

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФНО α – фактор некроза опухолей альфа

МТ – метотрексат

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)

ЭТА – этанерцепт

ИЛ – интерлейкин

ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России - Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации