

Ванькова Дарья Дмитриевна

**Эффективность и безопасность пневмококковой полисахаридной
конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у
пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом**

14.01.08 — Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2021

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Алексеева Екатерина Иосифовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно – исследовательским отделом
вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ «Детский научно – клинический
центр инфекционных болезней ФМБА России»

Харит Сусанна Михайловна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом клинической иммунологии,
заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»

Минздрава России

Щербина Анна Юрьевна

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

Защита состоится « » _____ 2022 года в « » часов на заседании
диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
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, д.2, стр. 1 и на сайте
<http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) – наиболее тяжелая форма ЮИА, которая характеризуется быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаба) и моноклональных антител к ИЛ-1 β (канакинумаба) обеспечило развитие ремиссии сЮИА более чем у 50% пациентов и изменило прогноз этого тяжелого заболевания (Machado S.H. и соавт., Grevich S. и соавт., 2017, Roszkiewicz J. и соавт., 2018). Однако наряду с высокой эффективностью длительное лечение ГИБП ассоциировано с высоким риском развития инфекционных осложнений (Grevich S. и соавт., 2017, Roszkiewicz J. и соавт., 2018), в том числе вызванных *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) (Pinheiro F.A. и соавт., 2015, Rakoczi E. и соавт., 2017).

Наиболее эффективным методом профилактики пневмококковой инфекции является вакцинация, однако несмотря на это охват вакцинацией иммунокомпрометированных пациентов, в том числе с ревматическими болезнями, в настоящее время остается крайне низким (Subesinghe S., Rutherford A.I., Ibrahim F. и соавт., 2016).

У пациентов с сЮИА оценивалась иммуногенная эффективность 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ7) и 23-валентной полисахаридной вакцины (ППВ23) (Farmaki E. и соавт., 2010 г, Aikawa N.E. и соавт., 2014).

Эффективность, безопасность и влияние на активность основного заболевания вакцинации 13-валентной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной вакцины (ПКВ13) у «биологически наивных» пациентов в активной стадии болезни и у пациентов в стадии ремиссии в условиях лечения ГИБП изучались лишь при ЮИА без системных проявлений (Алексеева Е. И и соавт., 2017). У пациентов с сЮИА такие исследования не проводились.

Учитывая, что инфекции являются наиболее частым триггером обострения сЮИА и развития его потенциально смертельного осложнения гемофагоцитарного синдрома (ГФС) (Brasaglia C. и соавт., 2017), профилактика инфекционных осложнений является одной из приоритетных задач ведения пациентов с сЮИА (Rakoczi E. и соавт., 2017).

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 (Campbell L., 2011, Yun H., 2016).

В 2011 году Европейской лигой против ревматизма (EULAR) были опубликованы первые рекомендации по вакцинации пациентов, страдающих ревматическими болезнями (van Assen S. и соавт., 2011). Важно отметить, что EULAR рекомендует вакцинацию против пневмококка, как безопасную, даже на фоне генно-инженерной биологической терапии. При изучении научной литературы, посвященной проблеме иммунизации против пневмококка пациентов с сЮИА, было найдено небольшое число исследований в этой области в детском возрасте (Subesinghe S., Rutherford A.I., Ibrahim F. 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 сЮИА против пневмококка.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у биологически «наивных» пациентов с активным системным ювенильным идиопатическим артритом и в условиях лечения генно – инженерными биологическими препаратами: моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и ИЛ-1 β (канакинумабом) в стадии обострения и ремиссии.

Задачи исследования

1) Проанализировать преморбидный фон у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (микробный состав носоглотки, частоту и структуру хронических заболеваний ЛОР органов и острых инфекционных осложнений, частоту и длительность применения антибиотиков) и его влияние на приверженность терапии блокатором рецептора ИЛ-6 (тоцилизумабом) и ИЛ-1 β (канакинумабом).

2) Оценить иммуногенную и клиническую эффективность иммунизации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у пациентов с активным сЮИА до назначения тоцилизумаба/канакинумаба и в стадии ремиссии/обострения в условиях применения генно – инженерных биологических препаратов.

3) Провести анализ влияния иммунизации ПКВ13 на лабораторные предикторы обострения (высокочувствительный СРБ, белок S-100), клинические и лабораторные показатели активности сЮИА и приверженность пациентов биологической терапии.

4) Оценить переносимость иммунизации ПКВ13 у биологически «наивных» пациентов с сЮИА и в условиях применения тоцилизумаба/канакинумаба.

5) Разработать алгоритм профилактики пневмококковой инфекции пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

Научная новизна

Впервые проведено исследование эффективности и безопасности иммунизации ПКВ13 у «биологически наивных» пациентов с активным сЮИА и в условиях лечения моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и ИЛ-1 β (канакинумабом) в стадии обострения/ремиссии.

Доказана эффективность и безопасность ПКВ13 у пациентов с сЮИА вне зависимости от фазы заболевания и применения ГИБП. Об этом свидетельствует ее высокая иммуногенность, значимое снижение частоты инфекционных осложнений с поражением респираторного тракта и ЛОР органов, частоты назначения и длительности применения антибиотиков в условиях лечения ГИБП, повышение приверженности противоревматической терапии, отсутствие обострения основного заболевания и хорошая переносимость вакцины у 96% пациентов с сЮИА.

Установлено, что неблагоприятный преморбидный фон, выявленный у всех пациентов с сЮИА, негативно влияет на приверженность терапии ГИБП. Хронические заболевания ЛОР органов – у 40%, контаминация носоглотки патогенной микрофлорой – у 1/5, ОРИ с поражением респираторного тракта и ЛОР органов в течение 6 мес. до вакцинации – у 100%, в том числе осложненные – у 50%, применение антибиотиков – у 70% пациентов длительностью более 2-х недель на 1 пациенто-год сопровождалось отменой ГИБП у 94% и 76% пациентов в ремиссии и обострении заболевания длительностью более 4-х и 3-х недель на один пациенто-год, соответственно.

Доказано, что вакцинация ПКВ13 обеспечивает формирование оптимального иммуногенного ответа у пациентов с сЮИА вне зависимости от фазы заболевания: через 4 нед. после вакцинации минимально значимый защитный уровень анти-SPP IgG и его двукратное увеличение зарегистрированы у 92% и 60% пациентов, иммунизированных в стадии ремиссии, и у 88% и 72% пациентов – в стадии активного заболевания.

Выявлено, что оптимальный иммуногенный ответ на иммунизацию ПКВ13 у пациентов с сЮИА не зависит от вида биологической терапии: применение моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаба) и ИЛ-1 β (канакинумаба) не повлияло на иммуногенность ПКВ13, а кратность повышения концентрации анти-SPP IgG на фоне вакцинации значимо не отличалась у биологически «наивных» пациентов и пациентов, иммунизированных на фоне лечения ГИБП.

Доказано, что иммунизация ПКВ13 обладает высокой клинической эффективностью и обеспечивает значимое повышение приверженности лечению у пациентов с сЮИА. О чем свидетельствует уменьшение частоты отмены тоцилизумаба/канакинумаба за счет снижения

частоты острых респираторных инфекций (ОРИ), в том числе осложненных, частоты назначения антибиотиков и длительности их применения в условиях лечения ГИБП.

Установлено, что иммунизация ПКВ13 пациентов с сЮИА безопасна и не сопровождается достоверным повышением лабораторных предикторов обострения (сывороточного уровня высокочувствительного СРБ и белка S-100), лабораторных и клинических показателей активности заболевания у 96% пациентов, иммунизированных в стадии лекарственной ремиссии, и у всех детей, вакцинированных в стадии обострения.

Выявлено, что повышение уровня СРБ и ферритина сыворотки крови, показателя СОЭ, числа лейкоцитов, тромбоцитов крови выше верхней границы и/или снижение уровня гемоглобина ниже нижней границы референсного интервала через 4 нед после вакцинации ПКВ13 наблюдалось у каждого третьего пациента с сЮИА. Однако эти изменения не сопровождались клиническими признаками обострения ювенильного артрита и были статистически незначимыми для регистрации повышения активности заболевания.

Установлено, что иммунизация ПКВ13 хорошо переносится пациентами с сЮИА. Нежелательные явления (местные и общие) после вакцинации зафиксированы у каждого третьего пациента, однако в большинстве случаев они были легкими, проявлялись отеком и/или болезненностью в месте инъекции, субфебрильной лихорадкой в течение 3 сут после вакцинации и купировались без лекарственной терапии у всех пациентов.

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 ПКВ13 и его влияния на течение иммуноагрессивного заболевания на примере системного ювенильного идиопатического артрита.

Полученные результаты имеют также существенную практическую значимость. У всех пациентов с сЮИА выявлен неблагоприятный преморбидный фон: у 40% диагностировали хронические заболевания ЛОР органов, у каждого пятого при микробиологическом исследовании носоглоточной слизи высевалась патогенная микрофлора, у всех детей отмечались частые ОРИ, у 50% – осложненные. Это является основанием для проведения вакцинации пациентов с сЮИА, а высокая эффективность и безопасность ПКВ13 позволяет обосновано преодолеть предубежденность врачей - детских ревматологов и родителей против иммунизации неживыми вакцинами пациентов с ювенильным артритом.

Принимая во внимание единственный случай обострения заболевания с развитием ГФС в нашем исследовании после вакцинации ПКВ13 – на фоне течения пансинусита, перед иммунизацией детей, страдающих сЮИА, для минимизации рисков обострения заболевания

рекомендован тщательный поиск очагов хронической инфекции (осмотр оториноларинголога, компьютерная томография придаточных пазух носа и легких) и их санация перед вакцинацией.

Разработан алгоритм профилактики пневмококковой инфекции ПКВ13 у пациентов с сЮИА.

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 сЮИА. Особое внимание уделялось вопросам тактических подходов и срокам вакцинации. Методом исследования явился метод натурального наблюдения. Опытная группа представлена 78 пациентами. При этом использовались методики описания и учета клинических и лабораторно определяемых изменений.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Неблагоприятный преморбидный фон: хронические заболевания ЛОР органов, контаминация носоглотки патогенной микрофлорой, частые ОРИ с поражением респираторного тракта и ЛОР органов, в том числе осложненные, у биологически «наивных» пациентов и в условиях биологической терапии сопровождаются длительным применением антибиотиков, отменой ГИБП и снижением приверженности лечению у пациентов с системным ЮИА.

2. Вакцинация ПКВ13 обладает высокой иммуногенной и клинической эффективностью: обеспечивает развитие адекватного равнозначного иммуногенного ответа у биологически «наивных» пациентов с сЮИА, вакцинированных в активной стадии болезни, и у пациентов, иммунизированных в стадии обострения/ ремиссии заболевания на фоне лечения моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и ИЛ-1 β (канакинумабом); значимое снижение частоты инфекционных осложнений, применения антибактериальных препаратов в условиях биологической терапии, отмены ГИБП и повышение приверженности лечению пациентов с системным ЮИА.

3. Вакцинация ПКВ13 пациентов с сЮИА безопасна, хорошо переносится, не сопровождается развитием тяжелых вакцинальных реакций, достоверным повышением лабораторных предикторов обострения (сывороточного уровня высокочувствительного СРБ и белка S-100), клинических и лабораторных показателей активности заболевания. Повышение лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, ферритин, число лейкоцитов и тромбоцитов крови) выше верхней границы и/или снижение уровня гемоглобина ниже нижней границы референсного интервала не сопровождается клиническими признаками обострения ювенильного артрита и является статистически незначимым для регистрации повышения активности заболевания.

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 Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет 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 сЮИА, 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, системными заболеваниями соединительной ткани и у детей с ЮИА, 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 XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 15-17 февраля 2019 года, г. Москва, Всероссийской научно – практической конференции с международным участием Медицинская весна, 2020 г, на постерных сессиях EULAR e- Congress 2020, тезисы с результатами работы были опубликованы на EULAR e-Congress 2020.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, а также индексируются в международной реферативной базе данных и системе цитирования (Scopus).

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 изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен 116 источниками, из которых 99 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 22 таблиц и 14 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методы исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

Для участия в исследовании приглашали больных сЮИА, госпитализированных в период с октября 2017 по декабрь 2019 г. в специализированное ревматологическое отделение ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ (Москва). Лабораторные исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ (Москва).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей Минздрава России в октябре 2017 г. (протокол №15). Перед началом исследования родители всех детей и дети в возрасте ≥ 14 лет подтверждали свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Критерии включения в исследование

В исследование включали пациентов в возрасте до 18 лет с сЮИА в стадии ремиссии или активного заболевания, вакцинированных ПКВ13.

Критерии невключения

1. Непереносимость компонентов вакцины в анамнезе.
2. Печеночная и/или почечная недостаточность.
3. Пневмококковая вакцинация в течение 3 лет до включения в исследование.
4. Признаки текущей острой инфекции ЛОР-органов и/или респираторного тракта.

Описание критериев соответствия

Диагноз сЮИА устанавливали по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), ремиссию сЮИА – в соответствии с критериями С. Wallace: отсутствие у

пациента суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии, лимфаденопатии, активности болезни по общей оценке врача с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), при длительности утренней скованности ≤ 15 мин и нормальных значениях скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). На фоне лекарственной терапии ремиссию устанавливали, если больной соответствовал всем перечисленным выше критериям в течение 6 мес. подряд. Стадию активного заболевания фиксировали при наличии суставного синдрома, длительности утренней скованности > 15 мин, системных проявлений и лабораторных признаков активности болезни (повышение СОЭ, концентрации СРБ, ферритина сыворотки крови, увеличение числа лейкоцитов крови). Все пациенты были консультированы врачом иммунологом и врачом оториноларингологом.

Вакцинация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной (капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка — 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F) вакциной (Превенар 13, «Петровакс Фарм», Россия) проводилась однократно, в дозе 0,5 мл, подкожно, на фоне терапии основного заболевания, включавшей тоцилизумаб или канакинумаб (через 2 недели после последнего введения препарата), либо за 3 нед до назначения ГИБП впервые (у пациентов в стадии активного заболевания). Хранение вакцины осуществлялось в отделении вакцинопрофилактики НМИЦ здоровья детей (Москва) в соответствии с СП 3.3.2.3331-16 «Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов». Вакцинация проводилась на безвозмездной основе.

Пробоподготовка

Взятие образца крови у участников исследования для иммуноферментного анализа (ИФА) проводили в день вакцинации и через 4 нед. после ее проведения. Кровь в объеме 5 мл брали из вены, помещали в пробирки с ЭДТА и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин. в вертикальном положении. Затем пробирки центрифугировали при 2000 об/мин 10 мин. Образцы сывороток помещали в пробирки типа Эппендорф (Deltalab S.L., Испания) и замораживали при температуре -80 °С (ULT Freezer, Haier, Китай) для последующего хранения. Перед проведением ИФА образцы сывороток размораживали при комнатной температуре, перемешивали несколько секунд на встряхивателе типа “Vortex” и центрифугировали при 2000 об/мин 10 мин.

Иммуноферментный анализ (ИФА)

Определение концентрации антител к капсульному полисахариду пневмококка (анти-SPP IgG).

Уровень анти-SPP IgG определяли при помощи набора EIA PCP IgG (TestLine Clinical Diagnostics, Чехия). Нижний порог чувствительности набора (согласно инструкции

производителя) составляет 2 Ед/мл (при результате ниже порога чувствительности указывали половину значения порога), коэффициенты вариации (согласно инструкции производителя) – 3,8% (вариабельность результатов теста внутри одной серии) и 8,1% (вариабельность результатов теста разных серий). Фиксацию результатов ИФА (интенсивность окрашивания в реакционных ячейках) осуществляли с помощью планшетного ридера Infinite 200M (Tecan, Австрия) при 450 нм. Определяли суммарный уровень анти-SPP IgG к серотипам 1–5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.

Минимальной защитной концентрацией анти-SPP IgG у пациентов с сЮИА считали значения ≥ 7 Ед/мл (условно защитная концентрация для здоровых лиц, согласно инструкции производителя теста, составляет 1 Ед/мл = 1 мг/л). Вакцинацию считали эффективной при обнаружении в сыворотке крови пациентов с сЮИА (раздельно у пациентов в фазе ремиссии и активного заболевания) минимальной защитной концентрации или увеличении ≥ 2 раз (от исходной) концентрации антител к капсульному полисахариду пневмококка (анти-SPP IgG) через 4 нед. после вакцинации ПКВ13.

Определение С-реактивного белка высокочувствительным методом

Количественное определение СРБ высокочувствительным методом в сыворотке крови (вчСРБ) проводили с помощью набора реагентов hsCRP ELISA (Biomerica, Германия) для твердофазного непрямого ИФА.

Минимально определяемая концентрация вчСРБ (согласно инструкции производителя) соответствовала уровню 0,1 мг/л (значение на два стандартных отклонения ниже среднего значения), максимально определяемая концентрация – 10 мг/л. Согласно инструкции производителя верхняя граница референсного интервала равна 8,2 мг/л.

Определение концентрации белка S100 (кальпротектина)

Количественное определение белка S-100 в сыворотках проводили с помощью набора реагентов MRP8/14 S100A8/A9 Calprotectin (BÜHLMANN, Швейцария) для «сэндвич» ИФА. Максимально определяемая концентрация кальпротектина составила 24 мкг/мл. При результате выше максимально определяемой концентрации указывали пороговое значение (24 мкг/мл). Согласно инструкции производителя верхняя граница референсного интервала (значение 95% доверительного интервала, ДИ) равна 2,9 мкг/мл.

Статистическая обработка результатов

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS, v. 15.0 (SPSS Inc., США). Описание количественных показателей произведено с указанием

медианы (25-й; 75-й процентиля) или, при описании концентрации анти-SPP IgG, с указанием среднего геометрического значения и стандартного отклонения. Разницу и отношение показателей связанных выборок описывали с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ). Изменение количественных показателей в клинических группах (больные сЮИА в фазе ремиссии или активного заболевания до-после вакцинации) анализировали с применением t-критерия Стьюдента для связанных выборок (сравнивали распределение логарифмированных значений концентрации анти-SPP IgG), качественных показателей — с использованием критерия Мак-Нимара. Сравнение подгрупп (больные сЮИА в фазе активного заболевания, получавшие и не получавшие ГИБП) по количественным показателям выполнено при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Levene при неравенстве дисперсий, по качественным показателям — с использованием точного критерия Фишера. Все приводимые p-значения основаны на двусторонних тестах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование

В исследование включили 53 пациента в стадии лекарственной ремиссии сЮИА (I группа) и 25 (II группа) — в стадии активной болезни, из них 17 (IIa группа) получали ГИБП, 8 (IIb группа) ГИБП не получали («биологически наивные»). По демографическим характеристикам пациенты обеих групп достоверно не отличались (табл.1).

Таблица 1. Характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Показатели	Пациенты с сЮИА (n = 78)	
	сЮИА Ремиссия (n = 53)	сЮИА Активный (n = 25)
Пол (женский), абс. (%)	27 (51)	16 (64)
Возраст, годы	13,3 (8,3; 15,0)	10,8 (6,3; 14,9)
Возраст дебюта сЮИА, годы	4,0 (1,9; 8,6)	5,3 (2,3; 8,9)
Длительность заболевания, мес.	65 (27; 108)	23 (8; 64)
Длительность ремиссии, мес.	27 (6; 53)	—
Терапия до вакцинации, абс. (%)		
ГКС перорально	20 (38)	10 (40)
ГКС внутривенно	36 (68)	15 (60)
ГКС в/с введение метотрексат	10 (19)	6 (24)
циклоsporин	34 (64)	15 (60)
	25 (47)	8 (32)
Терапия на момент вакцинации, абс. (%)		
метотрексат	15 (28)	8 (32)
циклоsporин	6 (11)	6 (24)
ГКС, per os	7 (13)	8 (32)
тоцилизумаб	43 (81)	18 (72)
канакинумаб	10 (19)	7 (28)

В группе пациентов с сЮИА в фазе активного заболевания отмечались системные проявления болезни, активный артрит, функциональная недостаточность разной степени выраженности, плохое самочувствие пациентов (по ВАШ – по мнению родителей/пациентов), высокая активность болезни (по ВАШ – по мнению врача), повышение лабораторных показателей активности (табл.2).

Таблица 2. Клинические и лабораторные показатели активности заболевания у пациентов с сЮИА на момент включения в исследование (n = 78)

Параметр	Пациенты с сЮИА (n = 78)			P rem/act
	Группа I сЮИА Ремиссия (n = 53)	Группа II сЮИА Активный (n = 25), p > 0,05		
		Па (n = 17)	Пб (n = 8)	
Системные проявления	0 [0 %]	8 [47,0 %]	6 [75 %]	
Лихорадка	0 [0 %]	5 [29, %]	4 [50 %]	< 0,0001
Сыпь	0 [0 %]	6 [35,3 %]	6 [75 %]	< 0,0001
Лимфаденопатия	0 [0 %]	1 [5,88 %]	4 [50 %]	0,003
Гепатомегалия	0 [0 %]	4 [23,5 %]	4 [50 %]	< 0,0001
Спленомегалия	0 [0 %]	3 [17,6 %]	1 [12,5 %]	0,009
Поражение легких	0 [0 %]	1 [5,88 %]	0 [0 %]	0,321
Синдром активации макрофагов	0 [0 %]	2 [11,8 %]	1 [12,5 %]	0,03
Асептический некроз	1 [1,9]	1 [5,9 %]	0 [0 %]	0,541
Миалгии	0 [0 %]	1 [5,9 %]	3 [37,5 %]	0,009
Число болезненных суставов	0 (0 : 0)	1 (0 : 3)	3 (0,75 : 4,5)	< 0,0001
Число припухших суставов	0 (0 : 0)	1 (0 : 2)	2,5 (0 : 4)	< 0,0001
Число суставов с ограничением движений	0 (0 : 0)	2 (0 : 3)	2 (0,5 : 5)	< 0,0001
Число суставов с активным артритом	0 (0 : 0)	0 (0 : 2)	2 (0 : 4)	< 0,0001
СНАQ	0 (0 : 0)	0,1 (0 : 0,3)	0,3 (0,1 : 0,3)	< 0,0001
ВАШ врача	0 (0 : 0)	20 (0 : 20)	27,5 (7 : 35)	< 0,0001
ВАШ пациента	0 (0 : 0)	20 (0 : 20)	20 (9,5 : 30)	< 0,0001
Лабораторные показатели				
СОЭ, мм/ч	2 (2; 4)	3(2;9)	23.5 (7.5:43)	0.004
лейкоциты, × 10 ⁹ /л	6,8 (5,7; 8,2)	6.6 (5.7:9.9)	11.2 (7.9:13.5)	0.14
тромбоциты, × 10 ⁹ /л	285 (236; 323)	307 (252:343)	379(320.5:454)	0.009
ферритин, нг/мл	18 (12; 27)	56.33(0:128.72)	146 (24.5:667)	0.002
СРБ, мг/л	3,2 (2,3; 6,6)	1.1 (0.9:3.7)	30.1 (1.6:61.1)	0.001
гемоглобин, г/л	133 (124; 146)	125 (111:138)	112.5(103:124)	0.022

Примечание. СНАQ – Childhood Health Assessment Questionnaire; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Преморбидный фон пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Хронические заболевания ЛОР органов у детей с сЮИА

Хронические заболевания ЛОР органов были выявлены у 22/53 (41%) пациентов I

группы и у 10/25 (40%) – II-й. Наиболее часто диагностировались: хронический тонзиллит – у 32% и 21%, хронический аденоидит – у 8% и 15% пациентов I и II группы, соответственно, хронический отит и хронический риносинусит – у 5% и 7% больных второй группы. Частота хронических заболеваний ЛОР органов в обеих группах пациентов с сЮИА значимо не отличалась. У каждого пятого ребенка при микробиологическом исследовании носоглоточной слизи высевалась патогенная микрофлора (табл. 3).

Таблица 3. Микробный состав отделяемого из носоглотки у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13

Показатель	Пациенты с сЮИА (n=78)			
	Группа I сЮИА Ремиссия (n=53)	Группа II сЮИА Активный (n=25)	Группа II сЮИА Активный (n = 25)*	
			Па (n=17)	Пб (n=8)
Нормальная флора	45 (84,9%)	18 (72%)	12(70.6)	6(75%)
Носительство патогенной флоры	8 (15.1%)	7(28%)	5(29.4%)	2(25%)
Микробный состав выделенной флоры				
Acinetobacter junii	1 (12,5%)	1 (14,3%)	0 (0%)	1 (50%)
Klebsiella pneumoniae	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Бактерии группы Staphylococcus *	6 (75%)	4 (57,1%)	3 (60%)	1 (50%)
Enterococcus faecium	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Streptococcus pyogenes (гемол. гр. А)	0 (0%)	1 (14,3%)	1 (20%)	0 (0%)
Грибы рода Candida	1 (12%)	1 (14,3%)	1 (20%)	0 (0%)
Примечание: *Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus spp.				

Эффективность ПКВ13 у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Иммуногенная эффективность вакцинации ПКВ13 у пациентов с сЮИА

Через 4 нед. после вакцинации минимальная значимая концентрация анти-SPP IgG (≥ 7 Ед/мл) была зафиксирована у большинства пациентов с сЮИА (табл. 4). Однако с учетом того, что исходно минимальный значимый уровень анти-SPP IgG присутствовал у половины больных, новые случаи такого повышения были выявлены у 32% вакцинированных детей в I группе и у 24% – во второй. Двукратное увеличение концентрации анти-SPP IgG зарегистрировано более чем у половины пациентов в каждой группе. По основным показателям исследования группы пациентов с разной активностью сЮИА не различались (во всех случаях $p > 0,25$) (табл. 4).

Таблица 4. Динамика концентрации анти-SPP IgG в сыворотке крови у пациентов с сЮИА и достижение минимального защитного и двукратного повышения уровня анти-SPP IgG через 4 нед. после вакцинации ПКВ13

Показатели	Пациенты с сЮИА (n = 78)	
	сЮИА Ремиссия (n = 53)	сЮИА Активный (n = 25)*
Анти-SPP IgG, Ед/л		
- исходно	13,7 (3,5)	11,2 (3,4)
- через 4 нед.	45,9 (2,8)	48,9 (3,4)
-отношение (95 % ДИ)	3,4 (2,6–4,3)	4,5 (2,9–7,2)
<i>p</i>	< 0,001	< 0,001
Основные показатели исследования		
Анти-SPP IgG \geq 7 Ед/мл, абс. (%)		
- исходно	32 (60)	16 (64)
- через 4 нед.	49 (92)	22 (88)
- разница (95 % ДИ)	32,1 (19,544,6)	24,0 (7,3–40,7)
<i>p</i>	0,001	0,031
Анти-SPP IgG \geq 2 раз (через 4 нед.), абс. (%)		
разница (95 % ДИ)	32 (60) 47–72	18 (72) 52–86
Примечание. Описание количественных признаков выполнено с указанием среднего геометрического значения и (для концентрации анти-SPP IgG) стандартного отклонения (указано в скобках). * В одном случае исходная концентрация анти-SPP IgG была ниже порога чувствительности набора для ИФА (при анализе указывали половину значения порога чувствительности).		

Анализ в подгруппах

В начале исследования концентрация анти-SPP IgG в сыворотке крови была выше у пациентов с сЮИА в фазе активного заболевания, не получавших на момент вакцинации ГИБП (табл. 5). Через 4 нед. после вакцинации (у пациентов, не получавших исходно ГИБП, через 1 нед. после начала терапии) указанное различие сохранилось. Вместе с тем кратность повышения концентрации анти-SPP IgG в результате вакцинации в сравниваемых группах была сопоставимой. Минимальная защитная концентрация анти-SPP IgG (\geq 7 Ед/мл) была зафиксирована у всех детей, не получавших ГИБП, и привитых в фазе активного заболевания, как исходно, так и через 4 нед. после иммунизации ПКВ13.

В группе пациентов с сЮИА, получавших ГИБП и вакцинированных в фазе активного заболевания, к концу 4-й нед. после вакцинации доля лиц с минимальной защитной концентрацией антител увеличилась до 82%. Кратность повышения концентрации анти-SPP IgG, равно как и доля лиц с двукратным повышением анти-SPP IgG к концу 4-й нед. после вакцинации, в сравниваемых группах статистически не различались (табл. 5).

Таблица 5. Концентрация анти-SPP IgG в сыворотке крови у пациентов с сЮИА исходно и через 4 нед. после вакцинации ПКВ13

Показатели	Пациенты с сЮИА Активный (n=25)		p
	Исходно на терапии ГИБП (n = 17)	Исходно без терапии ГИБП (n = 8)	
Анти-SPP IgG, Ед/л			
- исходно	7,4 (3,1)	27,2 (2,5)	0,013
- через 4 нед.	31,5 (3,3)	124,2(1,7)	0,001
- отношение (95 % ДИ)	4,5 (2,4–8,3)	4,6 (2,1–10,3)	0,967
Анти-SPP IgG \geq 7 Ед/мл, абс. (%)			
- исходно	8 (47)	8 (100)	0,022
- через 4 нед.	14 (82)	8 (100)	0,527
Анти-SPP IgG \geq 2 раз (через 4 нед.), абс. (%)	12 (71)	6 (75)	1,000

Примечание. Описание количественных признаков выполнено с указанием среднего геометрического значения и (для концентрации анти-SPP IgG) стандартного отклонения (указано в скобках).

Динамика частоты ОРИ, инфекционных осложнений, назначения антибактериальных препаратов и продолжительности антибактериальной терапии у пациентов с сЮИА на фоне иммунизации ПКВ13

В течение 6 мес. до вакцинации хотя бы один эпизод ОРИ был отмечен почти у всех участников исследования, осложнения ОРИ — у 28 (47%), применяли антибактериальные препараты около 70% больных (табл. 6). В течение 6 мес. после вакцинации доля детей, перенесших ОРИ и их осложнения, а также применявших антибактериальные препараты для лечения ОРИ, значимо снизилась в обеих группах. Статистически значимых различий между группами пациентов с разной активностью сЮИА по частоте случаев ОРИ, осложнений ОРИ, частоте и продолжительности антибактериальной терапии в течение 6 мес. после вакцинации не установлено (во всех случаях $p > 0,10$) (табл. 6).

Приверженность пациентов с сЮИА лечению ГИБП (тоцилизумабом/канакинумабом) после иммунизации ПКВ13

В течение 6 мес. после вакцинации в обеих группах пациентов с сЮИА ГИБП отменяли реже (в сравнении с показателем в течение 6 мес. до вакцинации; статистически подтверждено для пациентов с сЮИА в фазе ремиссии) (табл. 6). Суммарно в группе пациентов, привитых в фазе ремиссии сЮИА, в течение 6 мес. до вакцинации было отмечено 115 эпизодов отмены ГИБП, в течение 6 мес. после вакцинации — 64; в группе пациентов, иммунизированных в фазе активного заболевания (без учета «наивных» больных сЮИА), — 37 и 18 эпизодов, соответственно. Статистически значимых различий между группами больных с разной активностью сЮИА по частоте случаев отмены ГИБП в течение 6 мес. после вакцинации не зафиксировано, $p > 0,25$ (табл. 6).

Таблица 6. ОРИ, осложнения ОРИ, антибактериальная терапия и отмена ГИБП у пациентов с сЮИА в течение 6 мес. до и после вакцинации ПКВ13

Показатели	Пациенты с сЮИА (n = 78)	
	сЮИА Ремиссия (n = 53)	сЮИА Активный (n = 25)
<i>Острые респираторные инфекции, абс. (%)</i>		
6 мес. до вакцинации	53 (100)	24 (96)
6 мес. после вакцинации	38 (72)	14 (56)
<i>Разница (95 % ДИ)</i>	28,3 (16,2–40,4)	40,0 (20,8–59,2)
<i>p</i>	—	0,002
<i>Осложнения острых респираторных инфекций, абс. (%)</i>		
6 мес. до вакцинации	25 (47)	7 (28)
6 мес. после вакцинации	10 (19)	2 (8)
<i>Разница (95 % ДИ)</i>	28,3 (13,2–43,4)	20,0 (0,8–39,2)
<i>p</i>	0,001	0,125
<i>Антибактериальная терапия, абс. (%)</i>		
6 мес. до вакцинации	37 (70)	17 (68)
6 мес. после вакцинации	16 (30)	4 (16)
<i>Разница (95 % ДИ)</i>	39,6 (24,5–54,7)	52,0 (26,9–77,1)
<i>p</i>	0,001	0,002
<i>Продолжительность антибактериальной терапии, сут*</i>		
6 мес. до вакцинации	10 (7; 14)	7 (7; 14)
6 мес. после вакцинации	0 (0; 7)	0 (0; 0)
<i>Разница (95 % ДИ)</i>	7 (7–10)	7 (6–14)
<i>p</i>	0,001	0,004
<i>Отмена ГИБП, абс. (%)**</i>		
6 мес. до вакцинации	50 (94)	13/17 (76)
6 мес. после вакцинации	39 (74)	9/17 (53)
<i>Разница (95 % ДИ)</i>	20,7 (7,6–33,9)	23,5 (–7,1...54,2)
<i>p</i>	0,007	0,289
Примечание. * Рассчитано для лиц, получавших антибактериальные препараты (хотя бы один эпизод) в течение 6 мес. до вакцинации. ** Показатель рассчитан для 17 больных (II группа), получавших ранее ГИБП. В группе «наивных» по ГИБП больных в течение 6 мес. после вакцинации (препарат начали применять через 3 нед. после вакцинации) об отмене ГИБП (хотя бы один эпизод) сообщили в 6 из 8 случаев.		

Безопасность вакцинации ПКВ13 у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Динамика концентрации вчСРБ

Через 4 нед. уровень показателя в группе пациентов с сЮИА в фазе ремиссии не изменился (0,66 (0,18;1,79); 0,58 (0,31;1,66), разница (95 % ДИ –0,17 (–0,84...0,41); p=0,523), а в группе пациентов в фазе активной болезни снизился, в среднем, втрое (2,01 (0,55;4,69); 0,63 (0,09;2,44); разница (95 % ДИ –0,94 (3,93...0,05); p= 0,007). В результате, у детей с сЮИА в фазе активной болезни концентрация вчСРБ через 4 нед. не отличалась от таковой в группе больных в фазе ремиссии (p=0,792); при сравнении групп по исходному показателю p=0,053). Через 4 нед. после вакцинации новые случаи превышения концентрации вчСРБ верхней

границы референсного интервала (>8,2 мг/л) обнаружено у 2/53 (4%) больных сЮИА в фазе ремиссии. В группе больных в фазе активной болезни таких случаев не выявлено.

Динамика концентрации белка S-100 (кальпротектина).

Концентрация белка S-100 была измерена у всех пациентов с сЮИА, как исходно, так и после вакцинации (табл. 8). Через 4 нед. статистически значимого изменения концентрации белка S-100 в группах не отмечено: 2,66 (1,67;4,03); 2,30 (1,61;4,24), 95 % ДИ - 0,17 (-0,66...0,70); $p=0,764$ – у пациентов с сЮИА в стадии ремиссии; 5,39 (2,47;15,1); 4,12 (2,11;12,7); 95 % ДИ -0,58 (-2,50...0,61); $p=0,241$, у пациентов с сЮИА в стадии обострения.

Новые случаи превышения концентрации S-100 верхней границы референсного интервала (>2,9 мкг/мл) зарегистрированы у 8/53 (15%) и 5/25 (20%) больных сЮИА в фазе ремиссии и активной болезни, соответственно.

Анализ в подгруппах

Различий в динамике концентраций вчСРБ и белка S-100 в группах больных, получавших ГИБП на момент вакцинации, и тех, кому ГИБП был назначен впервые после вакцинации, не обнаружено (табл. 7). Новые случаи превышения концентрации белка S-100 верхней границы референсного интервала (>2,9 мкг/мл) обнаружено у 1/17 (6%) больного, получавшего ГИБП на старте исследования, и у 4/8 (50%) «биологически наивных» больных, $p=0,023$ (табл. 7).

Таблица 7. Динамика концентраций вчСРБ и белка S-100 у пациентов с сЮИА в активной фазе, получавших ГИБП и «биологически наивных»

Показатели	Пациенты с сЮИА Активный (n=25)		P
	Исходно на терапии ГИБП (n = 17)	Исходно без терапии ГИБП (n = 8)	
вчСРБ, мг/л (n = 15/7)*			
- исходно	1,98 (0,50; 3,96)	3,45 (0,62; 13,6)	0,490
- через 4 нед.	0,63 (0,10; 2,28)	0,50 (0,05; 5,30)	0,783
Разница (95 % ДИ)	-0,83 (-3,93...0,06)	-3,40 (8,60...0,74)	0,407
Белок S-100, мкг/мл (n = 17/8)**			
исходно	5,39 (2,49; 14,87)	4,30 (2,46; 16,53)	0,932
через 4 нед.	3,52 (1,99; 12,21)	6,82 (3,64; 16,18)	0,175
разница (95 % ДИ)	-1,64 (-3,66...0,29)	1,57 (11,21...9,62)	0,075
Примечание. * Концентрация вчСРБ ниже порога чувствительности ИФА (< 0,1 мг/л) хотя бы в одном измерении (исходно или через 4 нед. после вакцинации) была у 2 пациентов сЮИА в фазе ремиссии и у 3 в фазе активной болезни. В этих случаях указывали половину порогового значения, т. е. 0,05 мг/л. У 2 и 1 пациента в группах концентрация вчСРБ в обеих контрольных точках (исходно и через 4 нед.) была ниже порога чувствительности ИФА. Эти данные не учитывали. ** У 2 больных I группы концентрация белка S-100 исходно или через 4 нед. после вакцинации была выше максимально определяемого уровня (> 24 мкг/мл). В этих случаях указывали значение максимально определяемого уровня.			

Лабораторные показатели активности сЮИА

После вакцинации ПКВ13 отмечено статистически значимое снижение концентрации СРБ у пациентов с сЮИА в фазе активной болезни и повышение концентрации ферритина у больных сЮИА в фазе ремиссии (табл. 8).

Таблица 8. Лабораторные признаки активности сЮИА: исходно и через 4 нед. после иммунизации ПКВ13

Показатели	сЮИА Группы пациентов	Исходно	Через 4 нед	Разница (95 % ДИ)	p**
СРБ, г/л*	Ремиссия (n = 53)	2,4 (1,3; 6,6)	1,2 (0,5; 9,7)	-0,9 (-6,1; 10,8)	0,657
	Активная фаза (n = 25)	5,8 (1,7; 39)	1,2 (0,5; 7,9)	-5,0 (-32,6; -0,8)	0,001
СОЭ, мм/ч	Ремиссия (n = 53)	2 (2; 4,5)	2 (2; 5)	0 (0; 0)	0,930
	Активная фаза (n = 25)	5 (2; 23,5)	3 (2; 8,5)	0 (-8; 0)	0,022
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	Ремиссия (n = 53)	6,8 (5,6; 8,3)	6,0 (5,0; 8,0)	-0,7 (-1,3; 0,3)	0,049
	Активная фаза (n = 25)	7,3 (5,9; 11,7)	8,3 (6,1; 9,6)	0,1 (-2,4; 1,9)	0,861
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	Ремиссия (n = 53)	285 (235; 324)	268 (238; 303)	5 (-19; 19)	0,866
	Активная фаза (n = 25)	319 (262; 440)	296 (270; 370)	-14 (-67; 19)	0,103
Ферритин, г/мл**	Ремиссия (n = 53)	21 (15; 31)	40 (20; 46)	18 (3; 28)	0,001
	Активная фаза (n = 25)	137 (59; 661)	75 (49; 235)	-46 (-1 015; 41)	0,023
Гемоглобин, г/л	Ремиссия (n = 53)	133 (124; 146)	130 (126; 141)	-1 (-3; 2)	0,529
	Активная фаза (n = 25)	117 (109; 137)	123 (111; 134)	-2 (-5; 6)	0,920

Примечание. * У 50 (64 %) из 78 пациентов (в т. ч. у 8 в фазе активной болезни) концентрация СРБ в двух контрольных точках (исходно и через 4 нед. после вакцинации) была ниже порога чувствительности метода определения (< 1 г/л). Данные этих пациентов при анализе количественного показателя не учитывались. При определении концентрации СРБ ниже порога чувствительности метода только в одной контрольной точке (у 3 пациентов исходно, у 12 – через 4 нед после вакцинации, в т. ч. у 1 и 7 из группы пациентов с сЮИА в фазе активной болезни, соответственно) указывали значение показателя, равное половине от значения порога чувствительности метода (0,5 г/л). ** У 42 (54 %) из 78 пациентов (в т. ч. у 12 из группы пациентов с сЮИА в фазе активной болезни) концентрация ферритина в двух контрольных точках (исходно и через 4 нед. после вакцинации) по техническим причинам не была измерена.*** р-значение рассчитано в тесте Вилкоксона при сравнении связанных выборок (значения показателя в группе исходно и через 4 нед после вакцинации).

По остальным показателям клинически или статистически значимых изменений не зафиксировано. При этом повышение сывороточной концентрации СРБ и ферритина, показателя СОЭ, числа лейкоцитов и тромбоцитов крови и/или снижение уровня гемоглобина через 4 нед. было отмечено у каждого десятого пациента (табл. 8), а с учетом повышения концентрации вЧСРБ и белка S100 (значение хотя бы одного лабораторного показателя за

пределами референсного интервала) – у 16/53 (30%) больных сЮИА в фазе ремиссии и 8/25 (32%) пациентов с сЮИА в фазе активной болезни.

В большинстве случаев (у 13 из 24 больных) на повышение лабораторных показателей активности сЮИА указывала высокая концентрация белка S-100, обнаруженная через 4 нед. после вакцинации.

Повышение сывороточных концентраций СРБ и ферритина, показателя СОЭ, числа лейкоцитов, тромбоцитов крови и/или снижение уровня гемоглобина выше (для гемоглобина – ниже) верхней (для гемоглобина – нижней) границ референсного интервала через 4 нед. после вакцинации ПКВ13 наблюдалось у каждого третьего пациента с сЮИА. Однако эти изменения не сопровождалось клиническими признаками обострения ювенильного артрита и были незначительными для регистрации повышения активности заболевания.

Клинические признаки обострения сЮИА

Клинические признаки обострения сЮИА в течение 4 нед. после вакцинации отмечены у 2/53 (4%) пациентов в фазе ремиссии (у одного больного зафиксировано появление системных проявлений болезни – лихорадки и гепатоспленомегалии, у второго – обострение суставного синдрома).

Переносимость вакцинации ПКВ13 у детей с сЮИА

Во время вакцинации и в течение 4 нед. поствакцинального периода все участники исследования находились на стационарном лечении. Нежелательные реакции развились у 22/53 (41%) больных сЮИА, привитых в период ремиссии, и у 7/25 (28%) — в период активного заболевания. Наиболее частыми реакциями на вакцинацию были отек и/или болезненность в месте инъекции — у 19/53 (35%) и 7/25 (28%) детей, соответственно. Лихорадка (температура тела ≥ 37 °С) в течение 3 сут после вакцинации зарегистрирована у 9/53 (16%) и 6/25 (24%) больных, ≥ 38 °С — у 2/53 (3%) и 3/25 (12%), гиперемия в области инъекции — у 6/53 (11%) и 4/25 (16%), соответственно. Все эпизоды лихорадки купировались без лекарственной терапии в течение 3 сут после вакцинации.

На следующие сутки после вакцинации у 1 больного сЮИА в фазе ремиссии (терапия тоцилизумабом) было зарегистрировано серьезное нежелательное явление — обострение заболевания с ГФС на фоне латентно протекающего пансинусита. ГФС купировали введением дексаметазона (20 мг/м² в сут с постепенным снижением), пансинусит — на фоне антибактериальной терапии (цефтриаксон 1,0 × 2 раза/сут).

ВЫВОДЫ

1. Иммунизация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной эффективна и безопасна у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Об этом свидетельствует ее высокая иммуногенность, значимое

снижение частоты инфекционных осложнений с поражением респираторного тракта и ЛОР органов, частоты назначения и длительности применения антибиотиков в условиях лечения генно-инженерными биологическими препаратами, повышение приверженности противоревматической терапии, отсутствие обострения основного заболевания и хорошая переносимость вакцины у 96% пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

2. Неблагоприятный преморбидный фон, выявленный у всех пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, негативно влиял на приверженность терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Хронические заболевания ЛОР органов – у 40%, контаминация носоглотки патогенной микрофлорой – у 1/5, ОРИ с поражением респираторного тракта и ЛОР органов в течение 6 мес. до вакцинации – у 100%, в том числе осложненные – у 50%, применение антибиотиков – у 70% пациентов длительностью более 2-х недель на 1 пациенто-год сопровождались отменой генно-инженерных биологических препаратов у 94% и 76% пациентов в ремиссии и обострении заболевания длительностью более 4-х и 3-х недель на один пациенто-год, соответственно.

3. Вакцинация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной обеспечила формирование оптимального иммуногенного ответа у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом вне зависимости от фазы заболевания: через 4 нед. после вакцинации минимально значимая защитная концентрация анти-SPP IgG и ее двукратное увеличение зарегистрированы у 92% и 60% пациентов, иммунизированных в стадии ремиссии, и у 88% и 72% пациентов – в стадии активного заболевания.

4. Оптимальный иммуногенный ответ на вакцинацию пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом не зависел от вида биологической терапии: применение моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаба) и ИЛ-1β (канакинумаба) не повлияло на иммуногенность ПКВ13, а кратность повышения концентрации анти-SPP IgG на фоне вакцинации значимо не отличалась у «биологически наивных» пациентов, и пациентов, иммунизированных на фоне лечения.

5. Иммунизация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной обладала высокой клинической эффективностью и обеспечила значимое повышение приверженности лечению у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. О чем свидетельствует уменьшение частоты отмены тоцилизумаба/канакинумаба за счет снижения частоты острых респираторных инфекций, в том числе осложненных, частоты назначения антибиотиков и длительности их применения в условиях лечения генно-инженерными биологическими препаратами.

6. Вакцинация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом безопасна и не сопровождалась достоверным повышением лабораторных предикторов обострения системного ювенильного идиопатического артрита (сывороточной концентрации высокочувствительного СРБ и белка S-100), лабораторных и клинических показателей активности заболевания у 96 % пациентов, иммунизированных в стадии лекарственной ремиссии и у всех детей, вакцинированных в стадии обострения.

7. Повышение уровня СРБ и ферритина сыворотки крови, показателя СОЭ, числа лейкоцитов, тромбоцитов крови выше верхней границы и/или снижение уровня гемоглобина ниже нижней границы референсного интервала через 4 нед. после вакцинации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной наблюдалось у каждого третьего пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом. Однако эти изменения не сопровождалось клиническими признаками обострения ювенильного артрита и были статистически незначимыми для регистрации повышения активности заболевания.

8. Иммунизация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной хорошо переносилась пациентами с системным ювенильным идиопатическим артритом. Нежелательные явления (местные и общие) после вакцинации были зафиксированы у каждого третьего пациента, однако в большинстве случаев они были легкими, проявлялись отеком и/или болезненностью в месте инъекции, субфебрильной лихорадкой в течение 3 сут после вакцинации и купировались без лекарственной терапии у всех пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Вакцинация ПКВ13 рекомендована детям с сЮИА в стадии ремиссии на фоне терапии основного заболевания ГИБП (тоцилизумаб/канакинумаб)

1.1. Перед вакцинацией ПКВ13 детям с сЮИА рекомендовано:

1.1.1. Проведение клинического и биохимического анализов крови с определением лабораторных маркеров воспаления (СОЭ, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин, СРБ, прокальцитонин, ферритин).

1.1.3. Осмотр врача-оториноларинголога.

1.1.4. Проведение КТ органов грудной клетки, придаточных пазух носа (по показаниям: сопутствующие хронические ЛОР заболевания, частые ОРИ).

1.1.5. Определение сывороточной концентрации анти-SPP IgG.

1.2. Введение ПКВ13 в дозе 0,5 мл подкожно рекомендовано через 2 недели после последнего введения ГИБП.

1.3. После вакцинации ПКВ13 рекомендовано:

1.3.1. Определение сывороточного уровня анти-SPP IgG через 4 нед.

1.3.2. Мониторирование клинических (системные проявления, суставной синдром) и лабораторных (СОЭ, СРБ, ферритин, число лейкоцитов и тромбоцитов, гемоглобин) показателей активности заболевания в течение 4-х недель.

2. Вакцинация ПКВ13 рекомендована детям с сЮИА в стадии активного заболевания.

2.1. Перед вакцинацией ПКВ13 рекомендовано:

2.1.1. Проведение лабораторно-инструментального обследования согласно клиническим рекомендациям.

2.1.2. Проведение клинического и биохимического анализов крови с определением лабораторных маркеров воспаления (СОЭ, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин, СРБ, прокальцитонин, ферритин).

2.1.3. Осмотр врача-оториноларинголога, КТ органов грудной клетки, придаточных пазух носа (по показаниям: сопутствующие хронические ЛОР заболевания, частые ОРИ).

2.1.4. Определение сывороточного уровня анти-SPP IgG.

2.2. Вакцинация ПКВ13 в дозе 0,5 мл подкожно рекомендована через 2 недели после инициации биологической терапии и стабилизации состояния ребенка, учитывая, что применение ГИБП не влияет на иммуногенность вакцины.

3. После вакцинации ПКВ13 рекомендовано:

3.1. Определение сывороточного уровня анти-SPP IgG у всех пациентов через 4 недели.

3.2. Мониторирование клинических (системные проявления, суставной синдром) и лабораторных (СОЭ, СРБ, ферритин, число лейкоцитов и тромбоцитов, гемоглобин) показателей активности заболевания в течение 4-х недель.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1) Ванькова Д.Д., Алексеева Е.И., Солошенко М.А., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Мамутова А.В. Вакцинация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом до назначения терапии моноклональным антителом к рецептору IL6 тоцилизумабом: клиническое наблюдение. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(4):322-327. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i4.1926>

2) Алексеева Е.И., Ванькова Д.Д., Солошенко М.А., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Мамутова А.В., Чомахидзе А.М., Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих биологическую терапию: обзор международного опыта. Вопросы современной педиатрии. 2019;18(2):101-108. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i2.2012>

3) Алексеева Е.И., Ванькова Д.Д., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Ткаченко Н.Е., Курдуп М.В., Радыгина Т.В., Зубкова И.В. Иммунизация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной и вакциной против гемофильной палочки типа b,

конъюгированной со столбнячным анатоксином, пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающего тоцилизумаб: клиническое наблюдение. Вопросы современной педиатрии. 2019;18(3):180-186. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2035>

4) Алексеева Е.И., Ванькова Д.Д., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Денисова Ломакина О.Л., Орлова Я.О., Курдуп М.К., Готье М.С., Крехова Е.А., Шингарова М.Ш., Галкина О.П. Эффективность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у больных системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб или канакинумаб): проспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(3):190-199. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2114>

5) Ванькова Д.Д., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В., Семикина Е.Л., Ткаченко Н.Е., Ломакина О.Л., Орлова Я.О., Курдуп М.К. Активность системного ювенильного идиопатического артрита у детей, иммунизированных пневмонией. 13-валентная конъюгированная вакцина: проспективное когортное исследование. Вопросы практической педиатрии 2020; 15 (5): 40–50. (На русском). DOI: 10.20953 / 1817-7646-2020-5-40-50

6) Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Isaeva K.B., Denisova R.V., Mamutova A.V., Lomakina O.L. Efficacy and safety of PCV13 vaccination in JIA patients with systemic manifestations on tocilizumab and cananikumab treatment, EULAR e-Congress 2020, тезисы

7) Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Lomakina O.L. Krekhova E.A., Shingarova M.Sh., Disease Activity in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis after Simultaneous PCV13 and Hib Vaccination: A Cohort Study, EULAR 2021 Press Conference Notification, тезисы

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

вчСРБ – количественное определение СРБ высокочувствительным методом в сыворотке крови

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГКС – глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

ОРИ – острое респираторное заболевание

ПКВ13 – пневмококковая полисахаридная конъюгированная 13-валентная вакцина

ПКТ – прокальцитонин

ГФС – гемофагоцитарный синдром

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит

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

ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России - Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»