ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Солошенко Маргарита Александровна

Профилактика пневмококковой инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член.-корр. РАН
Е.И. Алексеева

Москва – 2018 год

Оглавление		2-3
Введение		
ГЛАВА 1	**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**	
1.1.	Общая характеристика	
1.2.	Механизм развития ювенильного идиопатического артрита (ЮИА)	
1.3.	Маркеры субклинической активности ЮИА: высокочувствительный С-реактивный белок и белок S-100	
1.4.	Современные подходы к лечению ЮИА	
1.5.	Ревматические болезни и инфекции	
1.6.	Проблемы вакцинации больных с аутоимунными болезнями	
1.7.	Вакцинация пациентов с ревматическими болезнями против пневмококка	
ГЛАВА 2	**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**	
2.1.	Критерии включения в исследование	
2.2.	Критерии не включения в исследование	
2.3.	Участники исследования	
2.4.	Применявшиеся препараты	
2.5.	Анализируемые показатели	
2.6.	Методы статистической обработки полученных данных	
ГЛАВА 3	**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**	
3.1.	Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений	
3.2.	Влияние длительной терапии иммунодепрессантом метотрексатом и ингибитором ФНОα этанерцептом на индекс заболеваемости, частоту инфекционных осложнений и назначение антибиотиков, приверженность лечению у пациентов с ЮИА без системных проявлений	
3.2. 1.	Микробный пейзаж отделяемого из носоглотки у пациентов с ЮИА без системных проявлений.	
3.2.2.	Частота и структура хронических заболеваний ЛОР органов у пациентов с ЮИА без системных проявлений	
3.2.3.	Частота и структура острых инфекционных осложнений, индекс заболеваемости у пациентов с ЮИА без системных проявлений	
3.2.4.	Частота назначения антибиотиков у пациентов с ЮИА без системных проявлений	
3.2.5.	Частота отмен противоревматических препаратов у пациентов с ЮИА без системных проявлений	

3.3.	**ЭФФЕКТИВНОСТЬ 13-ВАЛЕНТНОЙ ПНЕВОКОККОВОЙ КОНЪЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ (13 ПКВ) У ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ**	
3.3.1.	Иммуногенная эффективность вакцинации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА без системных проявлений	
3.3.2.	Частота инфекционных осложнений, индекс заболеваемости и частота назначения антибактериальных препаратов у пациентов с ЮИА без системных проявлений после иммунизации 13 ПКВ	
3.3.3.	Приверженность пациентов с ЮИА без системных проявлений лечению иммунодепрессантом метотрексатом и ингибитором ФНОα этанерцептом после иммунизации 13 ПКВ	
3.4.	**БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ 13 ПКВ У ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ**	
3.4.1.	Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮИА без системных проявлений после иммунизации 13 ПКВ	
3.4.2.	Динамика предикторов обострения ЮИА без системных проявлений – высокочувствительного СРБ и белка S-100 после иммунизации 13 ПКВ	
3.5.	**ПЕРЕНОСИМОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ 13 ПКВ У ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ**	
3.5.1.	Частота, структура и тяжесть вакцинальных реакций у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ	
ГЛАВА 4	**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ**	
ОБСУЖДЕНИЕ		
ВЫВОДЫ		
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

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 [5]. 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 [11]. С учетом длительного использования у большинства пациентов с ЮИА иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов риск развития инфекционных осложнений и тяжесть их течения увеличивается [10,97]. В случае развития острой респираторной инфекции у детей с ЮИА, метотрексат и ГИБП, как правило, отменяются. Отмена противоревматических препаратов у большинства пациентов приводит к обострению основного заболевания и прогрессированию патологического процесса [3,4]. В связи с этим вопросы специфической профилактики респираторных инфекций у детей с ЮИА, находящихся в течение длительного времени в состоянии лекарственной иммунодепрессии, приобретает особое значение [10].

Вакцинация детей с хронической патологией, имеющей аутоиммунную природу, была и остается актуальной, и представляет достаточные трудности для педиатров и ревматологов, особенно в случаях применения вакцин, не входящих в календарь профилактических прививок

[10]. На протяжении многих лет сформировалось мнение об опасности вакцинации, большой частоте поствакцинальных осложнений, неэффективности вакцинации на фоне проведения иммуносупрессивной терапии, что привело к практике систематических отводов от профилактических прививок на длительные сроки [29]. Хотя связи между прививками и аутоиммунными заболеваниями очень противоречивы и нет достоверных эпидемиологических наблюдений, у врачей и родителей сохраняется предубежденность в отношении вакцинации пациентов с ювенильным идиопатическим артритом [29].

Таким образом, несмотря на наличие современных инструкций по применению вакцинальных препаратов, а также показаний для расширенной иммунизации лиц, страдающих хроническими заболеваниями, и лиц, имеющих вторичный иммунодефицит [10,29], на фоне длительной иммуносупрессивной терапии, сохраняется низкий уровень вакцинации детей с ювенильным идиопатическим артритом, в том числе против пневмококка; 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).

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 ФНОα (Maglione M.A.и соавт., 2009). При изучении научной литературы, посвященной проблеме иммунизации против пневмококка пациентов с ЮИА, было найдено небольшое число исследований этой проблемы в детском возрасте.

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 ФНОα этанерцептом на индекс заболеваемости, частоту инфекционных осложнений и назначение 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 иммуннологического 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 биологический 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 ФНОα 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 ОРИ. Это является основанием для проведения вакцинации пациентов с ЮИА до начала терапии иммунодепрессантом метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом, растворимым рецептором к ФНОα 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. Статистический анализ полученных данных проводился в соответствии с методами классической статистики. 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 $p<0,05$.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

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

2. Вакцинация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной высоко эффективна у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Она обеспечивает достижение адекватного иммуннологического 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 РАБОТЫ

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на заседании 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 ПО ТЕМЕ РАБОТЫ

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 4 научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

СТЕПЕНЬ ЛИЧНОГО УЧАСТИЯ В РАБОТЕ

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 142 станицах машинописного текста, иллюстрирован 16 таблицами, 19 рисунками. Список литературы включает 141 источник, из них 41 отечественный, 100 иностранных.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — гетерогенная группа болезней с неизвестной этиологией, сложным иммуноагрессивным патогенезом и неуклонно прогрессирующим течением. Для ЮИА характерно развитие деструкции хрящевой и костной ткани, а также широкого спектра тяжелых внесуставных проявлений, приводящих к ранней инвалидизации больных [5]. Классификация ЮИА учитывает возраст начала болезни, число пораженных суставов, наличие серологических изменений и системных проявлений [5,123].

По классификации Международной лиги ассоциации ревматологов (ILAR) выделяют следующие варианты ЮИА: системный, олигоартикулярный, полиартикулярный, энтезитный, псориатический и недифференцированный [46].

Основным клиническим проявлением ЮИА является артрит. Патологические изменения в суставе характеризуются болью, припухлостью, деформациями, ограничением движений, повышением температуры кожи над суставом.

Наиболее часто встречается ЮИА без системных проявлений: олигоартикулярный и полиартикулярный варианты [120].

Олигоартикулярный ЮИА.

Олигоартрит составляет от 50 до 80% в структуре ЮИА. Пик заболеваемости приходится на возраст 1-2 лет. Часть детей заболевает после 2-х лет.

Согласно классификации ILAR выделяют 2 варианта течения олигоартрита: персистирующий – в случае постоянного олигоартрита и распространившийся – в случае увеличения числа пораженных суставов, после 6 месяцев болезни [120].

Олигоартрит персистирующий – артрит с поражением 1–4 суставов в течение всей болезни.

Олигоартит распространившийся – поражение 5 и более суставов после 6 месяцев болезни.

У ребенка с олигоартритом отсутствуют внесуставные проявления, за исключением хронического увеита. Поражаются преимущественно суставы нижних конечностей – коленные и голеностопные, мелкие суставы пальцев рук и стоп, другие суставы вовлекаются в процесс значительно реже. У 50% развивается моноартрит с поражением коленного сустава [51].

Критериями исключения диагноза олигоартрит являются:

- псориаз у ребенка или родственников первой линии;

-артрит, ассоциированный с HLA B27, у мальчиков старше 6 лет;

-анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;

- наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев;

- наличие системного артрита [120].

Полиартикулярный ЮИА.

Полиартикулярный ЮИА характеризуется поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ может быть отрицательным (РФ-негативный полиартикулярный ЮИА) или положительным (РФ - позитивный ЮИА).

В структуре ЮИА доля РФ-негативного полиартрита составляет 20% РФ- позитивного от 3 до 17%. Полиартрит может дебютировать в возрасте от 0 до 18 лет. Первый пик заболеваемости РФ негативным полиартритом приходится на возраст 1-3 года; второй – на подростковый возраст.

Средний возраст дебюта РФ – позитивного полиартрита составляет 9-11 лет. Девочки болеют полиартикулярным ЮИА в 4 раза чаще, чем мальчики.

При полиартрите наиболее часто поражаются коленные, лучезапястные, голеностопные и мелкие суставы кистей рук и стоп, как в дебюте заболевания, так и на всем протяжении болезни. В процесс также вовлекаются другие суставы, шейный отдел позвоночника и челюстно-височные суставы. При дебюте РФ-негативного полиартрита в раннем возрасте в случае поражении челюстно-височных суставов у пациентов формируется «птичья» челюсть, а также выражено нарушение роста [51].

В соответствии с классификацией ILAR выделяют два варианта полиартрита: РФ -негативный и РФ- позитивный [120].

Полиартикулярный РФ-негативный ЮИА (РФ-негативный полиартрит.)

Это артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ — отрицательный.

Критериями исключения диагноза являются:

- псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- артрит, ассоциированный с HLA B27, у мальчиков старше 6 лет;
- анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
- наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 мес.;
- наличие системного артрита.

Полиартикулярный РФ-позитивный ЮИА (РФ-позитивный полиартрит)

Это артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, ассоциированный с положительным РФ в двух тестах в течение 3 месяцев.

- Критериями исключения диагноза являются:

– псориаз у ребенка или родственников первой линии;
– артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
– анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
– наличие системного артрита [120].

При РФ-позитивном полиартрите в лучезапястных суставах очень быстро развивается нарушение функции и деформации: ульнарная девиация запястья и метакарпофаланговых суставов, деформация по типу «бутоньерки» и «шеи лебедя» в пальцах рук. Также развиваются деформации в суставах ног: hallus valgus–– деформация в первых плюсне - фаланговых суставах [51].

Ювенильный артрит при поздней диагностике и неадекватной терапии является заболеванием с неблагоприятным прогнозом.

Факторами неблагоприятного прогноза олигоартрита являются: поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника; поражение голеностопного или лучезапястного сустава, значительное или продолжительное повышение лабораторных показателей; деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей) [51].

Факторами неблагоприятного прогноза полиартикулярного ЮИА являются поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника, положительный РФ или антитела к цитруллинированному пептиду, деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей) [51].

1.2. МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА.

В основе возникновения и прогрессирующего течения ЮИА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые приводят к развитию клинической картины деструктивного артрита, снижению качества жизни и нередко к тяжелой инвалидизации пациента [2,19,23]. Ювенильный идиопатический артрит инициируется множеством экзо- и/или эндогенных антигенных факторов, действующих на фоне генетической предрасположенности и постоянно поддерживающих аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной оболочки [65]. Многие клеточные популяции, включая моноциты, макрофаги, В и Т лимфоциты, эндотелиальные клетки и фибробласты, принимают участие в развитии воспалительного процесса [65]. Вклад каждого из этих типов клеток в патогенез ЮИА до конца не ясен. Вероятно, заболевание развивается как результат взаимодействия всех перечисленных клеточных популяций [5, 64, 65].

Активированные макрофаги и синовиоциты продуцируют интерлейкин (ИЛ)17, который стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов — ИЛ1, фактора некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ6, ИЛ8 [3,20,124]. Провоспалительные цитокины играют ведущую роль в поддержании хронического воспаления, деструкции хряща и кости у больных ЮИА. Интерлейкин 1 и ФНОα стимулируют пролиферацию синовиоцитов, дифференцировку и активацию остеокластов, также активируют клетки эндотелия, вызывая выход мононуклеаров из сосудистого русла и развитие их в остеокласты [85]. Под действием ИЛ1 и ФНОα остеокласты, фибробласты и хондроциты синтезируют простагландин Е2, а также большое количество протеолитических ферментов и активных соединений кислорода, что приводит к деструкции хрящевой и костной ткани суставов [85]. Биологические эффекты ИЛ1 и ФНОα приводят к нарушению репаративных процессов в тканях суставов [3,20,124]. Кроме того, в исследованиях показано влияние этих цитокинов на белковый обмен, что

проявляется в преобладании катаболических процессов над анаболическими и приводит к потере мышечной массы и развитию кахексии у больных ЮИА [3,20,124].

При ЮИА отмечается снижение численности субпопуляции Т-хелперов 2 (Th2) и, соответственно, изменение соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 по сравнению со здоровыми детьми [5]. Также отмечается сниженная продукция противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ4 [5]. Некоторыми авторами предполагается, что в основе развития ЮИА может лежать генетически детерминированное изменение соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 [5].

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что удельный вес различных звеньев патогенеза ЮИА в различные сроки заболевания неодинаков: на ранних стадиях основное значение имеет Т-клеточно-макрофагальный механизм с цитокиновым каскадом, а на поздних доминируют автономные неиммунные механизмы, в основе которых, лежит образование клона генотипически измененных синовиоцитов [105].

Учитывая особенности патогенеза ЮИА назначение противоревматических препаратов, действие которых направлено, главным образом, на снижение функциональной активности интенсивно пролиферирующих клеток, должно быть на ранних стадиях процесса — до формирования паннуса, практически рефрактерного к медикаментозным воздействиям [76,82,87,95]. Ориентировочно на образование паннуса требуется несколько месяцев [83]. Этот своеобразный латентный период между дебютом воспалительного процесса и образованием клона клеток с опухолеподобным ростом и является «терапевтическим окном» — оптимальным сроком для начала патогенетической терапии [89].

1.3. МАРКЕРЫ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЮИА. ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И БЕЛОК S-100.

Ювенильный идиопатический артрит – это заболевание, при котором «субклинически» текущий иммунопатологический процесс развивается задолго до появления клинически очевидных признаков артрита [78]. При этом промежуток времени, в течение которого даже самая активная противовоспалительная терапия может эффективно затормозить прогрессирование поражения суставов, очень короткий и составляет всего несколько месяцев от начала болезни [3,5,55]. Однако диагностика субклинической минимальной активности ЮИА является крайне трудной задачей.

В связи с этим поиск новых биомаркеров, обладающих высокой диагностической точностью, – актуальная задача современной ревматологии [84,106,135]. Важным аспектом лабораторной диагностики ЮИА является исследование диагностического значения маркеров воспаления, среди которых наиболее часто используются скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ) [86,96].

При ЮИА происходит повышение содержания в сыворотке крови и другого провоспалительного маркера – кальпротектина (КП), представляющего собой гетерокомплекс белков S-100A8/S-100A9 [61,106,110].

Кальпротектин – член семейства белков S-100 лейкоцитов, выделяемых главным образом нейтрофильными гранулоцитами и моноцитами, представляет собой кальцийсвязывающий белок с антимикробным свойством [33,106,110].Кальпротектиновый гетерокомплекс состоит из двух разных белков, S-100A8 и S-100A9 (MRP14/MRP8)[106,110], кодируемый геном S-100A8/S-100A9, расположенным на хромосоме 1q21 [110].

Концентрации белков S-100A8, S-100A9 и S-100A12 резко повышается в синовиальной жидкости в группе взрослых пациентов, страдающих ревматоидным артритом [110,133]. Кальпротектин также является важным посредником многих регуляторных функций, таких как хемотаксическая активность, дезактивация макрофагов и ингибирование синтеза иммуноглобулинов [106]. Повышенные уровни кальпротектина были выявлены во внеклеточной жидкости у пациентов с ревматоидным артритом, кистозным фиброзом, болезнью Шегрена [141]. Также нарастание уровня белка S-100 коррелирует с активностью ЮИА и повреждением суставов [141].

Белки S-100, вероятно, участвуют в патогенезе ЮИА, усиливая протеолиз внеклеточного матрикса, индуцируя псевдотуморальный фенотип синовиоцитов [141]. Таким образом, определение уровня S-100A8, S-100A9 и S-100A12, может служить чувствительным инструментом для диагностики обострения ЮИА [106,141].

С-реактивный протеин активно синтезируется гепатоцитами в ответ на провоспалительные цитокины, особенно ИЛ6. В некоторых исследованиях было установлено, что прогрессивное повреждение суставов коррелирует с увеличением уровня СРБ, а также показана значительная взаимосвязь между степенью воспалительной инфильтрации синовиальной оболочки и уровнем СРБ [96,100].

Классическими методами определения концентрации СРБ в плазме/сыворотке крови являются радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия, нефелометрия. Повышенные концентрации СРБ, которые определяются в условиях патологии, находятся в интервале 5 – 500 мг/л и более, то есть в пределах диапазона концентраций, определяемых указанными методами [96,100]. Длительное время диагностическое значение СРБ связывали именно с выявлением значений этого параметра, превышающих 5 мг/л и контролем их динамики. При концентрации СРБ менее 5 мг/л констатировали отсутствие системного

воспалительного ответа, точное определение концентрации СРБ не считали клинически значимым [71].

В 90-х годах прошлого века были разработаны и введены в клиническую практику методы анализа концентрации СРБ, а также некоторых других белков, основанные на модификации иммунотурбидиметрических и иммунонефелометрических методов: для повышения чувствительности анализа реагенты (антитела) иммобилизовали на частицах латекса. Использование связанных с латексом антител позволило увеличить чувствительность определения в несколько (примерно в 10) раз [68].

Таким образом, в рутинную клиническую лабораторную практику введены наборы реагентов, позволяющие определять концентрации С–реактивного белка, которые ранее считали «следовыми», «фоновыми», «нормальными». Без преувеличения можно сказать, что новое технологическое решение - метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением, - позволило получить новый клинико – лабораторный тест - hsСРБ, имеющий самостоятельное значение для клинической практики [71].

Существуют рекомендации по использованию высокочувствительного метода определения уровня СРБ в качестве маркера даже для минимальной активности при ЮИА [96,100]. Поскольку даже умеренная активность ЮИА связана с его негативным долгосрочным прогнозом, измерение высокочувствительного СРБ важно для принятия решения о необходимости интенсификации терапии, что может обеспечить болезнь модифицирующий эффект [100].

Концентрации С-реактивного белка и кальпротектина не только соотносятся между собой, но и способны отражать активность патологического процесса при ЮИА [71].

1.4. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЮИА.

Для лечения ЮИА используется большое число препаратов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами, общими механизмами действия, которых является способность подавлять развитие воспаления [6]. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) для орального, внутривенного и внутрисуставного применения, классические иммунодепрессанты (медленно действующие противоревматические средства) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1,6,9].

Основой патогенетического подхода к лечению ЮИА является назначение иммуносупрессивной терапии [6,7,9]. Среди иммунодепрессантов особое место занимает метотрексат, по структуре препарат близок к фолиевой (птероилглютаминовой) кислоте, от которой отличается заменой аминогруппы на карбоксильную в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [5,6,7,9]. В последние годы метотрексат рассматривается как один из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний человека [3,4]. Метотрексат относится к группе антиметаболитов [4,43].

В организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дегидрофолатредуктазой (ДГФ) с образованием метаболически активных продуктов — дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК [4,12]. Одним из основных фармакологических эффектов метотрексата является инактивация ДГФ [4]. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглютамилированию с образованием метаболитов, которые имеют важное значение в реализации биологической активности метотрексата [6].

Эти метаболиты в отличие от «нативного» метотрексата оказывают ингибирующее действие не только на ДГФ, но и на «дистальные» фолатависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР) трансамилазу и др. [4,5].

Предполагается, что полное ингибирование ДГФ, приводящее к снижению синтеза ДНК, имеет место главным образом при назначении сверхвысоких доз метотрексата (100–1000 мг/м^2 поверхности тела) и составляет основу антипролиферативного действия препарата, имеющего важное значение при лечении онкологических больных [4,5,12]. Напротив, при использовании низких доз метотрексата, которые применяются в ревматологии, фармакологические эффекты препарата связаны с действием его глутаминированных метаболитов, ингибирующих активность АИКАР [4].

В целом создается впечатление, что на фоне лечения низкими дозами МТ наблюдается переключение синтеза цитокинов с Th1 на Th2- тип (ИЛ 10), что и позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата, особенно очевидные при так называемых Th1-зависимых заболеваниях человека, таких, как ЮИА [4,5]. Другой точкой приложения метотрексата является ингибирование продукции протеолитических ферментов (коллагеназа и стромелизин), играющих важное значение в процессе деструкции суставов при ревматоидном артрите [5]. Наконец, совсем недавно были получены данные о том, что in vitro МТ стимулирует дифференцировку моноцитов и экспрессию Fas-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения антивоспалительных цитокинов (растворимый антагонист ИЛ1 и рФНО-75Р) и ингибирование синтеза ИЛ1b. При этом усиление дифференцировки моноцитов ассоциируется с увеличением чувствительности этих клеток к ФНО-индуцированному апоптозу [4]. В целом эти данные позволяют предположить, что один из вероятных механизмов антивоспалительного

действия МТ связан с подавлением рекрутирования незрелых и “воспалительных” моноцитов из костного мозга в зону воспаления и снижением продолжительности жизни этих клеток в воспаленных тканях [12].

Применение метотрексата в детской ревматологической практике существенно улучшило качество жизни большинства больных ЮИА, однако у многих пациентов с выраженным поражением суставов и активным прогрессирующим течением болезни даже при раннем назначении метотрексата возможность достижения стойкой ремиссии по-прежнему остается маловероятной [4-6].

Существенный прогресс, достигнутый в расшифровке общих закономерностей иммунных реакций и установлении важнейшей роли цитокинов, в частности ФНОα, обусловил изменение подходов к лечению ювенильного артрита [1,13,14,81].

В последние годы возможности эффективного лечения ЮИА значительно расширились в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов [17,21,49,60,88].

Первыми биологическими агентами, которые стали широко применять в клинической практике, стали ингибиторы ФНОα [22,24,25]. Первым ингибитором ФНО, эффективность и безопасность которого была изучена у детей с ЮИА, был этанерцепт [27].

Этанерцепт – генно-инженерный растворимый белок, состоящий из двух идентичных цепей рекомбинантного экстрацеллюлярного человеческого ФНО-рецептора р75, соединённого с Fc-доменом человеческого IgG1, которые эффективно связывают ФНОα и ФНОß (лимфотоксин-α), подавляя их активность [27,31]. Анализ результатов исследований эффективности и безопасности применения этанерцепта показал, что препарат высокоэффективен и хорошо переносится пациентами с ЮИА. За 10 лет использования этанерцепта накоплен

уникальный опыт его применения в педиатрической ревматологии [25,27,112]. По данным большого числа исследований, ответ на терапию этанерцептом составляет около 70% [112,122].

Этанерцепт был одобрен и лицензирован для лечения активного, резистентного к терапии олиго- и полиартикулярного ювенильного артрита у пациентов в возрасте старше 2 лет [131], а также, наряду с анакинрой, рекомендован Американской коллегией ревматологов (АКР) для лечения ЮИА с системным началом и активным артритом [137].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что биологические препараты являются высокоэффективными и безопасными для лечения пациентов с ЮИА и вывели нас в новую эру лечения этого заболевания [103,111,114].

В настоящее время проведено 16 рандомизированных контролируемых исследований генно-инженерных биологических препаратов для лечения детей с ЮИА [16,17,27,72,82]. Биологические агенты используются не только при резистентных случаях артрита, но также стали терапией первой линии при определенных вариантах ЮИА [82].

1.5. РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ И ИНФЕКЦИИ.

Дети, страдающие ревматическими заболеваниями (РЗ), в частности ЮИА, относятся к группе высокого риска развития бактериальных и вирусных инфекций, в том числе управляемых средствами вакцинопрофилактики [62,63,74].

Риск развития инфекций, в частности респираторного тракта, у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) в 2 раза выше, чем в популяции [48,58]. Причиной этого являются не только иммунологические нарушения, присущие ревматическим болезнями.

Постмаркетинговые исследования в различных странах показывают, что препараты, применяющиеся для лечения РЗ, также повышают риск развития инфекционных заболеваний [11,40,58]. Так, при применении метотрексата и других иммуносупрессивных препаратов возможно не только развитие гепатотоксичности, нейтропении или лимфопении, но и пневмоний, особенно в первый год от начала применения [41]. Ингибиторы ФНОα повышают риск развития бактериальных, грибковых и оппортунистических инфекций [58]. Длительное применение иммунодепрессантов у большинства пациентов с ЮИА повышает вероятность развития инфекционных осложнений и тяжесть их течения [10,58]. В свою очередь инфекционные осложнения являются фактором, провоцирующим обострение основного заболевания. Предполагается, что бактериальные липополисахариды функционируют как поликлональные активаторы В-клеток, включая аутореактивные В-клетки. Видимо поэтому острые респираторные инфекции (ОРИ) выступают в качестве фактора, провоцирующего обострение ревматических заболеваний в 39,5–47,6% случаев [36,45].

Инфекционные осложнения являются причиной отмены иммунодепрессантов и ГИБП. Отмена патогенетической терапии, иногда на достаточно длительное время в случае возникновения острой инфекции, в большинстве случаев угрожает пациентам с ЮИА развитием обострения основного заболевания и прогрессирования патологического процесса [29].

Особенно большой проблемой для категории пациентов, получающих иммунодепрессанты и ГИБП, является пневмококковая инфекция [45].

Пневмококковые инфекции - группа убиквитарно распространенных антропонозных болезней, обусловленных передающимся воздушно-капельным путем *Streptococcus pneumoniae*, характеризующимся

способностью проникать в обычно стерильные среды организма человека, вызывая серьезную патологию с высокой степенью летальности [39,98].

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) — самый частый возбудитель инвазивных и неинвазивных инфекций — пневмонии, менингита, бактериемии, среднего отита и синусита, прежде всего у детей раннего возраста, а также у пожилых лиц [39,113].

Пневмококки передаются при непосредственном контакте с выделениями из дыхательных путей пациентов и здоровых носителей [54]. Рост устойчивости пневмококка к обычным антибиотикам подчеркивает необходимость вакцинации, которая будет использоваться для управления пневмококковой инфекцией [80].

Широкая распространенность пневмонии связана с обилием серотипов пневмококка. Описан 91 тип капсульных антигенов, которые и определяют серотип пневмококка, из этого числа около 20 серотипов ассоциированы с более чем 80% пневмококковых заболеваний во всем мире [38]. Именно полисахаридная капсула, которая защищает пневмококки от фагоцитоза, является их главным фактором вирулентности. Тем не менее, защитный эффект капсулы может быть нейтрализован антителами к капсульным антигенам, в основном опсонизирующими [38].

На сегодняшний день заболевания, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, остаются глобальной проблемой общественного здравоохранения [54].

В развитых странах *Streptococcus pneumoniae* является наиболее частым возбудителем бактериемии, внебольничной пневмонии, отита, также наносит серьезный ущерб здоровью населения [18].

1.6. ПРОБЛЕМЫ ВАКЦИНАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ.

Ревматические болезни и длительная терапия иммунодепрессантами и генно-инженерными биологическими препаратами повышают риск развития инфекционных осложнений [11], однако по-прежнему существует предубежденность в отношении прививок у пациентов с ЮИА, не только у населения нашей страны, но и у многих врачей, в том числе и ревматологов [29,59,119], которую сформировала длительная антивакцинальная пропаганда. Несмотря на наличие в других странах современных инструкций по использованию вакцин и публикацию руководств для врачей, где рекомендована расширенная иммунизация лиц, страдающих хроническими заболеваниями, и пациентов с вторичным иммунодефицитом на фоне длительной иммуносупрессивной терапии, – эти больные в большинстве своем не вакцинируются, информации о качестве формирующегося противоинфекционного иммунного ответа, безопасности процедуры и ее дальнейшего влияния на ревматическую патологию недостаточно [36,115,129].

До настоящего времени механизмы развития аутоиммунных заболеваний после вакцинации до конца не выяснены. На протяжении десятилетий утверждалось, что в ответ на вакцинацию в ходе длительной моноклональной активации иммунокомпетентных клеток может произойти сбой в работе механизмов, отвечающих за иммунологическую толерантность к аутологичным структурам человеческого организма [45].

Некоторые исследователи рассматривают в качестве «виновников» адъюванты и микробные агенты, содержащиеся в вакцинах [30,99]. При этом наиболее часто описываемым механизмом развития аутоиммунных реакций в ответ на действие инфекционного агента является феномен молекулярной (или антигенной) мимикрии [5]. Суть его состоит в том, что при наличии у макроорганизма и компонентов вакцины общих антигенных

детерминант инициируемый иммунный ответ приводит к возникновению перекрестных реакций со сходными аутоантигенами поражаемых тканей человека [5]. Особенностью этого феномена является сохранность аутоиммунных реакций даже после элиминации первичного антигена. Полагают, что данный эффект обеспечивается изменением антигенной структуры белковых молекул макроорганизма, высвобождением из клеток большого количества неизмененного белка (вирус–опосредованная токсичность), экспрессией «спящего» гена, высокой локальной концентрацией цитокинов [30]. Эти механизмы могут обусловить аутоиммунный процесс (как по отдельности, так и в сочетании) [30].

Также существует мнение, что с проведением массовой иммунизации уменьшилась частота инфекционных заболеваний и таким образом произошло переключение с Th2– иммунного ответа на Th1–обусловленный аутоиммунитет, что и привело к нарастанию заболеваемости аутоиммунной патологией [4,5,45].

Несмотря на то, что достоверные эпидемиологические наблюдения, где бы прослеживалась связь между вакцинацией и развитием аутоиммунных заболеваний отсутствуют, а также наличие данных о том, что иммунизация не влияет негативно на течение основного заболевания, в настоящий момент распространена практика систематических отводов от профилактических прививок на длительные сроки в группах пациентов с хроническими заболеваниями [10,101,102,126].

1.7. ВАКЦИНАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККА.

В настоящее время профилактика инфекционных заболеваний у детей с ювенильным идиопатическим артритом в условиях проведения иммуносупрессивной и биологической терапии приобретает особое значение, поскольку требует решения вопроса о выходе из порочного круга предубежденности к вакцинации. Принятие решения об

иммунизации ребенка с ЮИА подразумевает особую ответственность педиатров и детских ревматологов.

Эффективность вакцинации против различных инфекций у пациентов с аутоиммунными заболеваниями изучается с 1947 г. [11].

Систематические обзоры результатов вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями против инфекционных болезней резюмируют, что большинство вакцин эффективны и безопасны, даже когда пациенты получают иммуносупрессивные препараты [26,32,34].

Несмотря на имеющиеся международные рекомендации по иммунизации пневмококковых заболеваний, вакцинальная активность в разных странах отличается [52,104].

Французские и британские авторы провели аудит иммунизации во Франции и Великобритании [53,56]. Оказалось, что частота охвата вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции в обеих последовательных когортах больных ЮИА была достаточно низкой (субоптимальной) и составила 28 и 37%, соответственно. В качестве одной из главных причин этого фигурировало отсутствие приверженности в отношении вакцинации со стороны лечащих врачей [53,56].

Пневмококковые вакцины предназначены для защиты от серотипов, наиболее часто вызывающих тяжелые пневмококковые инфекции. В настоящее время на международном рынке имеются три пневмококковые вакцины, охватывающие разное число серотипов: конъюгированные 10- и 13-валентные (10 ПКВ и 13 ПКВ) и не конъюгированная 23-валентная полисахаридная (ППВ23). Последняя показана для использования у детей в возрасте старше 2 лет и взрослых, имеющих высокий риск тяжелых (инвазивных) пневмококковых заболеваний [54], 10 ПКВ — у детей в возрасте до 5 лет [38], а 13 ПКВ может применяться с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту [54].

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная включает 13 активных веществ, представляющих собой

пневмококковые полисахариды, полученные из грамположительных бактерий *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком-носителем CRM197, и адсорбированные на алюминии фосфате. Введение вакцины вызывает выработку антител к капсулярным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекций, вызываемых включенными в вакцину серотипами пневмококка [54]. Вакцина включает серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие инвазивные пневмококковые инфекции (ИПИ) по всему миру [38]. Эффективность вакцины доказана в профилактике ИПИ, в том числе пневмонии и острого среднего отита, в крупномасштабных клинических исследованиях [37,38,54].

Вакцина хорошо переносится пациентами и является безопасной. Она формирует развитие Т-клеточного иммунного ответа, характеризующегося как иммунной памятью, так и стимуляцией гуморального ответа на последующее введение пневмококковых полисахаридов, содержащихся в вакцине [37]. Вакцина ПКВ13 в настоящее время единственная доступная в продаже конъюгированная пневмококковая вакцина, зарегистрированная в 90 странах мира, которая включена в Национальный календарь прививок в Российской Федерации [37]. Учитывая высокую эффективность иммунизации против пневмококка, вакцина рекомендована у взрослых больных ревматоидным артритом, у которых в ретроспективном исследовании с 1963 по 2008 гг. по данным статистических отчетов был выявлен относительный риск инвазивной пневмококковой инфекции, который составил 2,47 (2,41–2,52) [47].

В наблюдательном проспективном исследовании J. Nagel и соавт. изучен риск возникновения тяжелой пневмококковой инфекции у 505 взрослых больных ревматоидным артритом [117]. С использованием

диагностических кодов Международной классификации болезней 10-го пересмотра проанализирована заболеваемость пневмококковой этиологии за 4 года до вакцинации и в течение 4,5 лет после. В исследовании оценивался риск развития тяжелых инфекций. К ним относили пневмонии, другие инфекции нижних дыхательных путей, менингит, сепсис, септический артрит. Относительный риск (relative risk, RR) развития инфекции был рассчитан как частное число инфекционных событий до и после вакцинации. Пациенты с ревматоидным артритом вакцинировались 7 ПКВ, которая была предшественницей 13 ПКВ. Результаты анализа показали, что иммунопрофилактика обеспечила снижение риска предполагаемых серьезных пневмококковых инфекций примерно на 45% по сравнению с не вакцинированными пациентами [117].

В другом исследовании этого же автора у взрослых пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритом сравнивались уровни антител после вакцинации 7 ПКВ с уровнем заболеваемости серьезными пневмококковыми инфекциями [116]. В исследование были включены 497 пациентов, из них 248 - с ревматоидным артритом, 249 - со спондилоартритом; 85 больных получали метотрексат, 169 — комбинацию метотрексата и ингибитора ФНОα, 157 — один ингибитор ФНОα, 85 — нестероидные противовоспалительные препараты/анальгетики. Всем пациентам вводилась 1 доза 7ПКВ. Уровни антител к серотипам пневмококка 6B и 23F анализировались с использованием стандартного иммуноферментного анализа (Enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA) до и через 4−6 нед. после вакцинации. Результаты исследования показали, что у пациентов с тяжелыми инфекциями после вакцинации титры поствакцинальных антител как к серотипу 6B ($p = 0,04$), так и к серотипу 23F ($p = 0,04$) были значительно ниже средних значений в когорте. Пациенты с высокими титрами поствакцинальных антител реже переносили серьезные инфекции [116].

В исследовании M.C. Kapetanovic и соавт. 88 взрослых больных ревматоидным артритом, которые получали ритуксимаб, абатацепт и тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом были вакцинированы 7ПКВ [94]. Уровень специфических иммуноглобулинов (ИГ) класса G к серотипам пневмококка 23F и 6B были измерены с использованием стандартизированного иммуноферментного анализа с расчетом средних геометрических уровней антител (Geometric mean concentrations, GMC) до вакцинации и через 4−6 нед. после нее. Иммунный ответ определяли как частное значение уровня антител после вакцинации к их уровню до иммунизации, и он считался положительным при соотношении ≥ 2. В когорте больных, получавших ритуксимаб (n = 26) и абатацепт (n = 17), было выявлено снижение иммунного ответа по сравнению с группой, лечившихся тоцилизумабом, метотрексатом, и контрольной группой [94].

В дальнейшем эти результаты были подтверждены в более широком исследовании, в котором все пациенты (n = 505) были разделены на шесть групп. В первую группу были включены больные ревматоидным артритом, получавшие метотрексат, во вторую — метотрексат в комбинации с ингибиторами ФНОα, в третью — ингибиторы ФНОα, в четвертую группу вошли больные спондилоартритом, лечившиеся метотрексатом в комбинации с ингибиторами ФНОα, в пятую — пациенты, получавшие только ингибиторы ФНОα. В контрольную группу были включены пациенты со спондилоартритом, которые получали нестероидные противовоспалительные препараты /анальгетики. Результаты исследования показали, что у пациентов, лечившихся ингибиторами ФНОα, среднегеометрическое отношение антител до и после вакцинации не отличалось от значения в контрольной группе [92]. У пациентов, получавших метотрексат или его комбинацию с ингибитором ФНОα, отмечалось снижение уровня вакцинального ответа по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

В работе M. Kapetanovic и соавт. было показано, что среди 149 взрослых больных ревматоидным артритом лучшая продукция антител в ответ на вакцинацию против пневмококка отмечена в группе, получавших только ингибитор ФНОα (инфликсимаб, этанерцепт) в отличие от групп пациентов, в лечении которых были использованы комбинация ингибиторов ФНОα с метотрексатом ($p = 0,037$) или только метотрексат ($p < 0,001$) [93].

K.L. Winthrop и соавт. [139] провели два исследования (A и B) у пациентов с ревматоидным артритом, у которых в 2011/2012 гг. применяли ППВ23 [139]. В исследование А были включены 200 пациентов, которые лечились метотрексатом. Больные были рандомизированы на 2 группы, получавшие метотрексат с тофацитинибом, либо – метотрексат с плацебо. В группе пациентов, лечившихся метотрексатом с тофацитинибом, титры антипневмококковых антител были достоверно ниже, чем в группе контроля, которая получала плацебо ($p < 0,05$). В исследовании В ($n = 183$) пациенты лечились тофацитинибом, либо его комбинацией с метотрексатом. После рандомизизации пациенты первой группы продолжали получать тофацитиниб, во второй группе препарат был отменен. Больных обеих групп вакцинировали ППВ23 и вакциной против гриппа. Титр антипневмококковых антител оценивался через 35 дней. После вакцинации титры серотипспецифических IgG у пациентов всех групп значительно наросли ($p < 0,005$) [139].

По данным K. Migita и соавт. при вакцинации ППВ23 пациентов с ревматоидным артритом, получавших такролимус или комбинацию иммуносупрессантов, иммунный ответ в виде продукции специфических IgG и индекса опсонизации у больных, которые лечились метотрексатом с такролимусом, был в несколько раз ниже, чем у пациентов, получавших только такролимус [107].

В исследовании E. Coulson и соавт. было показано, что однократное введение ППВ23 в дебюте ревматоидного артрита у взрослых до назначения метотрексата обеспечивало защиту против пневмококковой пневмонии в течение 10 лет [57].

В исследовании ARRIVE оценивалась эффективность и переносимость ППВ23 у 21 взрослого больного ревматоидным артритом, у которых применялся абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела внутривенно в сочетании с метотрексатом. Всех пациентов вакцинировали за 7 дней до введения очередной дозы абатацепта. Положительный иммунный ответ через 1 мес после вакцинации на 1 и более серотип зарегистрирован у 81% больных, на 2 и более — у 71%, на 3 и более — у 48%, на 4 и более серотипа — у 33% пациентов. Авторы указывают на необходимость проверки полученных результатов в крупномасштабных исследованиях [130].

В исследовании N.E. Aikawa и соавт. [42] больные РА были разделены на две группы: пациенты первой группы получали этанерцепт (n = 17), второй — метотрексат (n = 10). Всем участникам исследования провели однократную иммунизацию ППВ23 [42]. Клинические и лабораторные параметры активности заболевания оценивались до и после вакцинации. Спустя 2 мес. у всех пациентов удалось добиться адекватного ответа на вакцинацию (сероконверсия ≥ 50% от всех серотипов). Уровни специфических IgG были сходными в группах больных, получавших и не получавших ингибиторы ФНОα [42].

В педиатрической практике на данный момент существует небольшое число исследований эффективности и безопасности вакцинации против пневмококка [66].

Большинство пациентов с ЮИА лечатся иммунодепрессантами и, в соответствии с рекомендациями Европейской лиги против ревматизма

(European League Against Rheumatism, EULAR), им должна проводиться иммунизация пневмококковой конъюгированной вакциной [104].

Греческие ученые E. Farmaki и соавт. [66] провели исследование эффективности 7ПКВ у 63 детей с ЮИА. Больные были разделены на 2 группы. Пациенты первой группы (n = 31) получали ингибиторы ФНОα; пациенты второй группы (n = 32) — метотрексат. После введения первой дозы 7ПКВ в обеих группах средние геометрические титры всех серотипов вакцины были значительно увеличены ($p < 0,0001$). Однако, у больных, лечившихся ингибитором ФНОα, средняя геометрическая концентрация титров антител против серотипов 4, 14 и 23F ($p < 0,05$), была значительно ниже, чем у пациентов 2 группы. Ни у одного пациента не выявлено серьезных побочных эффектов на фоне вакцинации [66] .

Таким образом, анализ данных доступной литературы показал:

1. Ювенильный идиопатический артрит – тяжелое неуклонно-прогрессирующее заболевание, контроль над которым можно достичь только применением иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов.

2. У иммунокомпроментированных пациентов, длительно получающих иммунодепрессанты и ГИБП, повышается риск развития инфекционных осложнений, в частности вызванных пневмококком, что приводит к отменам лекарственных препаратов и снижает приверженность лечению.

3. Вакцинация взрослых пациентов с ревматическими болезнями против пневмококка на фоне применения иммунодепрессантов и ГИБП эффективна, обеспечивает адекватный иммунный ответ в виде повышения уровня антипневмококковых антител более, чем в 2 раза и снижение коэффициента заболеваемости.

4. В детской ревматологической практике распространена практика отвода от вакцинации.

5. У пациентов с ЮИА не изучались:

- эффективность и безопасность иммунизации 13 валентной конъюгированной пневмококковой вакциной в фазе лекарственной ремиссии на фоне лечения иммунодепрессантом – метотрексатом и ингибитором ФНОα, растворимым рецептором к ФНО – этанерцептом, и в активной фазе болезни до инициации противоревматической терапии;

- микробный пейзаж, частота и структура хронических заболеваний носоглотки и острых инфекционных осложнений в условиях применения метотрексата или этанерцепта;

- частота достижения защитного уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка и выраженность иммунологического ответа при вакцинации 13 ПКВ на фоне применения метотрексата и этанерцепта и до инициации противоревматической терапии, в сравнении с контрольной группой;

- частота инфекционных осложнений, назначения антибактериальных препаратов и приверженность противоревматической терапии до и после иммунизации 13 ПКВ;

- влияние иммунизации 13 ПКВ на клинические показатели активности и лабораторные предикторы обострения заболевания (высокочувствительный СРБ и белок S-100);

- переносимость вакцинации конъюгированной 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на базе Федерального Государственного Автономного Учреждения «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». 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.

2.1. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ.

1. Возраст от 0 до 18 лет.
2. Подтвержденный диагноз ювенильного идиопатического артрита по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology): олигоартикулярный и полиартикулярный ЮИА [120].

2.2. 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

2.3. УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

В исследование было включено 125 детей, из них 100 пациентов с ЮИА которые составили основную группу, и 25 детей контрольной группы.

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

2.4. ПРИМЕНЯВШИЕСЯ ПРЕПАРАТЫ.

2.4.1. 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина.

Вакцинация 13ПКВ проводилась на базе отделения вакцинопрофилактики ФГАУ НМИЦ ЗД Минздрава России (зав. отделением – к.м.н., Н.Е. Ткаченко) однократно в дозе (0,5 мл) подкожно, на фоне терапии основного заболевания метотрексатом или этанерцептом, либо за 3 недели до назначения метотрексата или этанерцепта.

2.4.2. Метотрексат.

Применялся в стандартной дозировке — 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю подкожно [4].

2.4.3. Этанерцепт.

Применялся в стандартной дозе 0,8 мг/кг/неделю, подкожно 1 или 2 (0,4 мг/кг) раза в неделю.

2.5. АНАЛИЗИРУЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ.

2.5.1. Суставы с активным артритом.

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

2.5.2. Ремиссия ЮИА.

Устанавливали согласно критериям C. Wallace [137]. 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 недели.

2.5.3. Частота и структура хронических заболеваний ЛОР органов.

Оценивалась у пациентов с ЮИА до иммунизации 13 ПКВ. Диагноз устанавливался врачом - оториноларингологом.

2.5.4. Частота и структура острых инфекционных осложнений.

Оценивалась за 6 месяцев до вакцинации и через 6 месяцев после иммунизации путем анкетирования родителей пациентов.

Проводился перерасчет в человеко-недели.

Сумма длительностей риска складывалась из длительности наблюдения – 6 месяцев за каждым пациентом и равнялась в каждой группе 600 человеко-недель (4 недели х 6 месяцев х 25 человек = 600 человеко-недель).

Проводилось сравнение результатов в основных группах и в контрольной группе.

2.5.5. Частота назначения антибиотиков.

Оценивалась за 6 месяцев до вакцинации и через 6 месяцев после иммунизации. Регистрировался факт назначения антибактериальных препаратов.

Проводился перерасчет в человеко-недели.

Сумма длительностей риска складывалась из длительности наблюдения – 6 месяцев за каждым пациентом и равнялась в каждой группе 600 человеко-недель (4 недели х 6 месяцев х 25 человек = 600 человеко-недель).

Проводилось сравнение результатов в основных группах и в контрольной группе.

2.5.6. Приверженность терапии метотрексатом/этанерцептом.

Оценивалась за 6 месяцев до вакцинации и через 6 месяцев после иммунизации.

Регистрировались все случаи отмены метотрексата/этанерцепта. Проводился перерасчет в человеко-недели. Сумма длительностей риска складывалась из длительности наблюдения – 6 месяцев за каждым пациентом и равнялась в каждой группе 600 человеко-недель (4 недели х 6 месяцев х 25 человек = 600 человеко-недель).

Проводилось сравнение результатов в основных группах.

2.5.7. Коэффициент заболеваемости.

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

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

2.5.8 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).

2.5.9. Уровень антител 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 VaccZymeTM Anti*PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Bir* mingham, Великобритания). Исследование показателя проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории (зав. лабораторией – д.м.н., Н.А. Маянский).

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 [28]) через 4 нед. после вакцинации. Проводили сравнение результатов в основных группах и в контрольной группе.

2.5.10. Зависимость вакцинального ответа от длительности лечения метотрексатом/этанерцептом.

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

2.5.11. Безопасность вакцинации

а) Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮИА.

Определялись: число припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, суставов с активным артритом, длительность утренней скованности, показатель СОЭ.

Оценивались до и через 4 недели после вакцинации.

б) Уровень белка S-100.

Определялся в день вакцинации (день 0) и через 4 недели 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 клинико-диагностической лаборатории (зав. лабораторией – д.м.н., Н.А. Маянский).

Проводилось сравнение результатов в основных группах и в контрольной группе.

в) Уровень высокочувствительного С-реактивного белка.

Определялся в день вакцинации (день 0) и через 4 недели после вакцинации методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов High sensitivity C-reactive protein enzyme immunoassay test kit (BIOMERICA, INC., США, Калифорния). Исследование показателя проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории (зав. лабораторией – д.м.н., Н.А. Маянский). 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.

2.5.12. Безопасность иммунизации 13 ПКВ.

Оценивали по характеру течения поствакцинального периода. С этой целью регистрировались все неблагоприятные события в течение 4-х недель 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, гиперемию, уплотнение или отек в месте инъекции.

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

2.6. 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 $p<0,05$.

ГЛАВА 3

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ.

Демографическая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

В исследование было включено 125 детей, из них 100 пациентов с ЮИА, которые составили основную группу, и 25 детей контрольной группы.

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

Возраст детей на момент включения в исследование составил от 2 до 15 лет; Me возраста пациентов в Ia и Ib группе - 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 больных с ЮИА, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

У всех пациентов основных групп установлен ювенильный идиопатический артрит без системных проявлений: олигоартрит в ремиссии — у 52% и 36%, полиартрит в ремиссии - у 48% и 64% у пациентов Ia и Ib группы, соответственно; активный олигоартрит - у 28% и 24%, активный полиартрит - у 72% и 76% пациентов IIa и IIb группы, соответственно.

Длительность болезни у пациентов Ia и Ib группы составила 14 (10;17) и 15 мес. (12;18); IIa и IIb группы – 3 (2;4) и 4 (3;5) мес., соответственно. Длительность болезни у детей, находившихся в ремиссии заболевания, достоверно не отличалась, но была статистически значимо больше, чем у пациентов Ia и IIb группы, соответственно (табл.2). Одна треть детей (31%) заболели ЮИА в раннем возрасте (от 1 до 5 лет), половина (48%) – от 5 до 10 лет, 21 % - в возрасте от 10-ти до 16-ти лет. Ме возраста дебюта заболевания составила 4 (3;6) и 5 (3;8) лет у пациентов Ia и Ib группы; 6 (4;9) и 6 (4;8) лет – у больных IIa и IIb группы, соответственно. Возраст дебюта заболевания у пациентов всех групп достоверно не отличался (табл.2).

В группе больных ЮИА в стадии ремиссии (n=50) 25 получали метотрексат, 25 — этанерцепт. Медиана длительности терапии метотрексатом составила — 12 (8; 14) мес. (min — 6 мес., max — 30 мес.), этанерцептом – 12 (8; 15) мес. (min — 6 мес., max — 23 мес.). На момент включения в исследование у всех пациентов Ia и Ib группы была зарегистрирована ремиссия заболевания по критериям C. Wallace [137]. Длительность ремиссии у пациентов, получавших метотрексат, составила 6 (4;11) мес. (min — 1 мес, max — 24 мес.); этанерцепт – 9 (6;12) мес. (min — 1 мес., max — 17 мес.).

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 МТ n=25	**Ib ЭТА n=25**	**IIa МТ n=25**	**IIb ЭТА n=25**		
Мальчики, % (абс.)	56% (14)	32% (13)	40% (10)	36% (9)	44% (11)	0,513
Девочки % (абс.)	44% (11)	68% (17)	60% (15)	64 % (16)	56% (14)	
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:

МТ – метотрексат

ЭТА – этанерцепт

Анализ активности ЮИА показал, что у больных Ia и Ib группы все показатели, отражающие активность заболевания (число болезненных, припухших суставов, число суставов с активным артритом), а также лабораторные маркеры (показатель СОЭ) соответствовали стадии ремиссии. 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 (табл.2).

Достоверной разницы между показателями у пациентов IIa и IIb группы не выявлялось (табл.2).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений до проведения иммунизации 13 ПКВ.

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.) **Полиартикулярный ЮИА, % (абс.)**	48 % (12) 52 % (13)	64% (16) 36 % (9)	72% (18) 28% (7)	76% (19) 24 % (6)	0,043
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
Уровень белка S-100, Me (25;75); мкг/мл	0,85 (0,41;2,78)	1,19 (0,39;3,51)	5,73 (3,21;8,96)	5,69 (4,72;8,90)	0,001

Примечание:

МТ – метотрексат

ЭТА – этанерцепт

3.2.ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИММУНОДЕПРЕССАНТОМ МЕТОТРЕКСАТОМ И РАСТВОРИМЫМ РЕЦЕПТОРОМ К ФНОα ЭТАНЕРЦЕПТОМ НА ИНДЕКС ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ЧАСТОТУ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И НАЗНАЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ, ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

На этом этапе работы были поставлены следующие задачи.

Проанализировать:

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

3.2.2. Частоту и структуру хронических заболеваний носоглотки у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 ПКВ.

3.2.3. Частоту и структуру острых инфекционных осложнений и индекс заболеваемости у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 ПКВ.

3.2.4. Частоту назначения антибиотиков у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 ПКВ.

3.2.5. Частоту отмен противоревматических препаратов у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13ПКВ.

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

Спектр микроорганизмов, выявленных при бактериологическом обследовании отделяемого из носоглотки, представлен в таблице 3.

Для установления частоты бактерионосительства и оценки актуального серопейзажа штаммов всем пациентам с ЮИА проведено микробиологическое исследование отделяемого из носоглотки с определением серотипов.

Таблица 3. Спектр микроорганизмов, выделенных из носоглотки у пациентов с ЮИА без системных проявлений до вакцинации 13 ПКВ.

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

Анализ результатов микробиологического исследования отделяемого из носоглотки выявил носительство флоры 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, соответственно.

Наиболее часто из носоглотки высевались *Staphylococcus aureus* (14%) 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 оппуртонистическим инфекциям: *Streptococcus viridans* , *Streptococcus agalactiae* , *Streptococcus oralis* (табл.3).

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

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

Частота и структура хронических заболеваний ЛОР органов у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 валентной пневмококковой конъюгированной вакциной представлена в таблице 4.

Хронические заболевания ЛОР органов были диагностированы 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 хроническими заболеваниями ЛОР органов выявлялись хронический аденоидит и хронический тонзиллит. Реже диагностировались хронический фарингит и хронический рецидивирующий отит – у 6/34 (18%) пациентов, соответственно (табл. 4).

Достоверной разницы в частоте развития хронических заболеваний ЛОР органов у пациентов с ЮИА, получавших и не получавших противоревматические препараты, выявлено не было.

Таблица 4. Частота и структура хронической патология 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)	≥0,05
Хронический тонзилит	14% (7)	12% (6)	≥0,05
Хронический фарингит	4% (2)	2% (1)	≥0,05
Хронический рецидивирующий отит	4% (2)	2% (1)	≥0,05
Всего:	38% (19)	30% (15)	≥0,05

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

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

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

	Пациенты с ЮИА n=100				**Контрольная группа n=25**
	I группа ремиссия n=50		**II группа обострение n=50**		
	Ia МТ n=25	**Ib ЭТА n=25**	**IIa МТ 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%	—

Примечание:

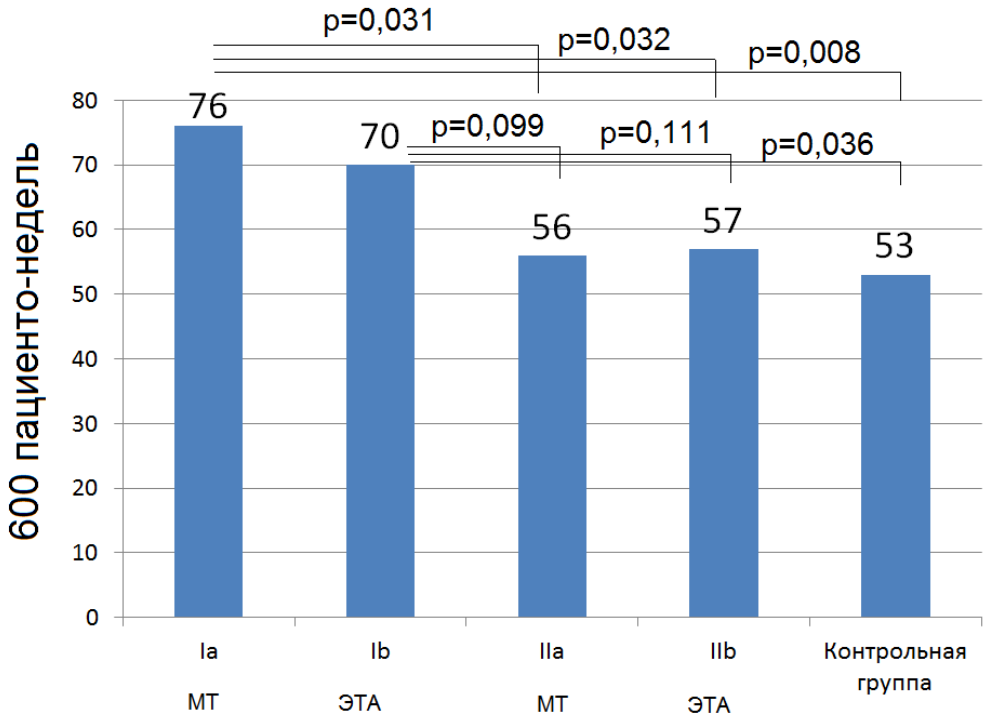
ОРИ – острые респираторные инфекции

В течение 6 месяцев 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).

Частота острых инфекционных осложнений (на 600 пациенто/недель) у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 валентной пневмококковой конъюгированной вакциной представлена на рисунке 1.

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).

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



Примечание:

Ia - пациенты с ЮИА в ремиссии заболевания на терапии метотрексатом

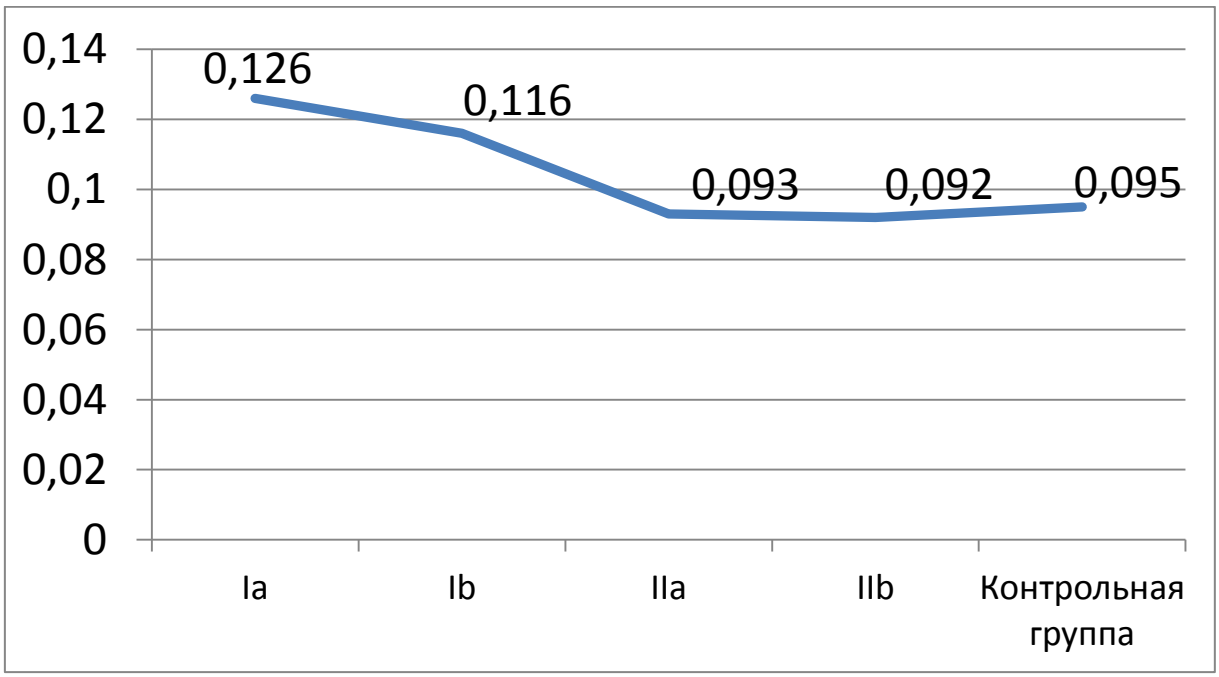
Ib - пациенты с ЮИА в ремиссии заболевания на терапии этанерцептом

IIa - пациенты с ЮИА в обострении заболевания, которым через 3 недели от вакцинации инициирована терапия метотрексатом

IIb - пациенты с ЮИА в обострении заболевания, которым через 3 недели от вакцинации инициирована терапия этанерцептом

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 (рис. 2).

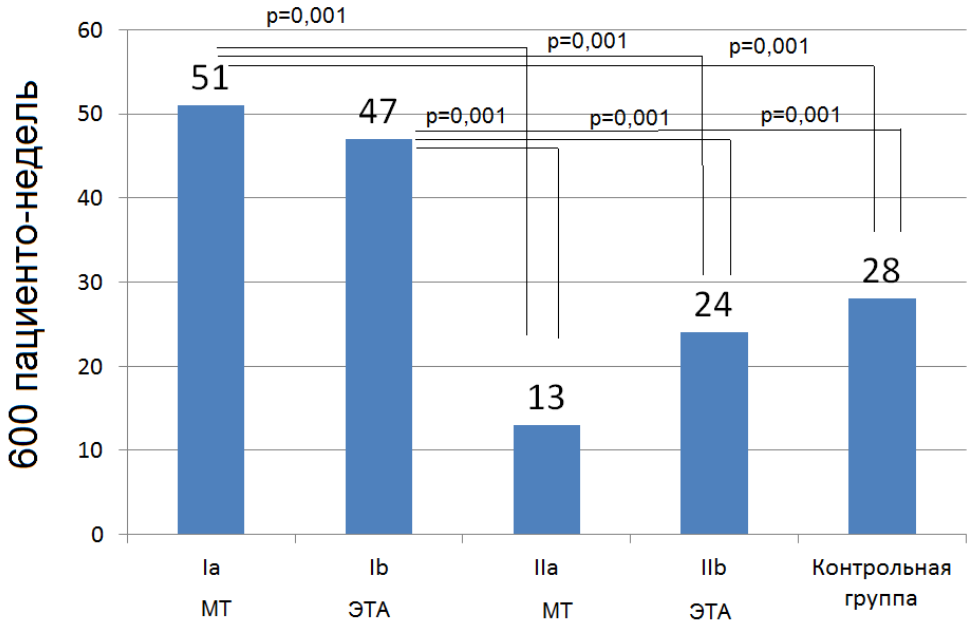
Рисунок 2. Коэффициент заболеваемости у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 ПКВ.



3.2.4. Частота назначения антибиотиков у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 ПКВ.

Частота назначения антибиотиков у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис. 3.

Рисунок 3. Частота назначения антибиотиков у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 ПКВ (600 пациенто-недель).



Примечание:

Ia - пациенты с ЮИА в ремиссии заболевания на терапии метотрексатом

Ib - пациенты с ЮИА в ремиссии заболевания на терапии этанерцептом

IIa - пациенты с ЮИА в обострении заболевания, которым через 3 недели от вакцинации инициирована терапия метотрексатом

IIb - пациенты с ЮИА в обострении заболевания, которым через 3 недели от вакцинации инициирована терапия этанерцептом

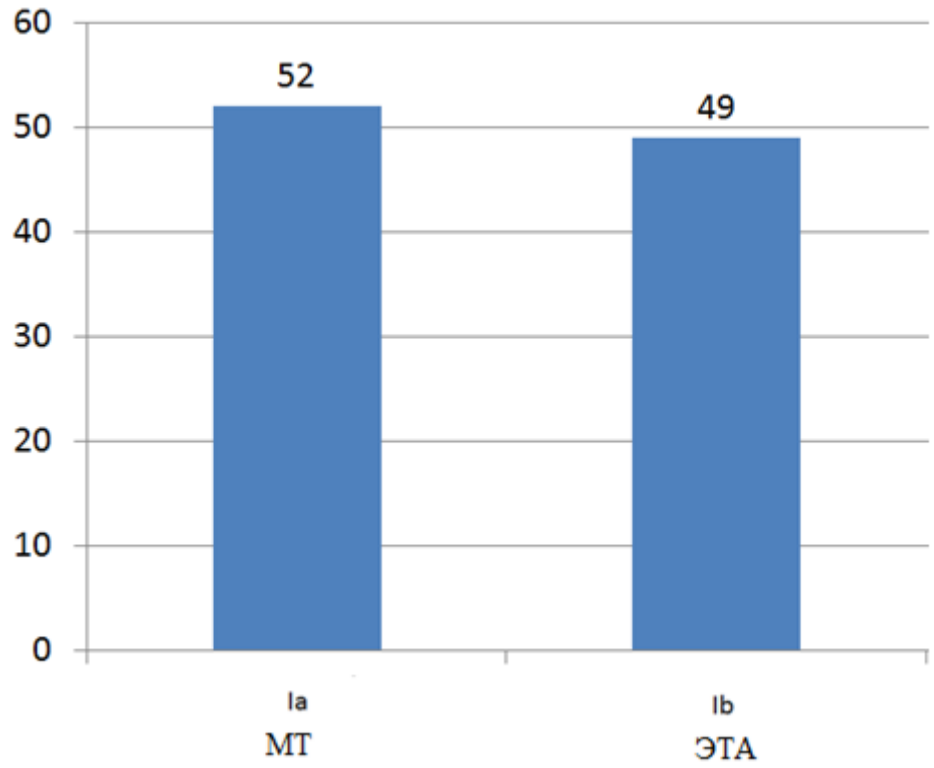
Анализ частоты применения антибактериальных препаратов у детей, включенных в исследование, показал, что до вакцинации у больных ЮИА,

находившихся в стадии ремиссии на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом, антибиотики применяли практически при каждом инфекционном событии, с частотой 51 и 47/600 пациенто-недель, соответственно. У пациентов с ЮИА, не лечившихся противоревматическими препаратами, и у детей контрольной группы антибиотики назначались достоверно реже (p=0,001), чем детям, получавшим иммунодепрессант и ингибитор ФНО. Частота применения антибактериальных препаратов составила 13 и 24/600 пациенто-недель в IIa и IIb группе, соответственно, и 18/600 человеко-недель – в группе контроля (рис.3).

3.2.5. Частота отмен метотрексата и этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 ПКВ.

Частота отмен метотрексата и этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизации 13 ПКВ представлена на рисунке 4. Анализ приверженности противоревматической терапии у пациентов, находившихся в ремиссии на фоне лечения противоревматическими препаратами до вакцинации 13 ПКВ, показал, что при возникновении инфекционного события метотрексат (Ia группа) и этанерцепт (Ib группа) отменялись с частотой 52 и 49/600 пациенто-недель, соответственно.

Рисунок 4. Частота отмен метотрексата и этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений до иммунизиции 13 ПКВ.



Заключение.

Таким образом, результаты этого фрагмента исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Носительство патогенной и оппортунистической флоры в отделяемом из носоглотки выявлено у половины больных ЮИА, в том числе *Streptococcus pneumoniae – у 11%*; хронические формы патологии ЛОР органов – у одной трети, острые инфекционные осложнения - у всех пациентов с ЮИА, получавших и не получавших противоревматические препараты. В структуре хронических заболеваний ЛОР органов 82% составляли хронический аденоидит и хронический тонзиллит, 18% - хронический фарингит и хронический рецидивирующий отит; в структуре острых инфекционных осложнений более 60% - ОРИ, ~20% - острый средний отит и острый бронхит, 12% - пневмония.

2. 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.

3.3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ 13 ПКВ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ.

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи.

Проанализировать:

3.3.1. Иммунологическую эффективность вакцинации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

3.3.2. Частоту инфекционных осложнений, индекс заболеваемости и частоту назначения антибактериальных препаратов у пациентов с ЮИА без системных проявлений после иммунизации 13 ПКВ.

3.3.3. Приверженность пациентов с ЮИА без системных проявлений лечению иммунодепрессантом - метотрексатом и ингибитором ФНОα – этанерцептом после иммунизации 13 ПКВ.

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

В ходе исследования проводился анализ иммуногенной эффективности вакцинации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА, получающих и не получающих противоревматические препараты, в сравнении с показателями детей контрольной группы. Уровень анти-SPP IgG-антител контролировался в динамике у всех детей, включенных в исследование (n=125).

Динамика уровня анти-SPP IgG-антител в сыворотке крови у пациентов с ЮИА до и после вакцинации 13 ПКВ представлена в таблице 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 13ПКВ.

Показатель	**Уровень сывороточных анти-SPP IgG, мг/л, Me (25;75)**				
	Пациенты с ЮИА n=100				**Контрольная группа (n=25)**
	I группа ЮИА ремиссия n=50		**II группа ЮИА обострение n=50**		
	Ia МТ n=25	**Ib ЭТА n=25**	**IIa МТ 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 результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы)	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001

Примечание: # - различие между 1 и 4 группой, p=0,022 **МТ** – метотрексат **ЭТА** – этанерцепт

До вакцинации 13ПКВ Ме уровня специфических антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови у всех детей, включенных в исследование, достоверно не отличалась и составила: 22 (14,1;35,3) мг/л и 20,1 (16,5;33,6) мг/л – у пациентов в Ia и Ib группы; 15,9 (12,75;45,5) и 14,3 (6,99;19,7) мг/л – в IIa и IIb группы, соответственно; 19,9 (13,5;27,6) мг/л – в контрольной группе (табл. 6).

Через 4 недели после вакцинации 13 ПКВ титр анти-SPP IgG в сыворотке крови достоверно нарос у всех детей, включенных в исследование. У пациентов, находившихся в стадии ремиссии заболевания на фоне лечения МТ - более, чем в 2 раза (p=0,001) и составил 59,1 (45,5; 84,4) мг/л; у детей, лечившихся этанерцептом – более чем в 3 раза и составил 86,2 (48,6; 152) мг/л (табл. 6).

У больных ЮИА, находившихся в обострении заболевания, титр антител после иммунизации увеличился более, чем в 3 раза и составил 70,4 (53,3; 148,0) и 84,1 (65,0; 170,0) мг/л во IIa и IIb группе, соответственно.

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 – 71,5 (53,2; 185,0) мг/л (табл. 6).

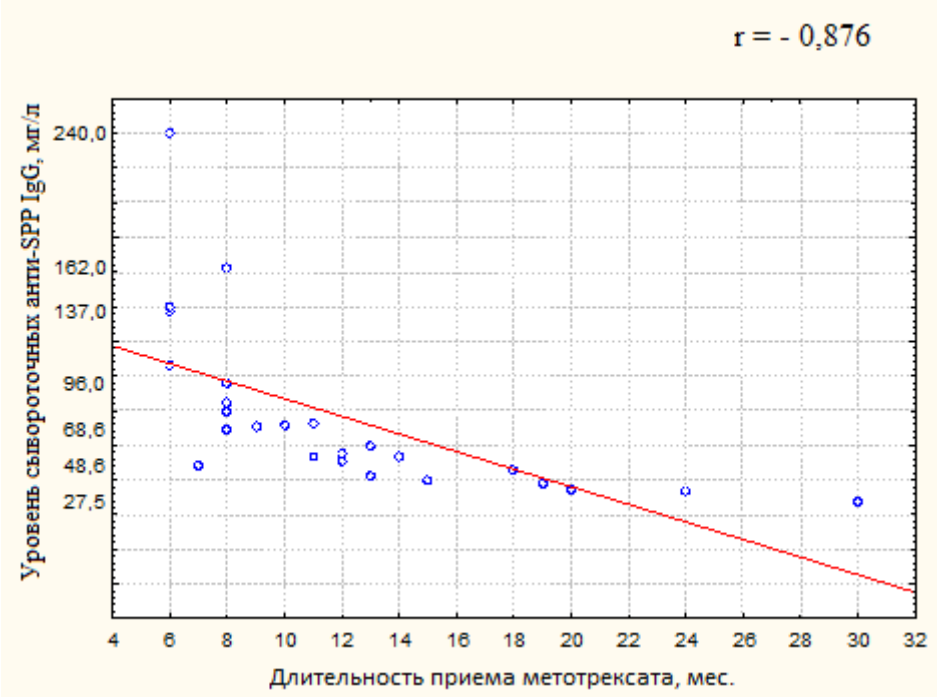
Наименьший уровень защитных антипневмококковых антител зарегистрирован у детей, находившихся в ремиссии ЮИА и лечившихся в течении длительного времени метотрексатом. Однако, статистическая значимость в разнице выявлена только с пациентами IIb группы (табл.6).

Защитный уровень анти-SPP IgG через 4 нед. после вакцинации 13 ПКВ был установлен у 84% и 92% пациентов Ia и Ib группы, у 88% и 96% – IIa и IIb группы, соответственно и у 96% детей группы контроля.

В нашем исследовании анализировалась корреляция между длительностью лечения противоревматическими препаратами и

выраженностью вакцинального ответа у пациентов с ЮИА без системных проявлений (рис. 5,6)

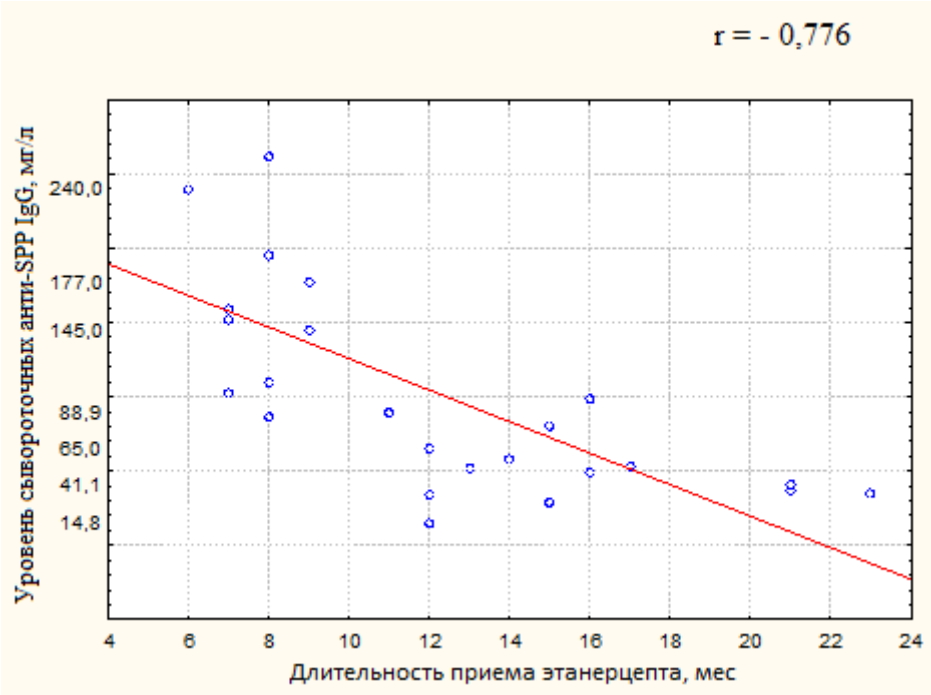
Рисунок 5. Корреляция между длительностью терапии метотрексатом и уровнем сывороточных анти-SPP IgG-антител у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=25).



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 ФНОα - этанерцепт (r = - 0,776), тем хуже был вакцинальный ответ, который проявлялся более низким титром анти-SPP IgG-антител.

Существенное снижение уровня вакцинального ответа наблюдалось у пациентов с ЮИА, иммунизированных 13 ПКВ на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом длительностью более 8 месяцев (рис. 5,6).

Рисунок 6. Корреляция между длительностью терапии этанерцептом и уровнем сывороточных анти-SPP IgG-антител у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=25).



3.3.2. Частота инфекционных осложнений, индекс заболеваемости и частота назначения антибактериальных препаратов у пациентов с ЮИА без системных проявлений после иммунизации 13 ПКВ.

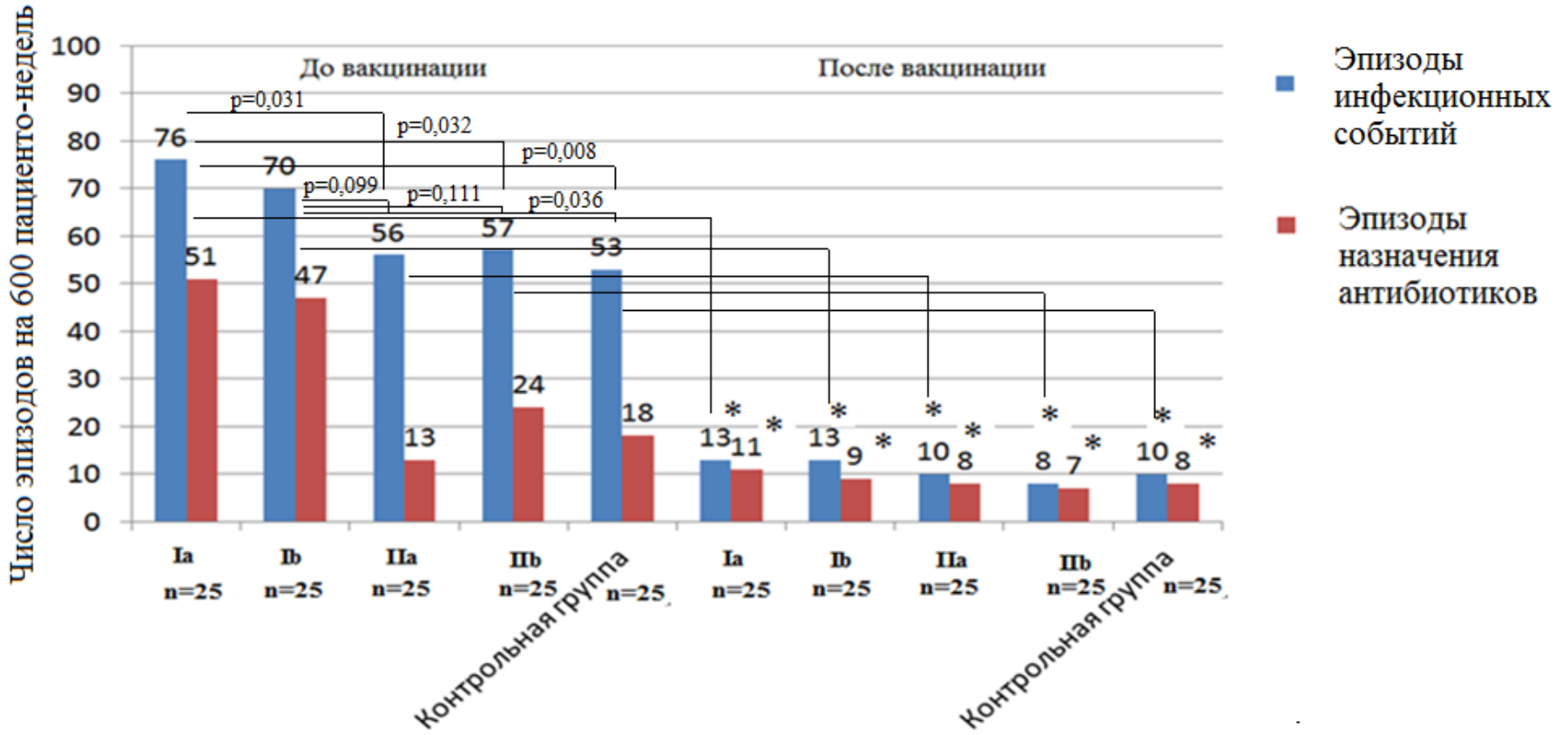
Частота инфекционных осложнений у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и после вакцинации 13 ПКВ представлена на рисунке 7.

До вакцинации 13 ПКВ частота инфекционных осложнений у детей с ЮИА, получавших метотрексат или этанерцепт, была достоверно выше (p=0,001), чем у пациентов, не лечившихся иммунодепрессантом и ингибитором ФНОα, и у детей контрольной группы (рис.7).

После вакцинации 13 ПКВ частота инфекционных осложнений достоверно снизилась у всех детей с ЮИА и составила 13/600 пациенто-недель у больных, находившихся в стадии ремиссии (p=0,001) на фоне

лечения метотрексатом и этанерцептом, соответственно, 10/600 и 8/600 пациенто-недель (p=0,001) у пациентов с ЮИА IIa и IIb группы, которым метотрексат и этанерцепт были назначены через 3 недели после вакцинации. Достоверной разницы по этому показателю между основными группами и контрольной группой (10/600 человеко-недель) не отмечалось (рис.7).

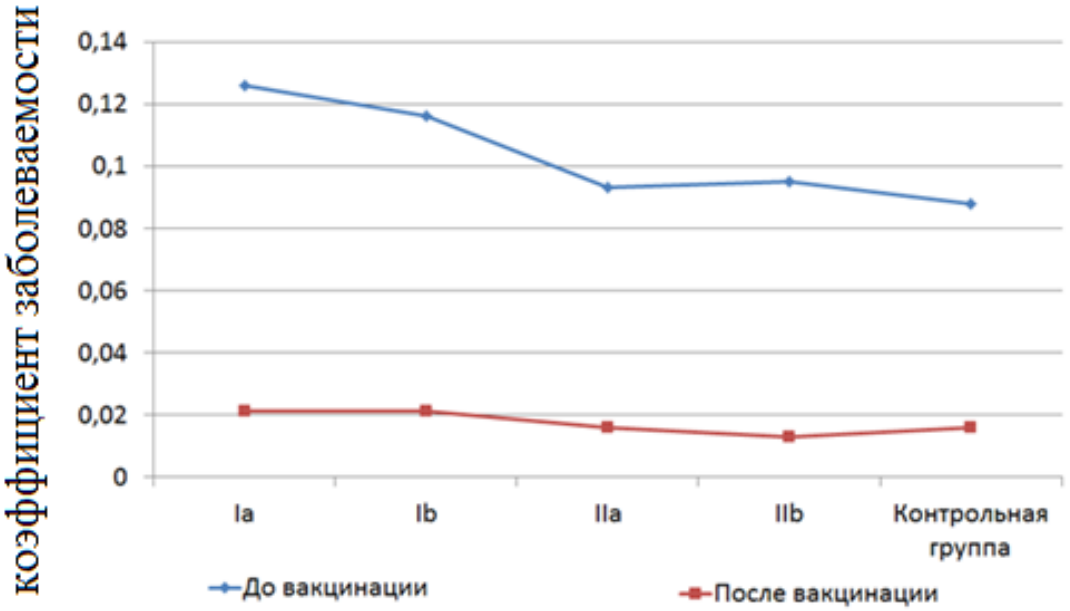
Рисунок 7. Частота инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, зарегистрированных в течении 6 месяцев до и после иммунизации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА без системных проявлений (600 пациенто-недель).



*** результаты внутригруппового сравнения до и после вакцинации 13ПКВ; p=0,001;**

Динамика коэффициента заболеваемости у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне иммунизации 13 ПКВ представлена на рисунке 7.

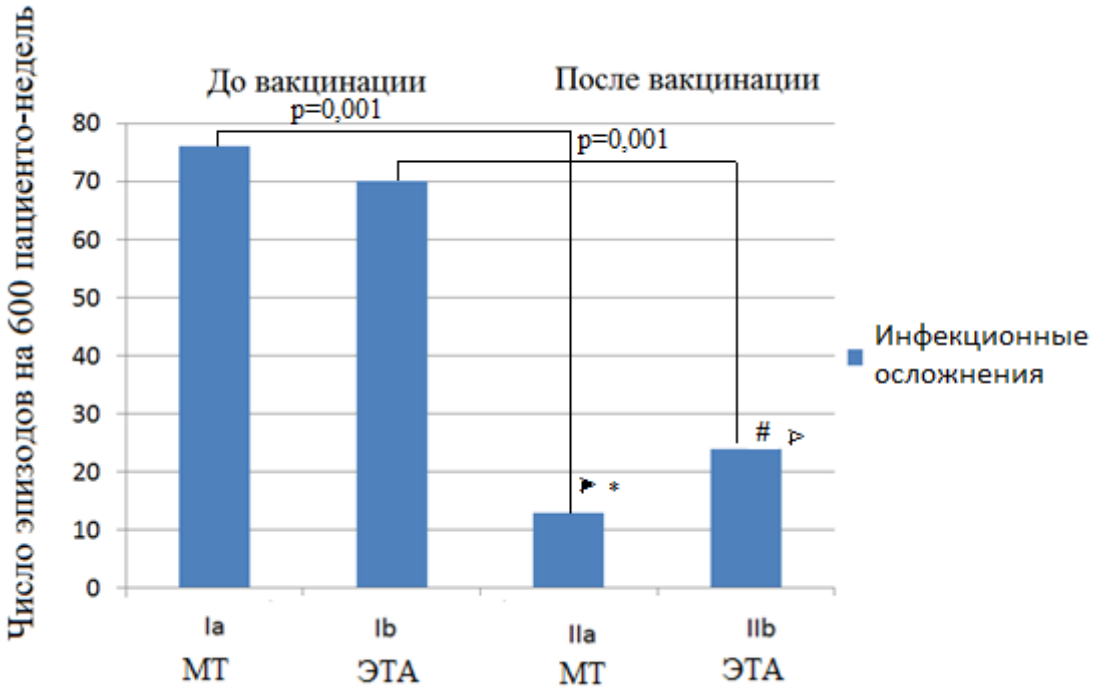
Рисунок 8. Коэффициент заболеваемости у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и через 6 месяцев после вакцинации 13 ПКВ.



До вакцинации 13 ПКВ коэффициент заболеваемости у пациентов с ЮИА, лечившихся метотрексатом и этанерцептом, превышал аналогичные показатели у больных, не получавших противоревматические препараты, и детей контрольной группы (рис. 8).

Через 6 мес. после вакцинации коэффициент заболеваемости у пациентов с ЮИА существенно снизился с 0,126 и 0,116 до 0,02 - в Ia и Ib группе, с 0,093 до 0,016 и с 0,095 до 0,013 - в IIa и IIb группе, соответственно, и не отличался от показателя детей контрольной группы (0,016) (рис.8).

Рисунок 9. Частота инфекционных осложнений у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ на фоне проведения и до инициации противоревматической терапии (600 пациенто-недель).



Примечание:

Ia - пациенты с ЮИА в ремиссии заболевания на терапии метотрексатом

Ib - пациенты с ЮИА в ремиссии заболевания на терапии этанерцептом

IIa - пациенты с ЮИА в обострении заболевания, которым через 3 недели после вакцинации инициирована терапия метотрексатом

IIb - пациенты с ЮИА в обострении заболевания, которым через 3 недели после вакцинации инициирована терапия этанерцептом

*** результат сравнения IIa и Ia, p=0,001**

Δ результат сравнения IIa и Ib, p=0,001

►результат сравнения IIb и Ia, p=0,001

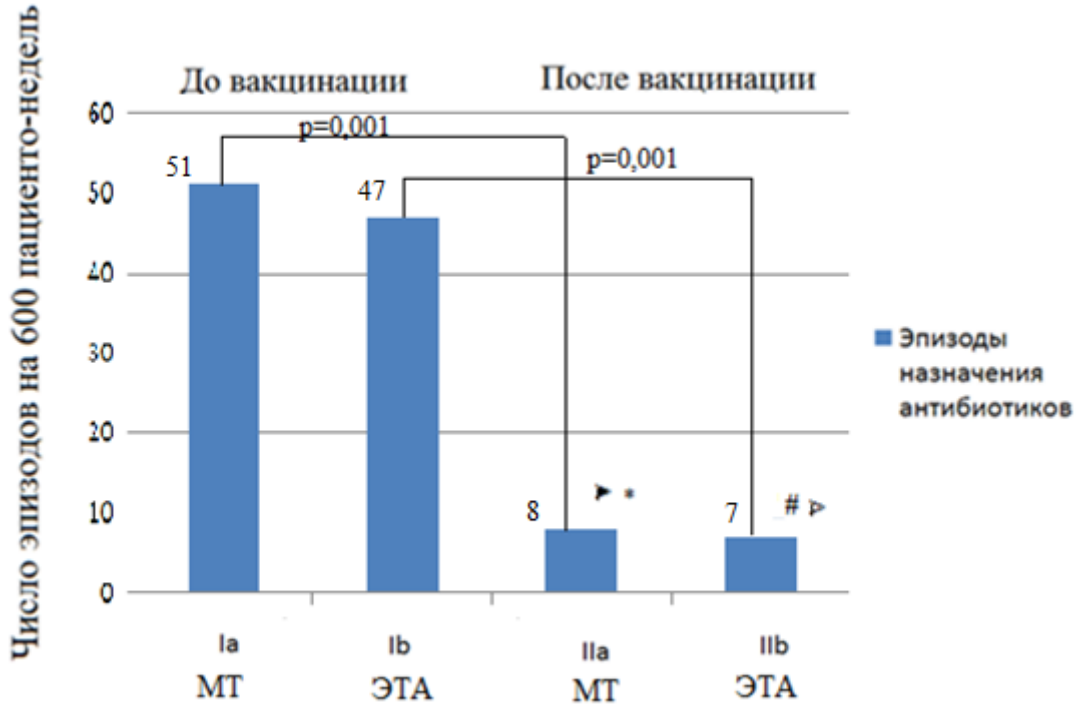
 # результат сравнения IIb и Ib, p=0,001

В проведенном исследовании мы проводили сравнение частоты инфекционных осложнений в течение 6 мес. до и после вакцинации у

пациентов с ЮИА, иммунизированных на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом, и пациентов с ЮИА, вакцинированных до назначения противоревматических препаратов (рис. 9).

Результаты исследования показали, что у пациентов с ЮИА, иммунизированных 13 ПКВ до назначения метотрексата и этанерцепта, в течение последующих 6 мес. проведения иммуносупрессивной и биологической терапии инфекционные осложнения развивались достоверно (p=0,001) реже, чем у больных ЮИА, вакцинированных на фоне длительного лечения метотрексатом и этанерцептом. Частота инфекционных осложнений в течение 6 мес. наблюдения до вакцинации в Ia (МТ) и Ib (ЭТА) группе составила 76 и 70/600 пациенто-недель, в течение 6 мес. после вакцинации во IIa (МТ) – 13/600 и IIb (ЭТА) группе – 23/600 пациенто-недель, соответственно (рис. 9).

Рисунок 10. Частота назначения антибиотиков у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ на фоне проведения и до инициации противоревматической терапии (600 пациенто-недель).



Примечание:

*** результат сравнения IIa и Ia, p=0,001**

∆ результат сравнения IIa и Ib, p=0,001

►результат сравнения IIb и Ia, p=0,001

 # результат сравнения IIb и Ib, p=0,001

Также проводился сравнительный анализ частоты назначения антибиотиков в течение 6 месяцев до и после вакцинации у пациентов с ЮИА, иммунизированных на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом, и до назначения противоревматических препаратов. Проведенный анализ показал, что у пациентов с ЮИА, вакцинированных до назначения метотрексата и этанерцепта, в течение последующих 6 мес. проведения иммуносупрессивной и биологической терапии антибактериальные препараты применялись достоверно реже (p=0,001),

чем у больных ЮИА, вакцинированных на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом. Частота назначения антибиотиков в течение 6 мес. наблюдения до вакцинации в Ia (МТ) и Ib (ЭТА) группе составила 51/600 и 47/600 пациенто-недель, соответственно, в течение 6 мес. после вакцинации во IIa (МТ) и IIb (ЭТА) группе – 8 и 7/600 пациенто-недель, соответственно (рис. 10).

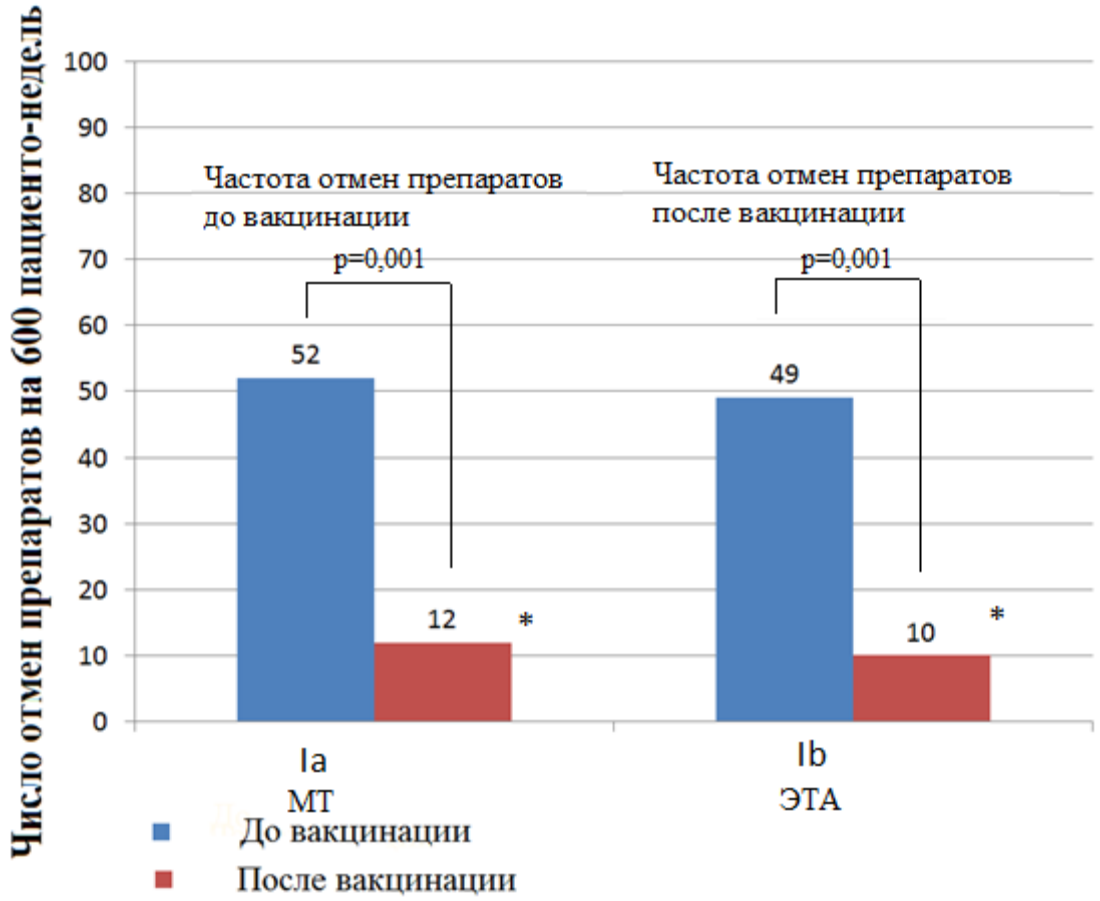
3.3.3. Приверженность пациентов с ЮИА без системных проявлений противоревматической терапии после иммунизации 13 ПКВ.

Приверженность терапии метотрексатом и этанерцептом оценивалась по частоте отмены противоревматических препаратов.

Частота отмены метотрексата и этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и после вакцинации 13 ПКВ представлена на рисунке 11.

Анализ приверженности противоревматической терапии у пациентов, находившихся в ремиссии на фоне лечения противоревматическими препаратами до вакцинации 13 ПКВ, показал, что при возникновении инфекционного события метотрексат (Ia группа) и этанерцепт (Ib группа) отменялись с частотой 52 и 49/600 пациенто-недель, соответственно.

Рисунок 11. Частота отмены метотрексата/этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и после вакцинации 13 ПКВ.



Примечание:

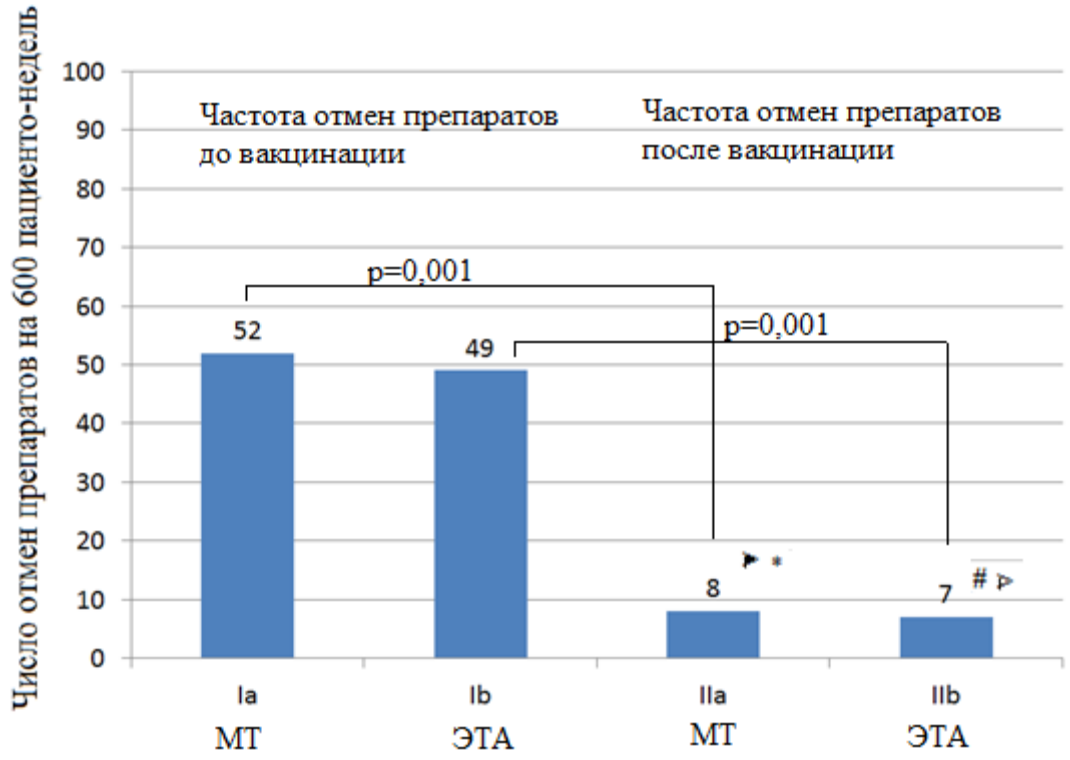
Ia - пациенты с ЮИА в ремиссии заболевания, получавшие метотрексат

Ib - пациенты с ЮИА в ремиссии заболевания, получавшие этанерцепт

*** p=0,001**

После вакцинации 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.11).

Рисунок 12. Частота отмены метотрексата и этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ на фоне проведения и до инициации противоревматической терапии (600 пациенто-недель).



Примечание:

*** результат сравнения IIa и Ia, p=0,001**

Δ результат сравнения IIa и Ib, p=0,001

►результат сравнения IIb и Ia, p=0,001

 # результат сравнения IIb и Ib, p=0,001

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.

Результаты анализа показали, что у пациентов с ЮИА, которым метотрексат и этанерцепт были назначены через 3 недели 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 ФНОα (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; p=0,001. (рис.12).

Заключение.

Таким образом, результат этого фрагмента работы позволяет делать следующие выводы.

1. Вакцинация 13 ПКВ обеспечивала формирование адекватного иммунологического ответа у пациентов с ЮИА без системных проявлений вне зависимости от фазы заболевания (обострение, ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов (метотрексат, этанерцепт), выраженность которого достоверно не отличалась от показателя у детей контрольной группы. Об этом свидетельствует повышение сывороточного титра анти-SPP IgG-антител более, чем в 2 и 3 раза у 84% и 92% больных ЮИА в стадии ремиссии, получавших метотрексат и этанерцепт, соответственно; более чем в 3 раза у 88% и 96% пациентов, находившихся в обострении заболевания и 96% детей контрольной группы.

2. Выраженность вакцинального ответа у пациентов, находившихся в стадии лекарственной ремиссии ЮИА зависели от длительности противоревматической терапии: чем дольше дети лечились метотрексатом (r = - 0,876) и этанерцептом (r = - 0,776), тем ниже был сывороточный

уровень анти-SPP IgG-антител через 4 нед. после вакцинации 13 ПКВ. Снижение уровня иммунного ответа наблюдалось при применении противоревматических препаратов более 8 месяцев.

3. Иммунизация 13 ПКВ обеспечивала достоверное снижение индекса заболеваемости, частоты инфекционных осложнений и назначения антибиотиков в условиях проведения иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии и повышение приверженности лечению больных ЮИА, что проявлялось значимым снижением частоты отмены метотрексата и этанерцепта.

4. У пациентов с ЮИА без системных проявлений, вакцинированных до начала лечения метотрексатом или этанерцептом, частота инфекционных осложнений и назначения антибиотиков на фоне лечения иммунодепрессантом и ингибитором ФНОα достоверно более низкая, а приверженность противоревматической терапии значимо более высокая, чем у пациентов с ЮИА, иммунизированных 13 ПКВ в условиях терапии противоревматическими препаратами.

3.4. БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ 13 ПКВ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ.

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи.

Проанализировать:

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

3.4.2. Динамику предикторов обострения/повышения активности ЮИА без системных проявлений – уровень высокочувствительного СРБ и белка S-100 после иммунизации 13 ПКВ.

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

Показатели активности ЮИА без системных проявлений до и через 4 нед. после вакцинации 13 ПКВ представлены в таблице 7.

До вакцинации 13 ПКВ у пациентов Ia и Ib группы, находившихся в ремиссии ЮИА на фоне лечения метотрексатом и этанерцептом, соответственно, показатели активности заболевания выражены не были. У этих детей была констатирована ремиссия ЮИА по критериям C. Wallace [137]. Об этом свидетельствует отсутствие припухших, болезненных суставов, суставов с активным артритом, утренней скованности, нормальный показатель СОЭ (табл. 7).

В течение 4-х недель после иммунизации 13 ПКВ обострение ЮИА у пациентов Ia и Ib группы не наблюдалось, 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).

У пациентов, находившихся в фазе обострения болезни, регистрировался активный суставной синдром, проявлявшийся наличием припухших (2 (1;5), 3 (1;4)), болезненных суставов (2 (1;5), 3 (1;4)), суставов с активным артритом (2 (1;5), 3 (1;4)) в IIa и IIb группе, соответственно. Активный суставной синдром сопровождался утренней скованностью и повышением показателя СОЭ (табл. 7).

Несмотря на то, что иммунизация проводилась у пациентов IIa и IIb группы в период обострения заболевания, повышения его активности не наблюдалось. Об этом свидетельствует отсутствие статистически значимого увеличения показателей активности ЮИА: числа припухших, болезненных суставов, числа суставов с активным артритом, длительности утренней скованности, показателя СОЭ в течение 4-х нед. наблюдения после вакцинации 13 ПКВ (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=0,011

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

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

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

Влияние вакцинации 13 ПКВ на течение ЮИА оценивалось также по динамике предикторов обострения/повышения активности заболевания – сывороточной концентрации высокочувствительного СРБ и белка S-100.

Динамика сывороточной концентрации высокочувствительного СРБ у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ, представлена в таблице 8.

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

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).

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

Показатель	Уровень высокочувствительного СРБ, мг/л, Me (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

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

Динамика сывороточной концентрации белка S-100 у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ, представлена в таблице 9.

Анализ влияния вакцинации на другой предиктор обострения/повышения активности ЮИА – белок S-100 показал, что до иммунизации у всех пациентов с ЮИА в стадии ремиссии (Ia и Ib группа) и у детей контрольной группы этот показатель соответствовал референсным значениям и достоверно не отличался (p=0,067).

У 16% и 20% больных ЮИА в стадии обострения (IIa и IIb группа), соответственно, уровень белка S-100 в сыворотке крови превышал нормальные значения, а Me показателя была статистически значимо (p=0,023) выше, чем в Ia и Ib группе и контрольной группе (p=0,001) (табл.9).

Через 4 нед. после вакцинации сывороточный уровень белка S-100 у пациентов Ia и Ib группы достоверно не изменился, у больных IIa и IIb группы снизился и значимо (p=0,058) не отличался от пациентов, находящихся в ремиссии заболевания, и детей контрольной группы (табл. 9).

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

Показатель	Уровень белка S-100, Me (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)	5,73#Δ (3,21;8,96)	5,69&► (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∞ഛ (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 сравнения Ia и IIa группы, p=0,001

Δ - результаты сравнения Ib и IIa группы, p=0,023

& - результаты сравнения Ia и IIb группы, p=0,001

►- результаты сравнения Ib и IIb группы, p=0,031

® - результат сравнения IIa и контрольной группы до вакцинации, p=0,001

© - результат сравнения IIb и контрольной группы до вакцинации, p=0,012

∞ - результат сравнения IIa и контрольной группы после вакцинации, p=0,267

ഛ - результат сравнения IIb и контрольной группы после вакцинации, p=0,081

Заключение.

Таким образом, результаты этого фрагмента работы, позволяют сделать следующий вывод.

1. Иммунизация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной пациентов с ЮИА без системных проявлений безопасна и не вызывает обострения/повышения активности заболевания. Об этом свидетельствует отсутствие достоверного нарастания клинических и лабораторных показателей активности ЮИА (числа суставов с активным артритом, показателя СОЭ, длительности утренней скованности), а также предикторов обострения/повышения активности заболевания (сывороточного уровня высокочувствительного СРБ и белка S-100) у пациентов с ювенильным артритом, иммунизированных 13 ПКВ, как в стадии лекарственной ремиссии на фоне терапии метотрексатом и этанерцептом, так и в активной фазе болезни - до инициации противоревматической терапии.

3.5. ПРЕНОСИМОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ 13 ПКВ У ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРЯВЛЕНИЙ.

На этом этапе исследования была поставлена следующая задача:

3.5.1. Оценить частоту, структуру и тяжесть вакцинальных реакций у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ.

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

Частота и структура вакцинальных реакций у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 валентной пневмококковой конъюгированной вакциной, представлены в таблице 10.

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

У 33 (26,4%) детей развивались поствакцинальные реакции, у 19,2 % – местные, у 7,2% - системные.

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).

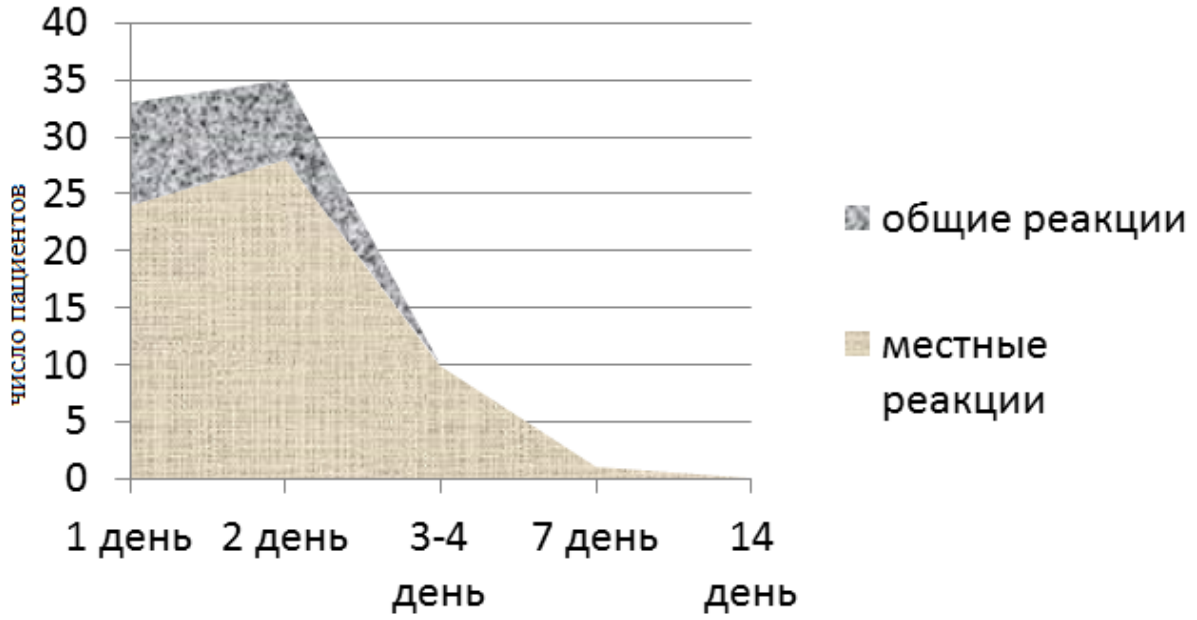
Таблица 10. **Частота и структура вакцинальных реакций у пациентов с ЮИА без системных проявлений, иммунизированных 13 ПКВ.**

Показатель, абс. (%)	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	20 (80%)	18 (72%)	19 (76%)	20 (80%)	17 (68%)	94 (75,2%)	0,324
Повышение температуры	1 (4%)	2 (8%)	3 (12%)	1 (4%)	2 (8%)	9 (7,2%)	0,433
Гиперемия	2 (8%)	4 (16%)	0%	2 (8%)	2 (8%)	22 (17,6%)	0,210
Болезненность	2 (8%)	3 (12%)	3 (12%)	2 (8%)	4 (16%)	14 (11,2%)	0,150

Примечание: МТ – метотрексат**, ЭТА -** этанерцепт

p – результаты внутригруппового сравнения

Рисунок 13. Течение поствакцинального периода у пациентов с ЮИА без системных проявлений



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 течении первых суток после иммунизации, через 2-3 суток лихорадка купировалась (рис. 13). Нарастание местных реакций наблюдалось ко 2-м сутках после иммунизации с последующим угасанием к 3–4 суткам (рис. 13). Серьезных нежелательных явлений в поствакцинальном периоде не наблюдалось.

Таким образом, результат этого фрагмента работы позволяет сделать следующие выводы:

1. Вакцинация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной хорошо переносилась пациентами с ЮИА без системных проявлений. Поствакцинальный период протекал бессимптомно у 77% больных; местные вакцинальные реакции развивались у 19%, системные – у 7% пациентов с ЮИА. Местные реакции проявлялись болезненностью

(11,2 %), гиперемией и отеком (17,6%) в месте инъекции; системные – фебрильной (3%) и субфебрильной (4%) лихорадкой.

2. Частота вакцинальных реакций у пациентов с ЮИА не зависела от фазы болезни, в которой они иммунизировались, противоревматической терапии и достоверно не отличалась от показателя контрольной группы.

3. Реакции были не тяжелыми, купировались самостоятельно в течение 3-4 суток после иммунизации 13 ПКВ.

ГЛАВА 4.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

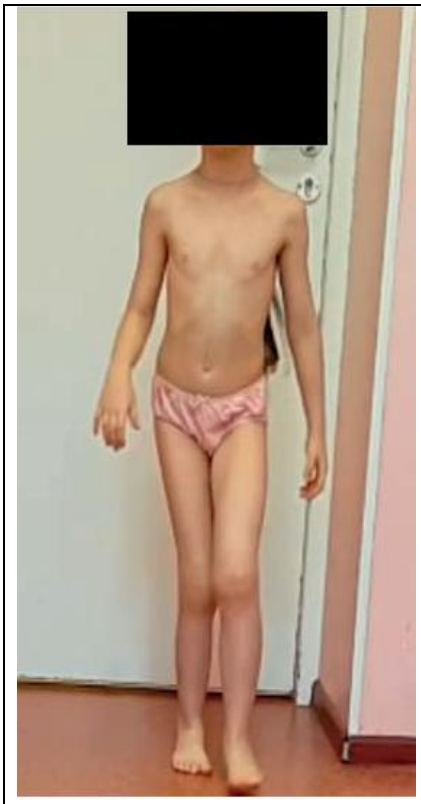
Клинический пример 1.

Пациентка М., возраст 5 лет, наблюдается в ревматологическом отделении "Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ здоровья детей, Москва) в течение 2 лет (с 2015 г.). Девочка родилась от второй физиологической беременности, вторых срочных родов. Масса тела при рождении составляла 3250 г, длина тела — 52 см. В раннем периоде физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Частота респираторных инфекций (тонзиллиты, отиты, синуситы и др.) до дебюта ЮИА составляла 3-4 раза в год.

Профилактические прививки проведены в соответствии с Национальным календарем. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Девочка заболела в возрасте 3 лет (2015 г.), когда без видимых причин появились припухлость в левом коленном суставе, прихрамывание при ходьбе. Родители ребенка обратились к врачу ортопеду-травматологу. Первоначально был установлен диагноз "Повреждение латерального мениска левого коленного сустава". В дальнейшем пациентке была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) левого коленного сустава. По данным МРТ выявлены структурные изменения латерального мениска, дегенеративные изменения передней крестообразной связки, минимальный синовит. Был уставлен диагноз: "Травма коленного сустава"; назначены спиртовые компрессы, НПВП. На фоне лечения улучшения состояния не отмечено. Напротив, клиническая симптоматика нарастала. У ребенка появилась утренняя скованность, сохранялись экссудативные изменения в суставе. Пациентка консультирована детским спортивным

врачом. Проведено 4 внутрисуставные инъекции глюкокортикоида (ГК) - дексаметазона, назначены массаж и лечебная физкультура (ЛФК). На фоне лечения у ребенка несколько увеличился объем движений в пораженном суставе. Однако эффект проводимой терапии был кратковременным. В течение года девочке проведено несколько курсов физиотерапии. Состояние ухудшилось, у пациентки сформировалась сгибательная контрактура левого коленного сустава, она стала постоянно хромать. Ребенок был направлен на консультацию к детскому ревматологу. Ревматолог по месту жительства установил диагноз: «Пауциартикулярный юношеский артрит» и направил девочку на госпитализацию в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

	
Рисунок 14а. Общий вид больного до начала терапии метотрексатом	Рисунок 14б. Общий вид больного через 12 мес терапии метотрексат

При госпитализации в НМИЦ здоровья детей состояние ребенка расценивалось как средней тяжести. При осмотре отмечались: экссудативно-пролиферативные изменения, сгибательная контрактура

ограничение функции в левом коленном суставе; удлинение левой ноги на 1,5см – рис. 14а; болезненность при пальпации в области сводов стоп, левой пяточной кости, гребня подвздошной кости справа; нарушение походки (девочка не наступала на левую стопу, ходила на цыпочках). Длительность утренней скованности составляла 30 минут.

При обследовании в клиническом анализе крови были выявлены умеренно выраженная гипохромная анемия (Нв-105 мг/л), повышение показателя СОЭ до 24 мм/час; в иммунологическом анализе крови— повышение сывороточной концентрации СРБ до 18 мг/л (норма – до 5мг/л). Девочке также был проведен иммуноферментный анализ с определением антител класс IgM, IgG, IgA в сыворотке крови к артритогенным инфекциям *(Chlamidophila psittaci/pneumoniae/trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Salmonella typhimurium/enteritidis, Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis).* Были также исключены онкологические заболевания и туберкулез: выполнены реакция Манту, Диаскин-тест, компьютерная томография (КТ) и МРТ левого коленного сустава, КТ органов грудной полости. Реакция Манту и Диаскин-тест были отрицательными. По данным КТ органов грудной полости и коленного сустава патологических изменений не выявлено. По результатам МРТ пораженного сустава выявлен синовит с признаками утолщения синовиальной оболочки (паннус), деформация жирового тела.

Ребенок был консультирован офтальмологом в НИИ ГБ им. Гельмгольца, к.м.н., Стариковой А.В. увеит исключен. Девочка консультирована врачом - оториноларингологом, выявлен хронический аденоидит 2 степени, рекомендована вакцинация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной.

На основании данных анамнеза, клинической картины, результатов проведенного обследования, девочке подтвержден диагноз:

"Пауциартикулярный юношеский артрит" (Код по МКБ-10: М08.4), по критериям ILAR - олигоартикулярный ЮИА персистирующий [120]. Учитывая длительное течение заболевания, поздно установленный диагноз, выраженную функциональную недостаточность, наличие паннуса по данным МРТ, с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациентки, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению пауциартикулярного ЮИА девочке был назначен метотрексат в дозе 15 мг/м^2/нед (10 мг/нед) подкожно [4].

Нежелательных реакций на введение метотрексата у ребенка не было, инъекции препарата девочка переносила хорошо. На фоне лечения метотрексатом состояние ребенка улучшилось: уменьшились длительность и выраженность утренней скованности, экссудативные изменения в суставах, сгибательная контрактура, значительно нарос объем движений в суставе (рис 14б). Значения лабораторных показателей активности заболевания — СОЭ, сывороточной концентрации СРБ нормализовались.

Девочка лечилась метотрексатом в течение года. На фоне терапии у ребенка отмечались частые (8 раз в год) инфекционные нежелательные явления (НЯ): отиты, риниты, синуситы. По поводу каждого эпизода инфекционного НЯ назначались антибактериальные препараты.

Подкожные инъекции МТ пропускались 5 раз, перерывы в терапии МТ составляли 2 - 3 недели. В связи с развитием частых инфекционных НЯ на фоне лечения МТ, и в связи с этим низкой приверженностью противоревматической терапии, с целью снижения частоты инфекционных осложнений и минимизации частоты пропуска инъекций иммунодепрессанта, было принято решение о вакцинации ребенка 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной.

Вакцинация ребенка 13-ПКВ проводилась однократно в дозе (0,5 мл) подкожно на фоне терапии метотрексатом, в момент ремиссии

заболевания. До вакцинации показатели СОЭ и С-реактивного белка были в пределах нормальных значений. По критериям С. Wallace и Американского Колледжа Ревматологов у пациентки зарегистрирована стадия неактивной болезни и 90% улучшение, соответственно (табл. 11) [137].

Эффективность вакцинации оценивали по динамике уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка через 1 мес. после вакцинации. Иммунный ответ на вакцину расценивался как достаточный, если уровень пневмококковых антител как минимум в 2 раза превышали исходные значения. Уровень антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов VaccZymeTM Anti*PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Bir* mingham, Великобритания).

Безопасность вакцинации, и ее возможное влияние на активность ЮИА оценивали по динамике клинических показателей активности заболевания (число болезненных, припухших суставов, число суставов с ограничение движений, суставов с активным артритом, длительность утренней скованности), сывороточного уровня предикторов повышения активности/обострения заболевания - высокочувствительного СРБ и белка S-100. Показатели анализировались до и через 1 мес. после вакцинации (табл.11, 12).

Таблица 11. Динамика клинических показателей активности ЮИА у пациентки М. до и через 1 месяц после вакцинации.

Показатели	**До вакцинации 13ПКВ**	**1 месяц после вакцинации 13ПКВ**
Длительность утренней скованности, мин	Нет	Нет
Число суставов с активным артритом	0	0
Число суставов с ограничением функции	0	0
Улучшение по критериям АКРпеди	90%	90%
Ремиссия (по C. Wallace)	+	+

Таблица 12. Динамика лабораторных показателей у пациентки М. до и через месяц после вакцинации 13ПКВ.

Показатель	**До Вакцинации 13ПКВ**	**Через 1 месяц после вакцинации 13ПКВ**	**Референсные значения**
Гемоглобин, г/л	111	115	115 - 140
Эритроциты, 10 х 12/л	4,5	4,64	3,9 - 5,3
Лейкоциты, 10 х 9 /л	6,07	6,65	5,8 - 13,6
Тромбоциты, 10 х 9 /л	247	255	150 - 580
Высокочувствительный СРБ, мг/л	6,00	0,15	0-5
Белок S-100, мкг/л	1,5	1	0-10
IgG к пневмококку, мг/л	37	124	
СОЭ, мм/час	14	12	2 - 20
СРБ, мг/л	5,00	4,00	<5

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С реактивный белок.

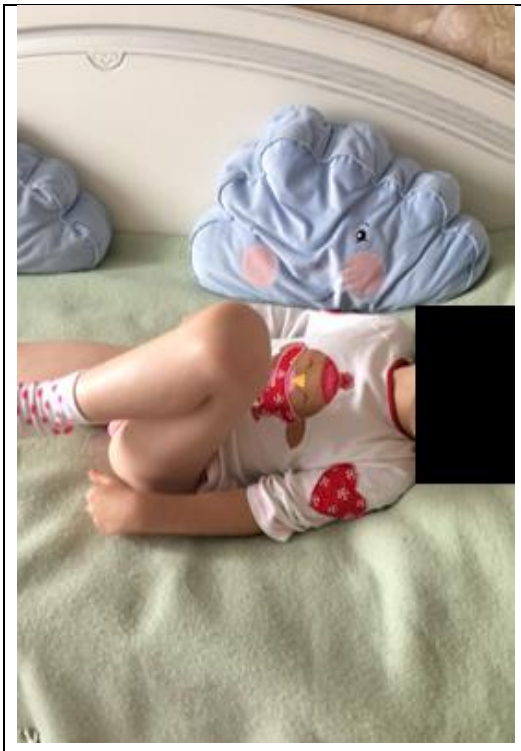


Рисунок 15. Общий вид больного через 6 месяцев после вакцинации

Вакцинация 13 ПКВ у девочки была высоко эффективна и безопасна Титр антипневмококковых антител в сыворотке крови через 1 мес. после вакцинации нарос в более чем 3 раза (табл. 12). При клиническом обследовании у ребенка сохранялась ремиссия заболевания, воспалительных изменений в левом коленном суставе не выявлено, движения были в полном объеме, безболезненные. Распространение суставного синдрома не отмечено (табл. 11, рис. 15). Результаты лабораторного обследования показали адекватное повышение титра антипневмококковых антител (табл.12). Сывороточные уровни высокочувствительного СРБ, белка S-100 и показатель СОЭ оставались в пределах нормальных значений (табл.12). Наблюдение за ребенком проводилось в течение года после вакцинации, за этот период обострений заболевания не зарегистрировано, также отмечено снижение частоты респираторных инфекций с 8 до 2 в год (дважды у девочки отмечался острый синусит, легкая степень тяжести). После вакцинации респираторные инфекции у ребенка были кратковременными (4-5 дней) и

не требовали длительной отмены метотрексата, что позволило избежать обострений заболевания за наблюдаемый период.

Клинический пример 2.

Больная В., возраст 6 лет. Наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации с марта 2014 г.

Анамнез жизни: ребенок от I-ой беременности, срочных физиологических родов. Девочка родилась с массой тела 2970 г., длиной тела– 51 см, оценкой по шкале Апгар - 8/9 баллов. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции (ОРИ) 5-6 раз в год. Профилактические прививки проведены в соответствии с Национальным календарем. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Анамнез заболевания: девочка больна с декабря 2013 года, когда мать отметила нарушение походки. Девочка госпитализирована в стационар по месту жительства, где был установлен диагноз реактивный артрит правого коленного сустава. Проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), УВЧ на область правого коленного сустава. На фоне проведенной терапии отмечено временное улучшение. Через 9 месяцев у девочки вновь появились отечность, болезненность и нарушение функций правого коленного сустава, отмечалась утренняя скованность до часа. Ребёнок с трудом наступал на ногу, резко нарушилась походка.

В сентябре 2013 г. для определения тактики дальнейшего лечения девочка была направлена в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

При госпитализации в НМИЦ здоровья детей состояние ребенка расценивалось как средней тяжести. При осмотре отмечались: экссудативно-пролиферативные изменения, сгибательная контрактура ограничение функции в правом коленном суставе; нарушение походки. Длительность утренней скованности составляла 60 минут (рис. 16а).

При обследовании в клиническом анализе крови отмечено повышение показателя СОЭ до 22 мм/час; сывороточная концентрация СРБ составил 9 мг/л (норма – до 5мг/л). Девочке также был проведен иммуноферментный анализ с определением антител класс IgM, IgG, IgA в сыворотке крови к артритогенным инфекциям *(Chlamidophila psittaci/pneumoniae/trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Salmonella typhimurium/enteritidis, Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis).* Были также исключены онкологические заболевания и туберкулез: выполнены реакция Манту, Диаскин-тест, компьютерная томография и МРТ правого коленного сустава, КТ органов грудной полости. Реакция Манту и Диаскин-тест были отрицательными. По данным КТ органов грудной полости и коленного сустава патологических изменений не выявлено. По результатам МРТ пораженного сустава выявлен синовит с признаками утолщения синовиальной оболочки (паннус).

	
Рисунок 16а. Общий вид больной до начала терапии этанерцептом	Рисунок 16б. Общий вид больной через 12 мес терапии этанерцептом

Ребенок был консультирован офтальмологом в НИИ ГБ им. Гельмгольца, к.м.н., Стариковой А.В.: увеит исключен.

На основании данных исследований ребенку был установлен диагноз: Пауциартикулярный юношеский артрит (Код по МКБ-10: М08.4); ювенильный олигоартрит персистирующий (по классификации ILAR) [120].

Учитывая длительное течение заболевания, поздно установленный диагноз, выраженную функциональную недостаточность, наличие паннуса по данным МРТ, с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациентки, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению пауциартикулярного ЮИА девочке был назначен этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг 1 раз в неделю. Нежелательных реакций на введение этанерцепта у ребенка не было, инъекции препарата девочка переносила хорошо. На фоне лечения этанерцептом состояние девочки улучшилось: уменьшились длительность и выраженность утренней скованности, экссудативные изменения в суставах. Значения лабораторных показателей активности заболевания — СОЭ, сывороточной концентрации СРБ нормализовались.

Через 6 мес. от начала терапии этанерцептом была зарегистрирована стадия неактивной болезни.

В течение 6 мес. наблюдения у ребенка зарегистрировано два эпизода инфекционных осложнений, которые проявлялись отитом, синуситом, высокой температурой, сопровождались назначением антибиотиков и отменой этанерцепта. Было пропущено 4 инъекции препарата.

С целью снижения частоты инфекционных осложнений и минимизации частоты пропуска инъекций этанерцепта, было принято решение о вакцинации ребенка 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной.

Через 6 месяцев от начала терапии этанерцептом проведена вакцинация 13 ПКВ однократно в дозе (0,5 мл) подкожно. Эффективность вакцинации оценивали по динамике уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка через 1 мес. после иммунизации 13 ПКВ. Иммунный ответ на вакцину расценивался как достаточный, если уровень пневмококковых антител как минимум в 2 раза превышал исходные значения. Уровень антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов VaccZymeTM Anti*PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Bir* mingham, Великобритания).

Безопасность вакцинации и ее возможное влияние на активность ЮИА оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей активности ЮИА и сывороточному уровню предикторов повышения активности/обострения заболевания - высокочувствительному СРБ и белку S-100. Показатели анализировались до и через 1 мес. после вакцинации (табл. 13,14).

Таблица 13. Динамика клинических показателей активности ЮИА у пациентки В. до и через 1 месяц после вакцинации 13ПКВ.

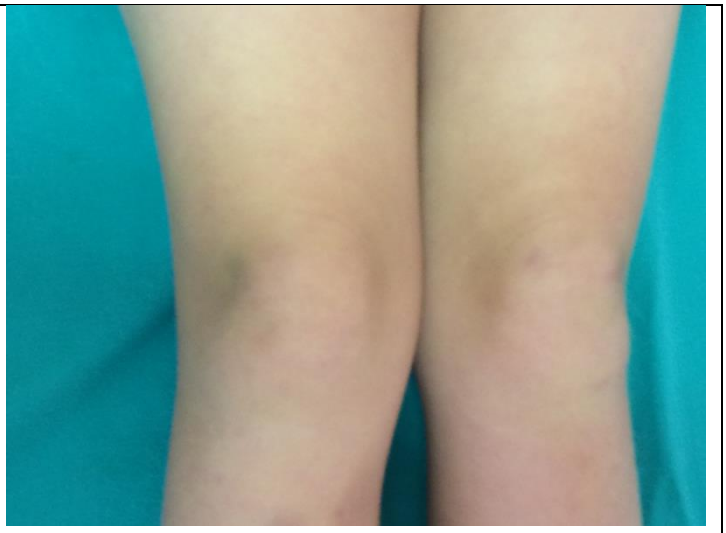
Показатели	**До вакцинации 13ПКВ**	**1 месяц после вакцинации 13ПКВ**
Длительность утренней скованности, мин	Нет	Нет
Число суставов с активным артритом	0	0
Число суставов с ограничением функции	0	0
Улучшение по критериям АКРпеди	70%	90%
Стадия неактивной болезни (по C. Wallace)		

Таблица 14. Динамика лабораторных показателей у пациентки В. до и через месяц после вакцинации 13 ПКВ.

Показатель	**До вакцинации 13ПКВ**	**Через 1 месяц после вакцинации 13ПКВ**	**Референсные значения**
Гемоглобин, г/л	114	120	115 - 140
Эритроциты, 10 х 12/л	4,14	4,34	3,9 - 5,3
Лейкоциты, 10 х 9 /л	7,34	6,87	5,8 - 13,6
Тромбоциты, 10 х 9 /л	278	292	150 - 580
Высокочувствительный СРБ, мг/л	3,00	0,1	0-5
Белок S-100, мкг/л	0,62	0,78	0-10
IgG к пневмококку, мг/л	31,4	80,4	
СОЭ, мм/час	2	6	2 - 20
СРБ, мг/л	3.00	2.00	<5

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Вакцинация 13 ПКВ у ребенка была высоко эффективна и безопасна. Через 1 мес. после вакцинации титр антипневмококковых антител в сыворотке крови нарос в более чем 2 раза (табл. 14). При клиническом обследовании у ребенка сохранялась стадия неактивного заболевания, воспалительных изменений в коленных суставах не выявлено. Распространение суставного синдрома не отмечено (табл. 13, рис.17 а, б). Сывороточные уровни высокочувствительного СРБ, белка S-100 и показатель СОЭ оставались в пределах нормальных значений (табл. 14).

	
Рисунок 17а. До вакцинации 13 ПКВ	Рисунок 17б. Через 1 месяц после вакцинации 13 ПКВ

Наблюдение за ребенком проводилось в течение 6 месяцев после вакцинации, за этот период обострений заболевания не зарегистрировано. Наблюдался эпизод острого респираторного заболевания легкой степени тяжести, непотребовавшее назначения антибиотиков и отмены этанерцепта.

Клинический пример 3.

Больной А., возраст 2 года 6 месяцев, наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с ноября 2016г.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, вторых срочных физиологических родов. Мальчик родился с массой тела 3300 г., длиной тела– 49 см, оценкой по шкале Апгар - 7/8 баллов. Частота респираторных инфекций до заболевания составил 5-6 раз в год. Профилактические прививки проведены в соответствии с Национальным календарем. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Мальчик заболел в июле 2016г., в возрасте 2 лет, когда после травмы появились припухлость, болезненность и ограничение движений в левом коленном суставе. Родители обратились к врачу. В стационаре по месту жительства было проведено обследование, при котором по данным

рентгенографии и ультразвукового исследования коленных суставов был выявлен синовит. Ребенку установлен диагноз «Реактивный артрит». Назначен ибупрофен и антибактериальный препарат из группы пенициллинов. Эффекта от проводимой терапии не было.

В ноябре 2016г. родители мальчика обратились за помощью в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей. При госпитализации в НМИЦ здоровья детей состояние ребенка расценивалось как средней тяжести. При осмотре отмечались: экссудативно-пролиферативные изменения, сгибательная контрактура ограничение функции в коленных суставах. Длительность утренней скованности составляла 60 мин. (рис. 18а).

	
Рисунок 18а. Общий вид больного до вакцинации	Рисунок 18б. Общий вид больного через месяц после вакцинации 13 ПКВ

При обследовании в клиническом анализе крови были выявлены умеренно выраженная гипохромная анемия (Hg-101 мг/л), повышение показателя СОЭ до 18 мм/час; в иммунологическом анализе крови— повышение сывороточной концентрации СРБ до 7 мг/л (норма – до 5мг/л). Мальчику также был проведен иммуноферментный анализ с определением антител класс IgM, IgG, IgA в сыворотке крови к артритогенным инфекциям *(Chlamidophila psittaci/pneumoniae/trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Salmonella typhimurium/enteritidis, Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis).* Были также исключены онкологические заболевания и туберкулез: выполнены реакция Манту, Диаскин-тест, компьютерная томография и МРТ коленных суставов, КТ органов грудной полости. Реакция Манту и Диаскин-тест были отрицательными. По данным КТ органов грудной полости и коленных суставов патологических изменений не выявлено. По результатам МРТ коленных суставов выявлено утолщение и разрастание ворсин синовиальной оболочки.

Ребенок был консультирован офтальмологом в НИИ ГБ им. Гельмгольца, к.м.н., Стариковой А.В.: увеит исключен.

На основании данных анамнеза, клинической картины, результатов проведенного обследования, мальчику был установлен диагноз: Пауциартикулярный юношеский артрит (Код по МКБ: М08.4), по критериям ILAR - олигоартикулярный ЮИА персистирующий [120].

До вакцинации частота инфекций у ребенка составляла 5-6 эпизодов в год. С целью предотвращения возникновения нежелательных явлений на фоне иммуносупрессивной терапии Этанерцептом, было принято решение вакцинировать ребенка против пневмококковой инфекции до инициации противоревматической терапии. Вакцинация ребенка 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной проводилась однократно в дозе (0,5 мл) подкожно. Эффективность иммунизации оценивали по динамике уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка через 1 мес. после вакцинации 13 ПКВ. Иммунный ответ на вакцину расценивался как достаточный, если уровень пневмококковых антител как минимум в 2 раза превышал исходные значения. Уровень антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов VaccZymeTM Anti*PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Bir* mingham, Великобритания).

Безопасность вакцинации, и ее возможное влияние на активность ЮИА оценивали по числу припухших, болезненных суставов, числу суставов с ограничением движений, суставов с активным артритом, показателю СОЭ, сывороточному уровню предикторов повышения активности/обострения заболевания - высокочувствительному СРБ и белку S-100. Показатели анализировались до и через 1 мес. после вакцинации (табл. 15,16).

Таблица 15. Динамика клинических показателей активности ЮИА у пациента А. до и через 1 месяц после вакцинации 13 ПКВ.

Показатели	**До вакцинации 13ПКВ**	**1 месяц после вакцинации 13ПКВ**
Длительность утренней скованности, мин	60	20
Число суставов с активным артритом	2	2
Число суставов с ограничением функции	2	2

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 16. Динамика лабораторных показателей у пациента А. до и через месяц после вакцинации 13 ПКВ.

Показатель	**До Вакцинации 13ПКВ**	**Через 1 месяц после вакцинации 13ПКВ**	**Референсные значения**
Гемоглобин, г/л	101	117	115 - 140
Эритроциты, 10 х 12/л	4,73	4,82	3,9 - 5,3
Лейкоциты, 10 х 9 /л	8,45	6,7	5,8 - 13,6
Тромбоциты, 10 х 9 /л	304	240	150 - 580
Высокочувствительный СРБ, мг/л	7,00	0,6	0-5
Белок S-100, мкг/л	1,2	0,5	0-10
IgG к пневмококку, мг/л	16	57	
СОЭ, мм/час	18	8	2 - 20
СРБ, мг/л	7,00	1,00	<5

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Вакцинация 13 ПКВ у ребенка была высоко эффективна и безопасна. Через 1 мес. после вакцинации титр антипневмококковых антител в

сыворотке крови нарос в более чем 2 раза. При клиническом обследовании у ребенка сохранялись экссудативно-пролиферативные изменения в коленных суставах (рис.18б). Увеличения числа суставов с активным артритом, нарастания показателя СОЭ, сывороточного уровня высокочувствительного СРБ, белка S-100 не зарегистрировано. Распространение суставного синдрома не отмечено (табл. 15,16,рис 18б).

Через 3 недели после вакцинации была инициирована терапия - Этанерцептом в стандартной дозировке 0,8 мг/кг/неделю. Нежелательных реакций на введение этанерцепта у ребенка не было, инъекции препарата мальчик переносил хорошо. Наблюдение за пациентом проводилось в течение 6 мес. На фоне лечения этанерцептом состояние значительно улучшилось, купировались боль, скованность, воспалительные изменения, восстановился объем движений (рис.19), нормализовалась походка. К 6-му мес. лечения констатирована стадия неактивной болезни.



Рисунок 19. Общий вид больного через 6 месяцев после вакцинации

За период наблюдения в течение 6 месяцев после вакцинации отмечен только один эпизод острой респираторной инфекции, легкой степени тяжести, антибиотики не назначались, этанерцепт не отменялся.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит является наиболее распространенной хронической ревматической болезнью в детском возрасте, и определяется как артрит, дебютирующий в возрасте до 16 лет, присутствующий в течение как минимум 6 недель при отсутствии других причин заболевания [7,121].

В лечении ЮИА основное место занимают препараты, влияющие на иммуноагрессивные механизмы развития болезни: иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты [5,91,108,109]

У пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих иммунодепрессанты, имеется повышенный риск смертности от инфекционных осложнений, в среднем он выше в 2-4 раза по сравнению с общей популяцией [108]. Инфекция является основной причиной смертности у этой группы пациентов, пневмония – причиной летальных исходов у 15-25% больных [134,136].

Генно-инженерные биологические препараты с одной стороны позволяют добиться ремиссии, но с другой стороны также могут увеличить риск развития инфекционных осложнений [132,138,140].

За последние 15 лет произошло значительное повышение интереса в сообществе ревматологов к вакцинации [127]. Этот интерес возник вследствие осознания повышенного риска заболеваний, предотвращаемых вакцинацией.

Вакцины играют важную роль в предотвращении потенциальных инфекционных заболеваний. Иммунизация признана одним из наиболее эффективных способов предотвращать смертность, заболеваемость и осложнения, связанные с инфекционными болезнями у детей [127].

В 2011 г. Европейской лигой против ревматизма (EULAR) были опубликованы первые рекомендации по вакцинации пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями [104]. Важно отметить, что EULAR, основываясь на множестве исследований, рекомендует неживые

вакцины как безопасные, даже в сочетании с использованием иммуносупрессивной терапии, кортикостероидов или ингибиторов ФНОα [104].

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 [10,28].

Терапия ингибиторами ФНОα еще больше повышает восприимчивость пациентов к пневмококковым инфекциям [90]. Высокая частота пневмококковых инфекций в популяции, нарастание антибиотикорезистентности, наличие достаточно ограниченного числа инвазивных серотипов пневмококков, определили целесообразность вакцинации, широко осуществляемой в настоящее время во многих странах мира [15]. Согласно позиции ВОЗ, поддержанной экспертами Российского респираторного общества, специфическая вакцинопрофилактика – единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией [35,37,40,124,125].

В настоящее время назрела необходимость разработки и внедрения в практическое здравоохранение вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей с ЮИА, основанных на достижениях современной биомедицинской науки и практики здравоохранения, что и определило цель нашего исследования. Нами были поставлены следующие задачи: изучить частоту и структуру инфекционных событий у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и после назначения иммунодепрессанта – метотрексата или ингибитора рецептора к ФНОα – этанерцепта; провести сравнительную оценку вакцинального ответа на основании динамики титра антител к капсульному полисахариду пневмококка у пациентов с ЮИА, получающих и не получающих метотрексат/этанерцепт, и у детей контрольной группы; проанализировать частоту инфекционных

осложнений, назначения антибактериальных препаратов и приверженность терапии метотрексатом/этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и после иммунизации 13 ПКВ; провести анализ безопасности иммунизации 13 ПКВ у пациентов с ЮИА без системных проявлений на основе ее влияния на клинические показатели активности и лабораторные предикторы обострения заболевания (высокочувствительный СРБ и белок S-100); оценить переносимость вакцинации пневмококковой конъюгированной 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Исследование было проведено методом проспективного наблюдения. Пациентов в исследование включали последовательно.

Последние 10 лет в мировой практике для вакцинации детей иммунокомпроментированных групп применяется конъюгированная вакцина, в которой капсульные полисахариды конъюгированы с белковым носителем, что обеспечивает Т-зависимый иммунный ответ [38]. Важнейшим механизмом защиты, создаваемым конъюгированной вакциной, является формирование протеин-специфических Т- и полисахарид-специфических В- клеток памяти, которые позволяют создавать высокую концентрацию высокоавидных антител при контакте с инфекцией. Зарубежный опыт применения 13-валентной пневомококковой конъюгированной вакцины показывает ее иммуногенность даже при однократном введении [30].

В нашем исследовании вакцинация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно. Иммунизация проводилась либо на фоне терапии основного заболевания метотрексатом или этанерцептом, либо за 3 нед. до назначения метотрексата или этанерцепта. Во время контрольного визита через 1 мес. после вакцинации проводился клинический осмотр пациентов

и забор сыворотки крови для определения сывороточного уровня антипневмококковых антител.

Целевой точкой исследования являлась оценка вакцинального ответа у пациентов, получавших метотрексат и этанерцепт, и наивных больных ЮИА. Иммунологический ответ на вакцину расценивался как достаточный, если уровни пневмококковых АТ как минимум в 2 раза превышали исходные на протяжении периода наблюдения [28].

Согласно протоколу исследование было проведено с привлечением 125 детей обоего пола в возрасте от 1,5 до 15 лет (средний возраст 6,49 года ± 3,20) из них 100 детей с ЮИА и 25 детей контрольной группы. Из 100 пациентов с ЮИА 50 находились в ремиссии, 50 – в обострении заболевания, 25 больных в ремиссии болезни получали метотрексат, 25 – этанерцепт. Длительность болезни составила от 6 до 24 мес. (min — 4; max — 11).

Медиана длительности терапии метотрексатом составила 11 (8; 14) мес., этанерцептом - 12 (8; 15) мес.; Me длительности ремиссии на фоне лечения метотрексатом - 6 (4; 11) мес.; на фоне терапии этанерцептом - 9 (6; 12) мес.

Резервуаром и источником возбудителя пневмококковой инфекции могут являются носители [15], в связи с этим мы посчитали необходимым изучить распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* у детей с ЮИА. С этой целью перед проведением иммунизации 100 пациентам с ЮИА было проведено микробиологическое исследование мазков из зева и носа. Забор материала со слизистой носоглотки проводился в период отсутствия острого заболевания, что позволило трактовать результаты обследования, как бактерионосительство. По полученным результатам распространенность бактерионосительства стрептококка среди детей с ЮИА составила 11% (n=11), что не противоречит литературным данным [15].

Также у пациентов с ЮИА был изучен преморбидный фон. Хроническая носоглоточная инфекция была выявлена более чем у трети детей (38%) с ЮИА, длительно получающих иммунодепрессант - метотрексат и ингибитор ФНОα и у одной трети пациентов с ЮИА, ранее не лечившихся иммунодепрессантами и ГИБП.

До вакцинации всем участникам исследования определен фоновый уровень антипневмококковых антител в сыворотке крови.

Выявлено, что преморбидный фон существенно не влиял на исходный уровень противопневмококковых антител в исследуемой популяции детей, он достоверно не отличался у больных ЮИА, лечившихся и не лечившихся противоревматическими препаратами и детей контрольной группы.

После однократной дозы 13 ПКВ у подавляющего большинства пациентов с ЮИА развивался адекватный иммунный ответ в виде повышения уровня анти-SPP IgG-антител более, чем в 2 раза.

В исследовании эффективности пневмококковой вакцины у других групп иммунокомпрометированных детей, таких как дети с асплением, ВИЧ-инфекцией, трансплантацией органов / гематопоэтических стволовых клеток и хронической болезнью почек, у которых вакцинация вызывает значительное увеличение титра антипневмококковых антител против большинства серотипов [44,67]. В нашем исследовании двукратное увеличение титра антител зарегистрировано у 84% и 92% пациентов, лечившихся метотрексатом и этанерцептом, соответственно; у 88% и 96% больных ЮИА, не получавших противоревматические препараты, и у 96% детей группы контроля.

Необходимо отметить, несмотря на то, что уровень антипневмококковых антител вырос более, чем в 2 раза, во всех группах пациентов с ЮИА, наименьшим он был у больных, получавших метотрексат по сравнению с больными, лечившимися этанерцептом и детей контрольной группой. Достоверная разница в нашем исследовании

не зарегистрирована, что может быть связано с малочисленными группами. Однако, полученные нами данные согласуются с результатами M. Kapetanovic и соавт. Которые показали, что среди 149 взрослых больных ревматоидным артритом лучшая продукция антител в ответ на вакцинацию против пневмококка зарегистрирована в группе пациентов, получавших монотерапию ингибитором ФНОα (инфликсимаб, этанерцепт) в отличие от групп пациентов, в лечении которых были использованы комбинация ингибиторов ФНОα с метотрексатом ($p = 0,037$) или только метотрексат ($p< 0,001$) [134]. Наши результаты также согласуются с данными других работ, свидетельствующих о значительном ингибирующем влиянии метотрексата на иммунный ответ после вакцинации [93].

Недостаточный иммунный ответ в группе пациентов, длительно получающих метотрексат, вероятно является следствием снижения чувствительности к экзогенным или, возможно, эндогенным антигенам, что может быть одним из результатов влияния метотрексата на выраженность аутоиммунного процесса [92].

Учитывая неоднозначное отношение врачей-ревматологов и родителей к вакцинации у детей с ЮИА очень актуален анализ безопасности иммунизации 13 ПКВ у этого контингента больных. С этой целью мы оценивали влияние вакцины на течение заболевания: клинические, лабораторные показатели активности и предикторы обострения ЮИА.

Учитывая, что клиническая ремиссия может сопровождаться низкой воспалительной активностью, которая не обнаруживается обычными клиническими или лабораторными средствами, для стратификации пациентов в периоды низкой активности заболевания по риску рецидива мы провели исследования с использованием анализов белка S-100 и высокочувствительного СРБ [50,73,110,118].

Выявление биомаркеров — белка S-100 и высокочувствительного СРБ обеспечивает более точное принятие решений, персонализированных для каждого отдельного пациента. Мы использовали эти маркеры в качестве предикторов обострения/повышения активности заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в наше исследование.

Результаты проведенного исследования показали отсутствие какого-либо негативного влияния иммунизации 13 ПКВ на течение основного заболевания. Об этом свидетельствует отсутствие нарастания клинических показателей активности ЮИА (число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции, длительность утренней скованности, показатель СОЭ), а также уровня предикторов обострения заболевания (высокочувствительный СРБ и белок S-100), как у пациентов, находящихся в фазе ремиссии, так и в фазе обострения ювенильного артрита. В доступной нам литературе похожих работ на данный момент не опубликовано.

Данное обстоятельство свидетельствует о возможности вакцинации детей с ЮИА как в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса с последующим назначением иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов. Последнее указывает на возможность лучшего контроля течения болезни, поскольку отсутствие пневмококковых инфекций позволит обеспечить приверженность противовоспалительной терапии в непрерывном режиме.

Особое значение при исследовании возможности вакцинации детей с хронической патологией имеет анализ её переносимости.

Результаты анализа показали, что вакцинация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной хорошо переносилась пациентами с ЮИА без системных проявлений. Поствакцинальный период протекал бессимптомно у 75,2 % больных; местные поствакцинальные

реакции развивались у 19,2%, системные – у 7,2% пациентов с ЮИА. Местные реакции проявлялись болезненностью (11,2 %), гиперемией и отеком (17,6%) в месте инъекции; системные – фебрильной (3%) и субфебрильной (4%) лихорадкой.

Частота поствакцинальных реакций у пациентов с ЮИА не зависела от фазы болезни, в которой они иммунизировались, противоревматической терапии и достоверно не отличалась от показателя контрольной группы.

Реакции были не тяжелыми, купировались самостоятельно в течение 3-4 суток после иммунизации 13 ПКВ.

Наши результаты согласуются с данными исследования Rákóczi É. и соавт. [140], в котором проспективно оценивалась иммуногенность 13 ПКВ у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, лечившихся этанерцептом. В исследовании не выявлено статистически значимых различий в частоте вакцинальных реакций между пациентами, получающими этанерцепт и плацебо [128].

Таким образом, результаты, полученные в ходе исследования, показали, что вакцинация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной высоко эффективна и безопасна у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Иммунизация 13 ПКВ обеспечивает синтез защитного уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка, снижение частоты инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, повышение приверженности противоревматической терапии, не сопровождается обострением/повышением активности основного заболевания и хорошо переносится пациентами с ЮИА.

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 ФНОα 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 биологический 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 нетяжелые, 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 ФНОα – 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 мониторирования 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е. Эффективность адалимумаба при раннем ревматоидном артрите в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови и наличия антилекарственных антител. Научно-практическая ревматология, 2014;52(6):624-630
2. Алексеева А.М. Эффективность и безопасность блокатора ФНО-альфа – инфликсимаба у больных ювенильным ревматоидным артритом // Автореф. Дисс. канд.мед.наук – М. – 2008. – С.23.
3. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Руководство по биологической терапии. – М. – 2011.
4. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат - «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. №10 - 2011 - С. 42 – 49.
5. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; №14(1): С.78-94. https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1266
6. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. // Серия Аутоиммунные заболевания №5. – М. - 2002. – 127 с.
7. Баранов А.А. Педиатрия. Клинические рекомендации. // «Геотар-Медиа» 2009г. Стр. 387-420.
8. Баранов А.А., НамазоваБаранова Л.С., Брико Н.И., Чучалин А.Г., Таточенко В.К., Харит С.Р., Федосеенко М.В., Полибин Р.В., Сухова В.А., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р. Федеральные клинические рекомендации по

вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей. — М.; 2015.

9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. Методические рекомендации 3.3.1.0027-11. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой Streptococcus pneumonie. Москва 2011 - 27 с.
10. Белов Б.С., Насонов Е.Л. Вакцинация при ревматических заболеваниях: актуальность и перспективы. Ревматология 2011; 25: 1511–1517.
11. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г., и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тез. докл. междунар. конф. ревматол. Чимкент, 2006. С. 17.
12. Валиева С. И. Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / С. И. Валиева; конс.: А. А. Баранов, Е. И. Алексеева; НЦЗДР РАМН. - М., 2014. - 48 с.
13. Вахлярская С.С., Кондратенко И.В., Бологов А.А. Инфликсимаб в терапии тяжелых форм ювенильного ревматоидного артрита у детей.// Педиатрия. – 2008. – 87.№2. – С. 98-100.
14. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Розвадовская О.С., Бунин А.В., Старикова А.В. Эффективность адалимумаба у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – N 6.- С.142-146.
15. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте. Практическое руководство для врачей. Москва. ГЭОТАР-«Медиа», 2005., 84с.
16. Геппе Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии, Москва, “ ГЭОТАР-Медиа”, - 2011. – С. 162-176.

17. Годзенко А.А., А.Г. Бочкова, О.А. Румянцева Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом // Научно-практическая ревматология, 2014;52(1):27-30
18. Гольдштейн А.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции// Вакцинация. — 2004. — № 2 — С. 10–11.
19. Жолобова Е.С., Николаева М.Н., Суховьева О.Г. Эффективность инфликсимаба у больного с системной формой ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – N 2. – С. 201-204.
20. Каратеев Д.Е. Современный взгляд на проблему быстропрогрессирующего ревматоидного артрита // Современная ревматология. 2010. № 2. С. 37–42.
21. Каратеев Д.Е., Александрова Е.Н., Лучихина Е.Л. Иммунологические эффекты адалимумаба при ревматоидном артрите: результаты Российского национального исследования Современная ревматология, 2013, №3, с.40-45
22. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранний ревматоидный артрит / В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-Пресс, 2013. С. 65–77.
23. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В. и др. Первое Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Науч-практ ревматол 2013; 2: 117—125.
24. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тогизбаев Г. Современные принципы ведения больных ранним артритом // РМЖ. 2008. Т. 16. № 24. С. 1610–1615.
25. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным

ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Тер арх 2012; 8: 22—28

26. Козлов РС, Якушин СБ, Насонов ЕЛ. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен. Клиническая Микробиология и антимикробная химиотерапия, 2006, 8:314–324.
27. Козлова А.Л. Эффективность и безопасность химерных моноклональных антител к ФНО-а при ювенильном анкилозирующем спондилитите: дис. канд.мед.наук: 14.01.08/ Козлова Анна Леонидовна. – М., 2001. – 24 с.
28. Коровкина Т.И. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности течения поствакцинального периода у детей с ревматическими заболеваниями, привитых против пневмококковой и гриппозной инфекций: Автореф. дис. … канд. мед. наук. — Н. Новгород; 2005. — 26 с.
29. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей. — М.: МДВ; 2009. — 252 с.
30. Медуницын Н.В. Вакцинология .М., Триада–Х,2004,448с.

31. Михельс Х., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита.// Научно-практическая ревматология. – 2011. - №1. – С. 78-91.
32. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008: С. 290–331.
33. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения

активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):72-78. DOI:10.14412/1995-4484-2014-72-78

34. Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. .. канд. мед. наук. М, 2009. 24 с.
35. Репина И.Б., Галкина Л.А. Вакцинация детей с осложненным преморбидным фоном. Учебное пособие. — М.: ГБУЗ МО МОНИКИ; 2015. — 32 с.
36. Тарасова А.А., Костинов М.П., Коровкина Т.И., Лукушкина Е.Ф., Шмитько А.Д. Иммунологическая эффективность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с ревматическими заболеваниями. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2015;94(2):110-115. DOI:10.24110/0031-403X-2015-94-2-110-115
37. Таточенко В.К., Намазова-Баранова Л.С. 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т.11. — №2 — С. 44–47.
38. Учайкина, О.В. Шамшевой. Пневмококковая инфекция. Руководство по клинической вакцинологии // - М.: ГЭОТАР-«Медиа», 2006. – 522 с.
39. Харит С.М. Пневмококковая инфекция и ее профилактика. Пособие для практикующих врачей. – СПб., 2009. - 48 с.
40. Шамшева О.В., Скачкова Л.О., Поляков В.Г., Михайлова С.Н. Вакцинация детей с хронической патологией // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. Спецвыпуск «Инфекционные болезни у детей». — 2001. — С. 67–72.

41. Школьникова М.А., Алексеева Е.И. (ред.) Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии, 2001, 503 стр.

42. Aikawa NE, Franca IL, Ribeiro AC, et al. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. Vaccine. 2015;33(5):604–609. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.030.
43. Alarcon GS. Methotrexate: its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In: Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. A text book of rheumatology. Vol. 1. Baltimore, PA, London: Williams & Wilkins; 1997. pp. 679–698
44. Alter SJ. Pneumococcal infections. Pediatr Rev 2009; 30(5):155-64, quiz 64.
45. Bach JF. Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases J Autoimmun. 2001;16(3):347–53.
46. Berntson L, Fasth A, Andersson-Gare B, et al. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: a population based incidence study from the Nordic countries. International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. J Rheumatol. 2001;28(12):2737–2743.
47. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(6):485–489. doi: 10.1097/01.inf.0000129685.04847.94.
48. Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC, Adams B, Myers LK, Wallace C, et al. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. J Rheumatol 2003;30:394–400.

49. Brunner H, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Cuttica RJ, Keltsev V, Xavier R, Penades IC, Nikishina I, Rubio-Perez N, Alekseeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman ED, Spindler A, Lovell DJ, Martini A, De Benedetti F: Efficacy of safety of tocilizumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: data from a phase 3 trial [abstract]. Arthritis Rheum 2012, 64(10):S682.
50. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. Front Biosci. 2006;11:529–43. DOI: http:// dx.doi.org/10.2741/1817
51. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Philadelphia: SaundersElsevier. 2016. 794 p.
52. CDC Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of Pneumococcal Disease 1997/46 (RR-08);1–24. Available at: http://www.cdc.gov/ mmwr/preview/mmwhtml/mm5241a3.htm. Accessed 22 January 2005.
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59(34):1102–1106.
54. chemeurope.com [Internet]. Pneumococcal conjugate vaccine [cited 2017 Jul 29]. Availablefrom: http://www.chemeurope.com/en/ encyclopedia/Pneumococcal_conjugate_vaccine.html.
55. Consolaro A, Calandra S, Robbiano C, Ravelli A. Treating juvenile idiopathic arthritis according to JADAS-based targets. Ann Paediatr Rheumatol. 2014;3(1):4–10. doi: 10.5455/apr.031720141940.
56. Cornu C, Yze´be D, Le´ophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in

immunocompetent adults: a meta-analysis of randomised trials. Vaccine 2001;19:4780–90.

57. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. Ann Rheum Dis. 2011;70(7):1289–1291. doi: 10.1136/ard.2010.144451. (Erratum in Ann Rheum Dis. 2012;71(1):158. Long, Kin So [corrected to So, Kin Long]. http://ard.bmj.com/content/70/7/1289.long)
58. Cunnane G, Doran M, Bresnihan B. Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003;17:345–63.
59. Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2005;365(9465):1139–1146. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71876-6
60. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A: Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. N Eng J Med 2012, 367(25):2385-2395.
61. Doherty NS, Littman BH, Reilly K, et al. Analysis of changes in acute-phase plasma proteins in an acute inflammatory response and in rheumatoid arthritis using two-dimensional gel electrophoresis. Electrophoresis. 1998;19(2):355–63. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/elps.1150190234
62. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a

population-based study. Arthritis Rheum. 2002;46(9):2287–2293. doi: 10.1002/art.10524.

63. Dubois EL, Wierzchowiecki M, Cox MB, Weiner JM. Duration and death in systemic lupus erythematosus: an analysis of 249 cases. JAMA 1974;227:1399–402.

64. Dubois EL, Wierzchowiecki M, Cox MB, Weiner JM. Duration and death in systemic lupus erythematosus: an analysis of 249 cases. JAMA 1974;227:1399–402.

65. Eberhard BA, Laxer RM, Andersson U, Silverman ED. Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol 1994;96:260-6.

66. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. Vaccine. 2010;28(31):5109–5113. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.080.

67. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, eds. Vaccines. 2nd edn. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994:517–63.

68. Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Intern Med 1994;154:2666–77.

69. Flato B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V et al (2003) Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a casecontrol study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. J Rheumatol 30(2):386–393

70. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? J Rheumatol 1999;26:2529–33.

71. Gerss J, Roth J, Holzinger D, Ruperto N, Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Wedderburn L, Stanevicha V, Mihaylova D, Harjacek M, Len C, Toppino C, Masi M, Minden K, Saurenmann T, Uziel Y, Vesely R, Apaz MT, Kuester RM, Elorduy MJ, Burgos-Vargas R, Ioseliani M, Magni-Manzoni S, Unsal E, Anton J, Balogh Z, Hagelberg S, Mazur-Zielinska H, Tauber T, Martini A, Foell D; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Phagocyte-specific S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. Ann Rheum Dis. 2012 Dec;71(12):1991-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201329. Epub 2012 Jun
72. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60 (9):2794–2804.
73. Giannini EH, Brewer EJ (1987) Poor correlation between the erythrocyte sedimentation rate and clinical activity in juvenile rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 6(2):197–201
74. Ginzler E, Diamond H, Kaplan D, Weiner M, Schlesinger M, Seleznick M. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. Arth Rheum. 1978; 21(1): 37–44.
75. Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. Clin Infect Dis. 2008;46:1459–1465. doi: 10.1086/587063
76. Grainger R, Harrison A. TNF inhibitors for inflammatory arthritis in New Zealand. N Z Med J 2005; 118(1224): U1706.
77. Guedes C, Dumont-Fischer D, Leichter-Nakache S, Boissier MC. Mortality in rheumatoid arthritis. Rev Rhum Engl Ed 1999;66: 492–8.

78. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Curr Allergy Asthma Rep. 2013 August; 13(4): 337–346.
79. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin Infect Dis. 2000;30(1):100–121. doi: 10.1086/313608
80. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011;70:170412.
81. Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, Minden K, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribacev N, Thon A, Borte M, Ganser G, Trauzeddel R, Huppertz HI: Double blind, Placebo-controlled randomized trial with Adalimumab for Treatment of Juvenile onset Ankylosing Spondylitis (JoAS): significant short term improvement. Arthritis Res Ther 2012, 14(5):R230.
82. Horneff G. Biologics for treatment of juvenile idiopathic arthritis - update 2007. Akt Rheumatol 2007; 32: 128-35.
83. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Expert Opin. Biol. Ther. (2013) 13(3):361-376
84. Hueber W, Tomooka BH, Zhao X, et al. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. Ann Rheum Dis. 2007;66(6):712–9. DOI: http://dx. doi.org/10.1136/ard.2006.054924. Epub 2006 Aug 10.
85. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, DPM Symmons. Anti-tumor necrosis factor a therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. Ann Rheumatic Disease 2004; 63 (12): 1538–43.

86. ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate (1993) International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology). J Clin Pathol 46(3):198–203
87. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1996;25:318–36
88. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, Allen R, Harville T, Sun YN, Bevirt T, Aras G, Appleton B: Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. Clin Rheumatol 2009, 28(2):129-137.
89. Ilowite NT, Laxer RM. Pharmacology and Drug Therapy. In: Cassidy, JT.; Petty, RE.; Laxer, RM.; Lindsley, CB., editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th Edition.. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 71-126.
90. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O et al. for the Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. N Engl J Med 2003;348:1747–54.
91. Jobanputra, P.; Burls, A., et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 2:CD007649. [PubMed:21328299]
92. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, et al. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3723-3732. doi: 10.1002/art.30580.
93. Kapetanovic MC, Saxne T, Jonsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2013;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358.

94. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjoholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2006;45(1):106–111. doi: 10.1093/rheumatology/kei193
95. Kay J, Rahman MU (2010) Golimumab: a novel human anti-TNFalpha monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. Core Evid 4:159–170
96. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 2008; 26(5):814–9
97. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. N Engl J Med. 2003;349(14):1341–1348. doi: 10.1056/NEJMoa035060.
98. Korzheva, Nataliya.Novel Ser79Leu and Ser81Ile Substitutions in the Quinolone Resistance-Determining Regions of ParC Topoisomerase IV and GyrA DNA Gyrase Subunits from Recent Fluoroquinolone-Resistant Streptococcus pneumoniae Clinical Isolates / Nataliya Korzheva, Davies A.Todd, Raul Goldschmit // Antimicrob. Agents Chemother.- 2005.-Vol. 49.- P.2479-2486.
99. Kuroda Y, Nacionales DC, Akaogi J, Reeves WH, Satoh M. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. Biomed Pharmacother. 2004; 58(5): 325–37.
100. Kushner I, Samols D, Magrey M. A unifying biologic explanation for “high-sensitivity” C-reactive protein and “lowgrade” inflammation. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62(4):442–446.

101. Lanternier F, Henegar C, Mouthon L, Blanche P, Guillevin L, Launay O. Low influenza–vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. Ann Rheum Dis. 2008;67(7):1047.

102. Levitsky LL. Childhood immunizations and chronic illness. N Engl J Med. 2004;350(14): 1380–2.

103. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Eng J Med 2000, 342(11):763-769.

104. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. Pediatrics. 2014;134(2):325–337. doi: 10.1542/peds.2014-1079. 30. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2011;70(10):1704–1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193

105. Maini R., Ciair E. W., Breedveld F. el al. For the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial // Lancet. — 1999. — V. 354. — P. 1932–1939.

106. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. Arthritis Rheum 1995;38:211-20.

107. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus. Arthritis Res Ther. 2015;17:149. doi: 10.1186/ s13075-015-0662-x

108. Millykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1995;13:149–53.

109. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Doring E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. J Rheumatol 2000;27:2256–63.

110. Mischke D., B. P. Korge, I. Marenholz et al., "Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex ("epidermal differentiation complex") on human chromosome 1q21," Journal of Investigative Dermatology, vol. 106, pp. 989–992, 1996.

111. Mohler KM, Sleath PR, Fitzner JN, et al. Protection against a lethal dose of endotoxin by an inhibitor of tumour necrosis factor processing. Nature 1994;370:218-20.

112. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. J Immunol 1993;151:1548-61.

113. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trial. BMC Fam Pract 2000;1:1.

114. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. Ann Rheum Dis. 2013;72(8):1362–1366. doi: 10.1136/ annrheumdis-2012-202658.

115. Muller-Ladner C, Muller-Ladner U; European League Against Rheumatism. [Vaccinations in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases--EULAR recommendations for pediatric and adult patients. (In German).] Med Monatsschr Pharm. 2012;35(10):353–366.

116. Nagel J, Geborek P, Saxne T, et al. The association between antibody levels before and after 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization and subsequent pneumococcal infection in chronic arthritis patients. Arthritis Res Ther. 2015;17:124. doi: 10.1186/s13075-015-0636-z.

117. Nagel J, Geborek P, Saxne T, et al. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. Scand J Rheumatol. 2015;44(4):271–279. doi: 10.3109/03009742.2014.984754

118. Odink K., N. Cerletti, J. Bruggen et al., "Two calcium-binding proteins in infiltrate macrophages of rheumatoid arthritis," Nature, vol. 330, no. 6143, pp. 80–82, 1987.

119. Ortqvist A, Hedlund J, Burman L-A et al. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Lancet 1998;351:339–403.

120. Petty R, Southwood T, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classifications of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004; 31:390–392. [PubMed: 14760812]

121. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Juvenile Idiopathic Arthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology. 7 edn. Elsevier-Saunders, Philadelphia; 2016. 188–204

122. Petty RE1, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:3902.

123. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. J Rheumatol. 2008;35(11):2136–47. DOI: http://dx.doi.org/10.3899/ jrheum.080182. Epub 2008 Sep 15.

124. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 2007; 82(12):93-104.

125. Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012;87(14):129–144

126. Pradeep J, Watts R, Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneu–mococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007; 66(6):837–8.

127. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1815–1827. doi: 10.1093/rheumatology/keq183

128. Rákóczi É, Perge B, Végh E, Csomor P, Pusztai A, Szamosi S, Bodnár N, Szántó S, Szücs G, Szekanecz Z. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. Joint Bone Spine. 2016 Dec;83(6):675-679. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.017. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26995488

129. Recommendations of the Swedish National Board of Health and Welfare. Pneumococcal Vaccination. (Socialstyrelsens allma¨nna ra˚d). Vaccination mot pneumokocker. SOSFS 1994:26 (M). Available at: http://www.sos.se/sosfs/1994_26/1994_26.htm. Accessed 22 January 2005.

130. Schiff M, Kaell A, Tay L, et al. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the ARRIVE trial. Ann Rheum Dis. 2007;66(Suppl II):437.

131. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(5):625–39. doi: 10.1002/acr.21641.

132. Steinberg AD. Management of systemic lupus erythematosus. In: Kelley WN, Harris Jr ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of rheumatology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1989. p. 1130.

133. Suzuki K, Enghild JJ, Morodomi T, et al. Mechanisms of activation of tissue procollagenase by matrix metalloproteinase 3 (stromelysin). Biochemistry. 1990;29(44):10261–70. DOI: http:// dx.doi.org/10.1021/bi00496a016

134. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. J Rheumatol 1998;25:1072–7.

135. Uhlig T, Kvien TK, Pincus T. Test-retest reliability of disease activity coreset measures and indices in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):972–5. DOI: 10.1136/ard.2008.097345. Epub 2008 Oct 28

136. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2011;70(3): 414–422. doi: 10.1136/ard.2010.137216

137. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease

in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(7):929–936. doi: 10.1002/ acr.20497

138. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long–term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. Arthritis Rheum. 1995 Feb;38(2):274–283.

139. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(4):687–695. doi: 10.1136/ annrheumdis-2014-207191

140. Wolfe F., Mitchell DM., Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994; 37(4): 481–494.

141. Yui S., Y. Nakatani, and M. Mikami, "Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity," Biological and Pharmaceutical Bulletin, vol. 26, no. 6, pp. 753–760, 2003.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЮИА - ювенильный идиопатический артрит

ОРИ – острое респираторное заболевание

13ПКВ – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина

РФ – Российская Федерация

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФНО α – фактор некроза опухолей альфа

МТ – метотрексат

ГИБП - генно-инженерные биологичекские препараты

ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международна 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