ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ванькова Дарья Дмитриевна

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПОЛИСАХАРИДНОЙ КОНЪЮГИРОВАННОЙ АДСОРБИРОВАННОЙ 13-ВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Алексеева Екатерина Иосифовна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. 16
1.1 Особенности системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) 16
1.2 Особенности патогенеза сЮИА и развития синдрома активации макрофагов. 18
1.3 Системный ювенильный идиопатический артрит: терапия и сопутствующие инфекционные осложнения. 24
1.4 Актуальность вакцинации против пневмококковой инфекции. 27
1.5 Вакцинация против пневмококковой инфекции иммунокомпрометированных пациентов. 30
1.6 Вакцинация пациентов с сЮИА в условиях применения генно-инженерной биологической терапии. 33
1.7 Маркеры субклинической активности сЮИА: высокочувствительный СРБ и белок S-100 (кальпротектин) 36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 41
2.1 Критерии включения в исследование. 41
2.2 Критерии невключения в исследование. 41
2.3 Описание критериев соответствия. 42
2.4 Основные показатели исследования (иммуноферментный анализ) 43
2.5 Дополнительные показатели исследования. 46
2.5.1 Клиническая эффективность иммунизации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной (ПКВ13) пациентов с сЮИА 46
2.5.2 Влияние иммунизации ПКВ13 на активность сЮИА. 46
2.5.3 Безопасность иммунизации ПКВ13 у пациентов с сЮИА. 49
2.6 Методы статистической обработки полученных данных. 49
ГЛАВА 3 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. 51

3.1 Демографическая и клиническая характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование. 51
3.2 Клинические показатели активности заболевания у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13. 54
3.3 Частота и структура хронических заболеваний ЛОР органов у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13. 56
3.4 Микробный состав отделяемого из носоглотки у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13. 57
3.5 Частота и структура острых инфекционныхосложнений и индекс заболеваемости у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13. 58
3.6 Длительность применения антибактериальных препаратов у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13. 59
3.7 Частота отмен генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13. 60
3.8 Эффективность иммунизации ПКВ13пациентов с сЮИА. 61
3.8.1 Иммуногенная эффективность вакцинации ПКВ13у пациентов с сЮИА. 61
3.8.2 Клиническая эффективность иммунизации ПКВ13 у пациентов с сЮИА. 64
3.8.2.1 Динамика частоты ОРИ, инфекционных осложнений, назначения антибактериальных препаратов и продолжительности антибактериальной терапии у пациентов с сЮИА на фоне иммунизации ПКВ13. 64
3.8.2.2 Приверженность пациентов с сЮИА лечению генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом/канакинумабом) после иммунизации ПКВ13. 67
3.9 Влияние иммунизации ПКВ13 на показатели активности и предикторы обострения сЮИА у биологически «наивных» пациентов и в условиях применения тоцилизумаба/канакинумаба. 69
3.9.1 Динамика предикторов обострения сЮИА – высокочувствительного СРБ и белка S-100 (кальпротектина) на фоне иммунизации ПКВ13. 69

3.9.2 Динамика лабораторных и клинических показателей активности сЮИА на фоне иммунизации ПКВ13. 72
3.10 Переносимость иммунизации ПКВ13 у пациентов с сЮИА. 75
3.10.1 Частота, структура и тяжесть нежелательных явлений у пациентов с сЮИА, иммунизированных ПКВ13. 75
ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ. 79
ОБСУЖДЕНИЕ. 105
ВЫВОДЫ. 110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

По определению международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) – это артрит одного и более суставов, который сопровождается перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней, в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременная (летучая) эритематозная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и (или) спленомегалия, серозит.

В настоящее время сЮИА рассматривают как аутовоспалительное заболевание, в развитии которого ведущую роль играет активация врожденного звена иммунитета и гиперпродукция интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ИЛ-1 активированными макрофагами [7, 67].

Системный ювенильный идиопатический артрит – наиболее тяжелая форма ЮИА, которая характеризуется быстропрогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаба) и моноклональных антител к ИЛ-1β (канакинумаба) обеспечило развитие ремиссии сЮИА более чем у 50 % пациентов и изменило прогноз этого тяжелого заболевания [41, 70, 75]. Однако наряду с высокой эффективностью длительное лечение ГИБП ассоциировано с высоким риском развития инфекционных осложнений [41]. Инфекции являются наиболее частым триггером обострения заболевания и развития синдрома активации макрофагов (САМ) – потенциально смертельного осложнения сЮИА [25, 79, 86]. Профилактика инфекционных осложнений способна обеспечить снижение риска обострений заболевания, развития САМ и, соответственно, является одной из приоритетных задач ведения пациентов с сЮИА [75, 87].

Одним из частых инфекционных осложнений у пациентов, получающих ГИБП, является пневмококковая инфекция [80, 75], наиболее эффективным

методом профилактикикоторой является вакцинация. Установлено, что иммунизация пневмококковой вакциной существенно снижает частоту инвазивных пневмококковых болезней, несмотря на это охват вакцинацией иммунокомпрометированных пациентов в настоящее время остается крайне низким [19]. Отчасти это связано с отсутствием исчерпывающей и точной информации у врачей о безопасности, эффективности и противопоказаниях к вакцинации таких пациентов.

Иммуногенность вакцинации против пневмококка у детей, больных сЮИА, подтверждена на примере 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ7) и 23-валентной полисахаридной вакцины (ППВ23) [99, 104], тогда как иммуногенность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины (ПКВ13) остается неизученной.

Обязательным условием признания применимости вакцин у этой категории больных является изучение их безопасности. Безопасность ППВ23 была подтверждена у взрослых больных с ревматоидным артритом [51, 55], системной красной волчанкой [58, 59] и системными васкулитами [56].

Имеются лишь ограниченные данные о безопасности иммунизации ПКВ13 у детей с ЮИА без системных проявлений, известно о развитии нежелательных реакций (преимущественно местных) у 20 % детей, лечившихся метотрексатом, и у 28 % пациентов – ингибитором ФНО-альфа этанерцептом [8].

У взрослых больных ревматоидным артритом, привитых ПКВ13 на фоне терапии тоцилизумабом (монотерапия ГИБП или комбинация с метотрексатом), клинически значимых побочных эффектов не отмечено [83]. Вместе с тем в исследовании эффективности и безопасности вакцинации пациентов (n = 7) с периодическими синдромами, связанными с криопирином (CAPS), сообщалось о тяжелых местных реакциях на иммунизацию пневмококковыми полисахаридными и конъюгированными вакцинами у всех больных [26]. Два пациента были госпитализированы по поводу системных реакций, включая лихорадку.

Описание профиля безопасности вакцин у пациентов с ревматическими

заболеваниями требует оценки их влияния на активность болезни. Влияние вакцинации против пневмококка на активность сЮИА ранее не исследовали.

Степень разработанности темы диссертации

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 [30, 89].

В 2011 году Европейской лигой против ревматизма (EULAR) были опубликованы первые рекомендации по вакцинации пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями [18]. Важно отметить, что EULAR рекомендует вакцинацию против пневмококка, как безопасную, даже на фоне генно-инженерной биологической терапии. При изучении научной литературы, посвященной проблеме иммунизации против пневмококка пациентов с сЮИА, было найдено небольшое число исследований в этой области в детском возрасте [19].

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

3) Провести анализ влияния иммунизации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной на лабораторные предикторы обострения (высокочувствительный СРБ, белок S-100), клинические и лабораторные показатели активности системного ювенильного идиопатического артрита и приверженность пациентов биологической терапии.

4) Оценить переносимость иммунизации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у биологически «наивных» пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом и в условиях применения тоцилизумаба/канакинумаба.

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

Научная новизна

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

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

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

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

Выявлено, что оптимальный иммуногенный ответ на иммунизацию ПКВ13 у пациентов с сЮИА не зависит от вида биологической терапии: применение

моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаба) и ИЛ-1β (канакинумаба) не повлияло на иммуногенность ПКВ13, а кратность повышения концентрации анти-SPP IgG на фоне вакцинации значимо не отличалась у биологически «наивных» пациентов и пациентов, иммунизированных на фоне лечения ГИБП.

Доказано, что иммунизация ПКВ13 обладает высокой клинической эффективностью и обеспечивает значимое повышение приверженности лечению у пациентов с сЮИА. О чем свидетельствует уменьшение частоты отмены тоцилизумаба/канакинумаба за счет снижения частоты острых респираторных инфекций (ОРИ), в том числе осложненных, частоты назначения антибиотиков и длительности их применения в условиях применения ГИБП.

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные факты и сделанные на их основе теоретические заключения и выводы расширяют и дополняют представления об особенностях и закономерностях развития вакцинального процесса в ответ на иммунизацию ПКВ13 и его влияния на течение иммуноагрессивного заболевания на примере сЮИА.

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

Принимая во внимание единственный случай обострения заболевания с развитием САМ в нашем исследовании при вакцинации ПКВ13 – на фоне течения пансинусита, перед иммунизацией детей, страдающих сЮИА, для минимизации рисков обострения заболевания рекомендован тщательный поиск очагов хронической инфекции (осмотр врача оториноларинголога, компьютерная томография придаточных пазух носа и легких) и их санация перед вакцинацией.

Разработан алгоритм профилактики пневмококковой инфекции вакциной ПКВ13 у пациентов с сЮИА.

Методология и методы диссертационного исследования

При планировании исследования было проведено ознакомление с текущей и ретроспективной информацией обзорно-аналитического характера по вопросу вакцинации против пневмококка детей с сЮИА. Особое внимание уделялось вопросам тактических подходов и срокам вакцинации. Методом исследования явился метод натурного наблюдения. Опытная группа представлена

78 пациентами. При этом использовались методики описания и учета клинических и лабораторно определяемых изменений. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS, v. 15.0 (SPSS Inc., США). Описание количественных показателей произведено с указанием медианы (25-й; 75-й процентили) или, при описании концентрации анти-SPP IgG, с указанием среднего геометрического значения и стандартного отклонения. Разницу и отношение показателей связанных выборок описывали с указанием 95 %-го доверительного интервала (ДИ). Изменение количественных показателей в клинических группах (больные сЮИА в фазе ремиссии или активного заболевания до-после вакцинации) анализировали с применением t-критерия Стьюдента для связанных выборок (сравнивали распределение логарифмированных значений концентрации анти-SPP IgG), качественных показателей – с использованием критерия Мак-Нимара. Сравнение подгрупп (больные сЮИА в фазе активного заболевания, получавшие и не получавшие ГИБП) по количественным показателям выполнено при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Levene при неравенстве дисперсий, по качественным показателям – с использованием точного критерия Фишера. Все приводимые p-значения основаны на двусторонних тестах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

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

2) Вакцинация ПКВ13 обладает высокой иммуногенной и клинической эффективностью: обеспечивает развитие адекватного равнозначного иммуногенного ответа у биологически «наивных» пациентов с сЮИА,

вакцинированных в активной стадии болезни, и у пациентов, иммунизированных в стадии обострения/ ремиссии заболевания на фоне лечения моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и ИЛ-1β (канакинумабом); значимое снижение частоты инфекционных осложнений, применения антибактериальных препаратов в условиях биологической терапии, отмены ГИБП и повышение приверженности лечению пациентов с сЮИА.

3) Вакцинация ПКВ13 пациентов с сЮИА безопасна, хорошо переносится, не сопровождается развитием тяжелых вакцинальных реакций, достоверным повышением лабораторных предикторов обострения (сывороточного уровня высокочувствительного СРБ и белка S-100), клинических и лабораторных показателей активности заболеванияу 96 % пациентов с сЮИА. Повышение лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, ферритин, число лейкоцитов и тромбоцитов крови) выше верхней границы и/или снижение уровня гемоглобина ниже нижней границы референсного интервала не сопровождается клиническими признаками обострения ювенильного артрита и является статистически незначимым для регистрации повышения активности заболевания.

Степень достоверности

В диссертационной работе теория построена на основе известных данных и фактах об этиологии и патогенезе сЮИА, которые широко представлены в научной литературе по теме диссертации и смежным специальностям. Идея базируется на обобщении передового отечественного и зарубежного опыта по профилактике инфекционных осложнений у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, системными заболеваниями соединительной ткани и у детей с сЮИА 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

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 21-м Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская весна – 2020» (Москва, 2019); постерных сессиях EULAR e-Congress 2020, тезисы с результатами работы были опубликованы на EULAR e-Congress 2020; EULAR 2021 Press Conference.

Внедрение результатов исследования

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования используются в научной и клинической работе ревматологического отделения, отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ повышения квалификации по специальности «Педиатрия» на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)».

Публикации

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

Объем и структура диссертации

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

Личный вклад автора

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

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА)

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – термин, объединяющий заболевания детей до 16 лет, при которых развивается хронический артрит (сохраняющийся более 6 недель) без идентифицированной причины [2, 17].

Согласно классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций ассоциации ревматологов (ILAR) выделяется 7 подтипов ЮИА: системный, олигоартикулярный, полиартикулярный (серопозитивный, серонегативный), энтезитный, псориатический и недифференцированный [2, 32].

Системный ювенильный идиопатический артрит (далее сЮИА) – наиболее тяжело протекающий вариант заболевания, является редким хроническим воспалительным заболеванием детского возраста, этиология которого до настоящего времени плохо изучена [64].

сЮИА – уникальный тип детского хронического артрита, в отличие от других вариантов ЮИА, при этом варианте в частоте встречаемости не отмечается половых различий, нет пикового возраста дебюта заболевания [87].

Системный ювенильный идиопатический артрит – это артрит одного и более суставов, который сопровождается перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременная (летучая) эритематозная сыпь, генерализованная лимфоаденопатия, гепатомегалия и (или) спленомегалия, серозит [2, 17].

В настоящее время сЮИА, особенно в его ранней (фебрильной) стадии, рассматривают не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание [7].

В основе патогенеза этого варианта ЮИА лежит преимущественная активация механизмов врожденного иммунитета и гиперпродукция макрофагами провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (далее IL6, 1, 18), фактора некроза

опухоли, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [7, 67]. Последние индуцируют возникновение системных клинических проявлений болезни (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, серозит, артрит, лимфоаденопатия) и, в конечном итоге, развитие жизнеугрожающего осложнения – синдрома активации макрофагов (САМ) [67, 113].

сЮИА – тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание, с очень вариабельной клинической картиной, где условно выделяют системные проявления и суставной синдром [17, 67, 87].

Системные проявления включают лихорадку (≥ 39 °С), сыпь, васкулит (ладонный или подошвенный капиллярит), лимфоаденопатию, поражение сердца (перикардит, реже миокардит), легких, гепатоспленомегалию. Сыпь при сЮИА – пятнистая и (или) пятнисто-папулезная, линейная, редко уртикарная, не сопровождается зудом, не стойкая, усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях [3].

Суставной синдром при сЮИА также может проявляться разнообразно, отличается ранними деструктивными изменениями, чаще развивается полиартрит. Патологические изменения в пораженных суставах характеризуются болью, припухлостью, деформациями, ограничением движений, повышением температуры кожи над суставом. Наиболее часто в процесс вовлекаются лучезапястные, коленные и голеностопные суставы[3, 113]. Более чем у 50 % больных поражаются также шейный отдел позвоночника с развитием анкилоза, мелкие суставы кистей и височно-нижнечелюстные суставы. В некоторых случаях развивается тяжелый полиартрит, который характеризуется резистентностью к противоревматической терапии и выраженной функциональной недостаточностью суставов. Зачастую системные признаки заболевания ослабевают в течение первых месяцев или лет заболевания, тогда как артрит прогрессирует [2, 17, 67].

Ассоциация сЮИА с синдромом активации макрофагов является яркой отличительной чертой этого заболевания [77]. САМ – потенциально смертельное

состояние, которое проявляется высокой температурой, лимфоаденопатией, гепатоспленомегалией, может сопровождаться кровоизлияниями во внутренние органы, поражением печени, центральной нервной системы, вовлечением почек и привести к полиорганной недостаточности[31].

Лабораторные нарушения включают панцитопению, гипертрансаминаземию, гипертригрицеридемию, выраженное повышение уровня ферритина, а также коагулопатию по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови[27,32].

1.2 Особенности патогенеза сЮИА и развития синдрома активации макрофагов

Несмотря на то, что данные последних генетических и иммунологических исследований, а также клинических испытаний генно-инженерных биологических препаратов позволили по-новому взглянуть на патофизиологию сЮИА, до сих пор не выявлено первичного этиологического пути, лежащего в основе данного заболевания. Одним из самых вероятных сценариев является то, что инфекционные агенты, которые обычно встречаются в детском возрасте, инициируют начало сЮИА[79, 91].

Достижения в исследовании основных механизмов иммунитета привели к новому пониманию иммуноопосредованных заболеваний, которое основано на различиях приобретенного и врожденного иммунных ответов[79].

С одной стороны – классические аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, где центральную роль играют нарушения приобретенного иммунного ответа. Эти заболевания связаны с аутореактивными антигенспецифическими Т-лимфоцитами и высокими титрами аутоантител и обычно генетически связаны с аллелями главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, далее МНС) класса II [87]. Гены этого комплекса кодируют белки, локализующиеся на клеточной мембране. У здоровых людей они обеспечивают презентацию фрагментов антигенов чужеродных микроорганизмов

Т-лимфоцитам, которые уничтожают зараженные клетки или стимулируют другие клетки (В-клетки и макрофаги), что обеспечивает координацию действий различных клеток иммунной системы в подавлении инфекции[79,87,113].

Напротив, нарушения механизма врожденного иммунитета приводят к определенной группе патологических состояний, известных как аутовоспалительные заболевания, где преобладающими эффекторными клетками являются не лимфоциты, а моноциты и нейтрофилы[3, 113].

В целом, данные многочисленных генетических исследований подтверждают модель сЮИА как мультигенного заболевания, при этом каждый идентифицированный аллель обеспечивает небольшой вклад в наследственную восприимчивость.

В сочетании с другими аутовоспалительными состояниями, но в отличие от других подтипов ЮИА, ассоциаций с аллелями МНС класса II для сЮИА не обнаружено[79,87].

Унаследованными факторами риска для сЮИА наиболее последовательно описаны полиморфизмы в генах, кодирующих фактор некроза опухоли (TNF), IL-18, IL-6, 19, 20 IL-10, 21, 22 фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) 23 , 24 и семейство IL-1 (в частности, IL1A, IL1RN, IL1R2 и, возможно, IL1F10). При активном заболевании увеличивается количество циркулирующих врожденных иммунных клеток – моноцитов, нейтрофилов и незрелых (CD34+ CD33+) миеломоноцитарных предшественников. Исследования микрочипов мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) у пациентов с сЮИА показывают повышенную экспрессию генов, связанных с активацией линии моноцитов и макрофагов [87,113].

Профили экспрессии также демонстрируют положительную регуляцию врожденных иммунных рецепторов (например, CARD12 [белок, содержащий домен CARD семейства NLR 4] и Toll-подобный рецептор [TLR] 5) и сигнальных путей (таких как TLR-IL-1, IL-6 и Передача сигналов PPAR-γ), а также подавление генных сетей с участием процессов, связанных с естественными киллерными (NK) клетками, Т-клетками и МНС [87].

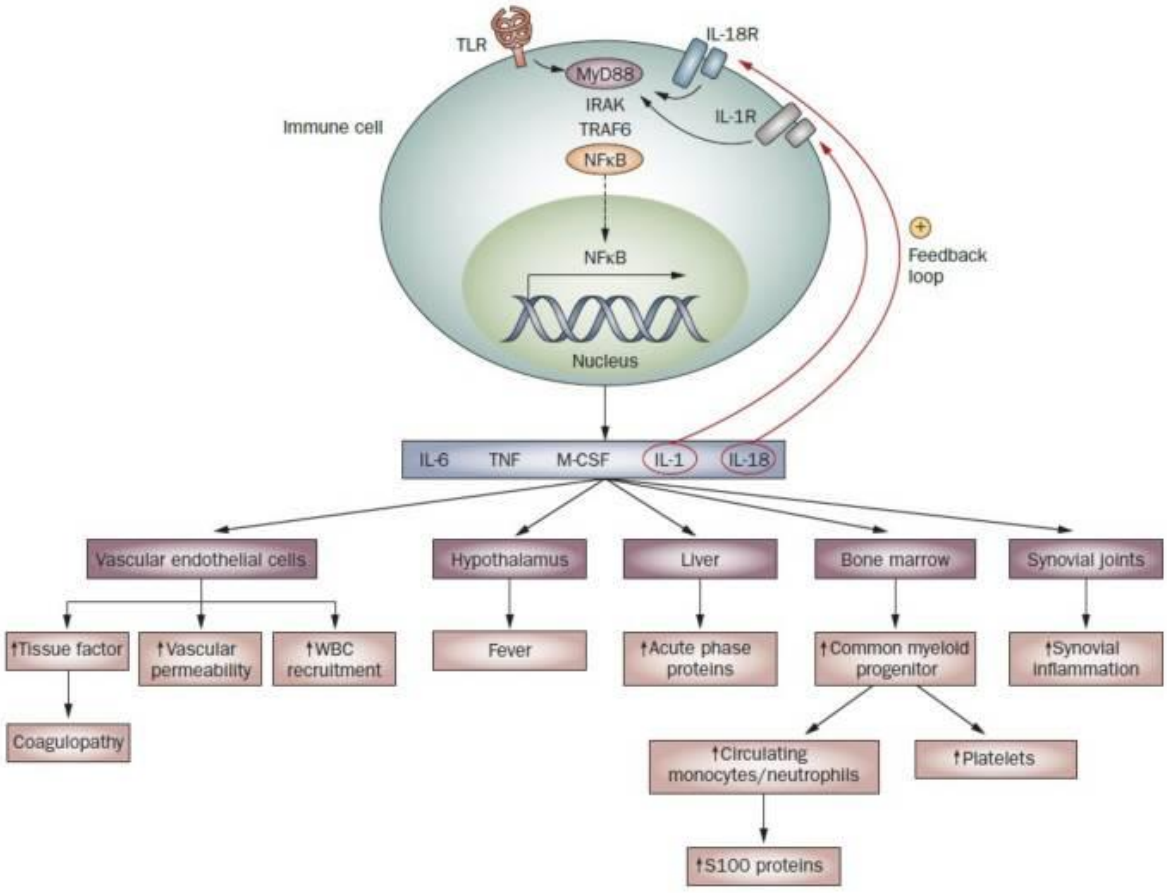
Цитокины (от греч. cyto – клетка, kinos – движение) – эндогенные биологически активные медиаторы межклеточного взаимодействия. Это гетерогенная группа веществ гликопротеидной или полипептидной природы. Цитокины могут синтезироваться всеми ядросодержащими клетками, однако преимущественно они продуцируются активированными клетками системы иммунобиологического надзора (СИБН). Термин «интерлейкины» относят к цитокинам, которые синтезированы клетками иммунной системы и участвуют в регуляции иммунного ответа [3].

Действие цитокинов на клетку-мишень опосредовано высокоспецифичными и высоко аффинными мембранными рецепторами. TLR4 (толл-подобный рецептор 4, CD284) – мембранный белок, относящийся к группе толл-подобных рецепторов. Патологическая активация врожденного иммунитета при сЮИА обычно запускается распознаванием патоген-ассоциированных молекулярных паттернов TLR, экспрессируемых на врожденных иммунных клетках, но могут также запускаться эндогенными лигандами в воспалительных состояниях. Эти внутриклеточные пути приводят к активации фактора транскрипции NFκB, который транслоцируется в ядро, где он усиливает экспрессию генов, кодирующих несколько провоспалительных цитокинов. Эти цитокины инициируют воспалительный каскад, воздействуя на клетки гипоталамуса, костного мозга, печени и сосудов эндотелия. Активированные эндотелиальные клетки сосудов, действующие как прокоагулянтная поверхность, вероятно, способствуют коагулопатии при сЮИА. Цитокины также вызывают воспаление суставов, стимулируя опосредованную остеокластами резорбцию кости, апоптоз остеобластов, ингибирование синтеза протеогликанов хондроцитами и секрецию синовиоцитов ферментами, которые разрушают матрикс и хрящ [3, 67, 87, 113].

Многие клинические проявления сЮИА объясняются известными эффектами провоспалительных цитокинов врожденной иммунной системы, в частности IL-1 и IL-6, а также колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF), TNF и IL-18. IL-1, белок с плейотропными эффектами, усиливает свою транскрипцию, а также транскрипцию IL-6 среди других цитокинов. Помимо стимулирования системного воспаления, IL-1 стимулирует разрушение хряща и

кости (рис. 1) [67, 87].

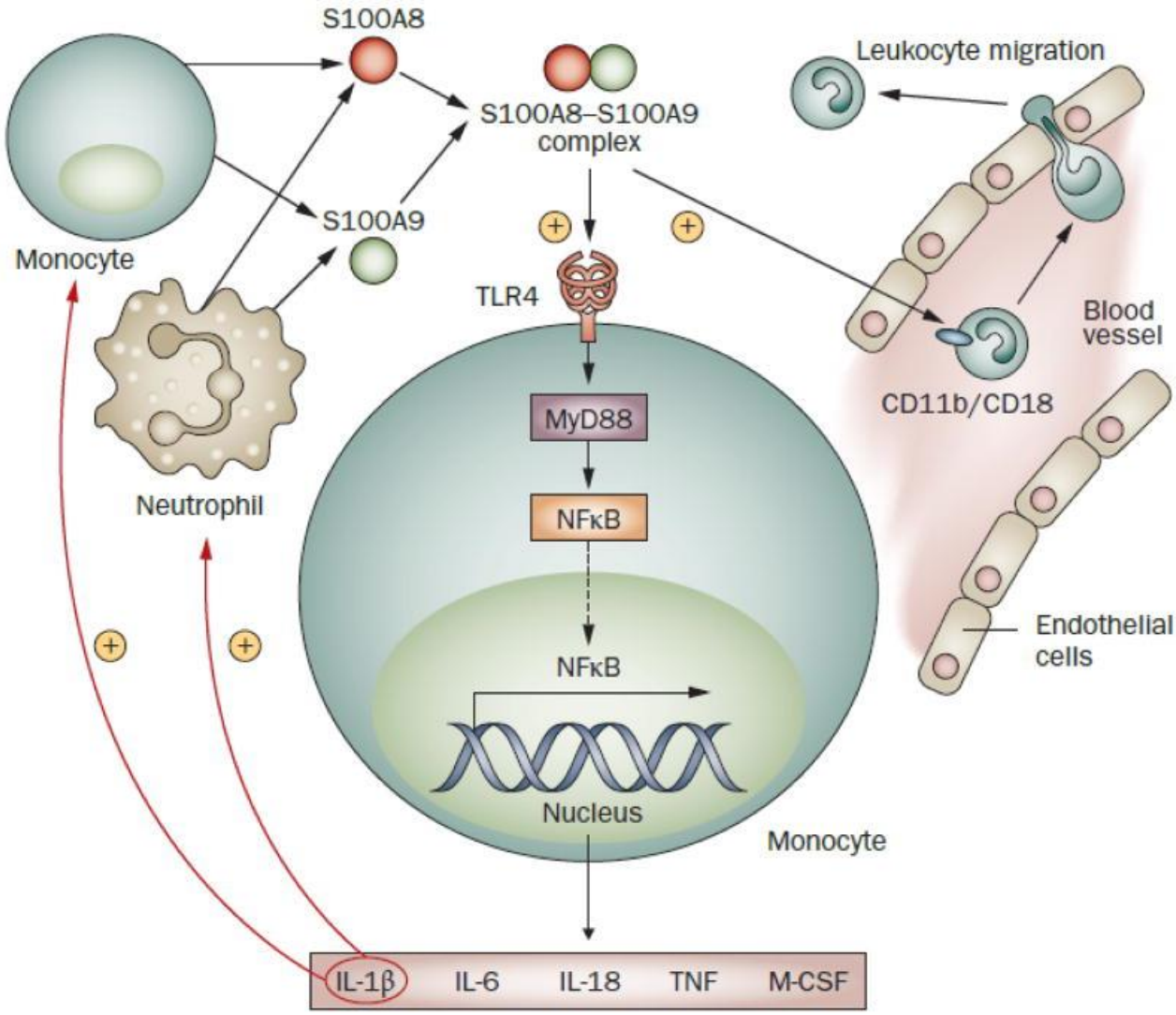
Длительному сохранению хронического аутовоспаления способствует так называемый цикл положительной обратной связи с участием белков IL-1β и S100 (рис. 2). Различные провоспалительные стимулы, в том числе IL-1, приводят к активации моноцитов и нейтрофилов [31]. Активация этих клеток сопровождается повышенной секрецией белков S100, включая S100-A8, S100-A9 и S100-A12. Белки S100-A8 и S100-A9, образуют комплекс, называемый кальпротектином, который может служить в качестве эндогенного агониста TLR4 и запускать сигнальные пути TLR, приводя к активации фактора транскрипции NFκB.



Примечание. Angelo Ravelli, Sergio Davì, Francesca Minoia, Alberto Martini, Randy Q. Cron, Macrophage Activation Syndrome, Hematology/Oncology Clinics of North America, Volume 29, Issue 5, 2015.

Рисунок 1. Развитие врожденных иммунных реакций при сЮИА

Транслокация активированного NFκB в ядро усиливает экспрессию IL-1β. В свою очередь, повышение IL-1 приводит к дальнейшей секреции белков S100 [86]. К тому же, комплексы S100-A8–S100-A9 активируют эндотелиальные клетки, а также связывают рецептор интегрина CD11b/CD18 на фагоцитах и стимулируют их трансэндотелиальную миграцию в ткани.



Примечание.Angelo Ravelli, Sergio Davì, Francesca Minoia, Alberto Martini, Randy Q. Cron, Macrophage Activation Syndrome, Hematology/Oncology Clinics of North America, Volume 29, Issue 5, 2015.

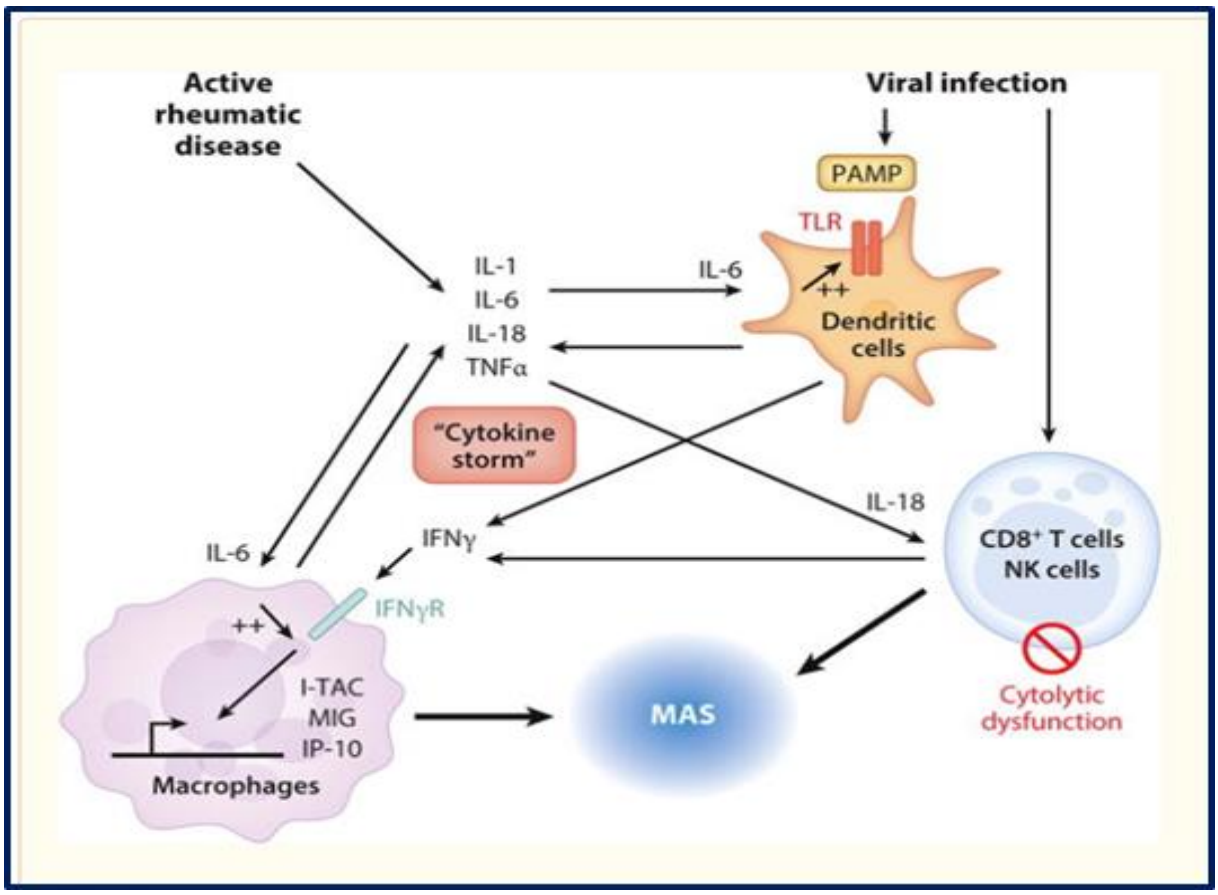
Рисунок 2. Цикл положительной обратной связи с участием белков IL-1β и S100 в условиях системной активности ЮИА

В дополнение к IL-1, IL-6 также принимает активное участие в патогенезе сЮИА. Сывороточные уровни IL-6 растут и падают параллельно с всплесками лихорадки при сЮИА, также повышенную продукцию IL-6 связывают с тромбоцитозом, микроцитарной анемией, задержкой роста и остеопенией [31,86].

Синдром активации макрофагов (САМ) – потенциально смертельное осложнение сЮИА, вызванное чрезмерной активацией и повышением Т-лимфоцитов и макрофагов, которые проявляют гемофагоцитарную активность. Это опасное для жизни состояние, и регистрируемые показатели смертности достигают 20–30 %.

Синдром активации макрофагов развивается в условиях высокой системной активности ювенильного идиопатического артрита, что связано с повышенным уровнем цитокинов («цитокиновый шторм»), включая IL-1, IL-6, IL-18 и TNFa [35,36] (рис. 3).

Синдром активации макрофагов также может быть спровоцирован вирусными инфекциями, где патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) распознаются Толл-подобными рецепторами (TLRs) и вызывают дальнейшую секрецию воспалительных цитокинов. Инфекция также приводит к активации и пролиферации CD8+ Т-клеток и NK-клеток, включая секрецию IFN. Повышение уровня IL-18 дополнительно стимулируют выработку IFN активированными лимфоцитами. Всплеск IFN приводит к активации макрофагов, которые приобретают провоспалительный фенотип и генерируют высокие уровни хемокинов и цитокинов. Эти активированные макрофаги, наряду с CD8+ Т-клетками, перемещаются в ткани, включая костный мозг и печень, и приводят к цитопении, дисфункции печени и коагулопатии, связанной с САМ [42, 86,96].



Примечание. Schulert G. S., Grom A. A. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. Annu Rev Med.

Рисунок 3. Развитие «цитокинового шторма» в условиях высокой системной активности ЮИА и его связь с инфекцией

1.3 Системный ювенильный идиопатический артрит: терапия и сопутствующие инфекционные осложнения

Наиболее высокую эффективность в терапии системных проявлений и соответствие подходу «treat-to-target» при сЮИА показали ингибиторы IL-1β (канакинумаб) и IL-6 (тоцилизумаб) [41, 70, 92], одобренные для лечения детей старше 2 лет с системным ювенильным идиопатическим артритом.

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL6.

Препарат селективно связывает как мембранные, так и растворимые формы рецептора. Блокируя IL-6, индуктор реакций острой фазы воспаления [28, 34, 46], тоцилизумаб снижает функцию нейтрофилов, Т-клеток, моноцитов и остеокластов, дифференцировку В-клеток. Терапевтические эффекты блокады IL6 ожидаемо ассоциированы с развитием вторичного иммунодефицитного состояния [28, 46, 49], отклонением от нормы значений лабораторных показателей (лейкопения с нейтропенией, тромбоцитопения), а также высоким риском инфекционных осложнений (в частности, бактериальных пневмоний) [28, 46, 49]. Предполагается, что инфекционные события могут служить триггером синдрома активации макрофагов [36, 53, 54]. При этом важно, что тоцилизумаб может маскировать симптомы гемофагоцитарного синдрома [63], а также инфекционных осложнений (катаральные явления, лихорадка, повышение уровня С-реактивного белка при нейтропении) [54, 89]. В этой связи профилактика инфекционных осложнений и контроль лабораторных параметров (количества нейтрофилов и тромбоцитов) на фоне терапии тоцилизумабом должны быть приоритетной задачей ведения больных сЮИА. Риск инфекций на фоне терапии тоцилизумабом изучен в мета-анализе 6 клинических испытаний. Показана более высокая частота инфицирования при терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели в сочетании с метотрексатом по сравнению с группой контроля (только метотрексат): отношение шансов (ОШ) 1,30, доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,58 [89]. При монотерапии не было показано статистически значимого увеличения инфекционной заболеваемости [89]. В исследовании, проведенном в США, не выявлено различий в частоте госпитализаций в связи с инфекционными событиями у пациентов с юношеским артритом, получающих тоцилизумаб [30]. В мета-анализе 6 РКИ и 5 долгосрочных расширенных исследований, проведенных в Японии с участием 601 пациента, частота инфекций составила 6,2 на 100 пациенто-лет; доля больных, перенесших хотя бы одно инфекционное событие, в группе тоцилизумаба была не выше, чем в контрольной, – 41,9 и 37,6 % соответственно [76].

Уровень заболеваемости серьезными инфекциями, потребовавшими

назначения антибактериальной терапии или госпитализации, в реестре REGATE (Франция) составил 4,7 на 100 пациенто-лет, что было сопоставимо с результатами других исследований, посвященных изучению безопасности терапии тоцилизумабом [88]. В числе факторов риска инфицирования у лиц, получающих тоцилизумаб, были отмечены отсутствие антител против цитруллинированных белков (отношение рисков, ОР, 1,79; 95 % ДИ 1,15–2,78), количество нейтрофилов > 5 тыс./мкл до начала терапии (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,32–2,85), сопутствующая терапия лефлуномидом (ОР 2,18; 95 % ДИ1,22–3,88). Было также показано, что снижение уровня нейтрофилов вдвое снижает риск инфицирования. При этом сопутствующая терапия метотрексатом не влияла на риск инфицирования и развития инфекционных осложнений [49].

Канакинумаб

Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело к IL1-β, блокирующее связывание цитокина с рецептором, IL-1β -индуцированную активацию генов и синтез медиаторов воспаления [108]. Препарат был одобрен в США в 2013 г. в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом для пациентов старше 2 лет с активным сЮИА и неадекватным ответом на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами или системными глюкокортикостероидами [50]. Эффективность канакинумаба была продемонстрирована в многоцентровом открытом исследовании II фазы с участием 23 пациентов с активным сЮИА [21]. Ответ по педиатрической шкале ACR50 после первой дозы канакинумаба был достигнут на 15-е сут у 60 % детей. Было показано, что доза канакинумаба 4 мг/кг связана с быстрым и устойчивым клиническим улучшением. При этом доза глюкокортикостероидов может быть снижена до 50 % через 1 мес. от начала терапии [21]. Однако, при использовании канакинумаба отмечалось увеличение риска развития вирусных и бактериальных инфекций по сравнению с группой контроля (плацебо) [112]. При терапии блокаторами IL-1 (канакинумаб, анакинра) возможно развитие быстропрогрессирующих бактериальных инфекций, что предполагает необходимость регулярного и тщательного мониторинга состояния пациентов,

получающих препараты этой группы [63]. Так, среди 245 пациентов с сЮИА, включенных в регистр BIKER (Германия) [39], в период наблюдения отмечено 110 случаев инфекционных событий, 11 из них были квалифицированы как серьезные: 3 – среди больных, получавших этанерцепт (2 пациента с сепсисом, один с гастроэнтеритом), 2 – на фоне тоцилизумаба (1 пациент с опоясывающим герпесом и 1 – с пневмонией), 6 – на фоне блокаторов IL-1 (канакинумаб или анакинра) (1 пациент с пневмонией, 1 с тонзиллитом, 1 с энтеритом, 1 с простудой, 2 с бронхитом). Уровень общей инфекционной заболеваемости был выше в 11 и 7 раз соответственно в группе пациентов, получавших тоцилизумаб и блокаторы IL-1, по сравнению с группой этанерцепта. Инфекции были наиболее частым триггером развития гемофагоцитарного синдрома даже у пациентов с хорошим контролем сЮИА [39]. В обсервационном исследовании, проведенном во Франции в период с января 2011 по январь 2013 г. с участием 189 пациентов (из них 27 с сЮИА, 21 с периодической болезнью, связанной с CAPS, 14 с семейной средиземноморской лихорадкой, 12 с мевалонаткиназным дефицитом, 35 с болезнью Стилла), получающих анакинру или канакинумаб, не было сообщений о повышении риска инфекционных заболеваний [107].

1.4 Актуальность вакцинации против пневмококковой инфекции

Одной из ведущих причин смертности детского населения во всем мире является пневмония. В 2015 г. в мире от этого заболевания умерло более 920 тыс. детей. При этом пневмонией обусловлены 16 % всех смертей среди детей в возрасте до 5 лет [45]. В Российской Федерации заболеваемость детей пневмонией в возрасте от 0 до 14 лет в 2016 и 2017 гг. составила 774 и 827 на 100 000 населения соответственно. Самые высокие показатели детской смертности от пневмонии зарегистрированы в группе детей до 1 года. Так, в 2016 г. от пневмонии умерло 346 младенцев (55 % всех случаев смерти детей от этой причины), младенческая смертность составила 18,2 на 100 000 населения соответствующего возраста (2,2 на 100 000 всего детского населения) [9].

Стоимость диагностики и антибактериального лечения пневмонии в 2015 г. в 66 странах мира, предоставляющих отчеты для Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составила 109 млн долларов США [17]. Инфекционным возбудителем около 1/3 всех пневмоний с альвеолярным уплотнением, подтвержденных рентгенографией грудной клетки, является пневмококк[71]. По оценкам ВОЗ, *Streptococcus pneumoniae* ежегодно является причиной смерти около полумиллиона детей в возрасте до 5 лет во всем мире, большинство этих смертей происходит в развивающихся странах [82]. Бактерии *S. pneumoniae*, представители условно-патогенной флоры слизистой оболочки верхних дыхательных путей человека, вызывают инвазивные (например, пневмония с плевритом или деструкцией, фебрильная бактериемия без видимого очага инфекции, менингит) и неинвазивные (мукозальные) заболевания [6, 44]. В структуре тяжелых пневмококковых инфекций пневмония превышает 95 % [27]. В настоящее время выделено 96 серотипов *S. pneumoniae* в зависимости от структуры полисахарида клеточной стенки [6], который защищает бактерии от фагоцитоза клетками иммунной системы человека и является наиболее важным фактором вирулентности возбудителя. Серотип определяет вирулентность пневмококка, его устойчивость к антибиотикам и, в конечном итоге, форму и тяжесть заболевания [44]. Источником инфекции является больной человек – бактерионоситель вирулентного штамма. Начальным звеном патогенеза всех форм пневмококковой инфекции является формирование носительства, оно также служит основным триггером распространения антибиотикоустойчивых штаммов [95].

Показатели заболеваемости пневмококковой инфекцией выше в группе пациентов с заболеваниями, основой патогенеза которых являются нарушения иммунной системы [80, 93]. Известно также, что пневмонии и сепсис являются ведущими причинами смерти пациентов с ревматоидным артритом [14, 80, 93]. Следовательно, вакцинация таких пациентов является особенно актуальной мерой по предупреждению развития инфекционных заболеваний. В связи с этим в ряде стран разработаны рекомендации по безопасной вакцинации пациентов с

ревматическими заболеваниями [114], предназначенной, в том числе, для предупреждения инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам пневмококками [45,93].

Значительного снижения заболеваемости пневмококковой инфекцией удалось достичь в течение последнего десятилетия в странах, которые ввели в календарь вакцинации пневмококковую полисахаридную конъюгированную вакцину (ПКВ). В программе ВОЗ и UNISEF «Интегрированный глобальный план действий по борьбе с пневмонией и диареей до 2025 года» вакцинация представлена одним из ключевых элементов [38]. Настоятельно рекомендуется включить пневмококковые вакцины для детей во все национальные программы иммунизации. В странах, которые внедрили ПКВ, наблюдалось значительное снижение бремени инвазивных пневмококковых заболеваний [84, 101]. В частности, в США с началом вакцинации 7-валентной ПКВ (ПКВ7) заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией, вызванной 7 серотипами, снизилась со 100 случаев на 100 000 человек в 1998 г. до 9 в 2015. Для ПКВ13 показано снижение заболеваемости с 91 случая на 100 000 человек в 1998 г. до 2 в 2015 [9,71, 93]. По состоянию на март 2018 г. 142 страны из 194 государств – членов ВОЗ включили ПКВ в свою национальную программу иммунизации на национальном или субнациональном уровнях [81]. Постепенное расширение охвата вакцинацией и даже неполный охват существенно снижают частоту инвазивных пневмококковых болезней во всех возрастных группах, а также способствуют формированию популяционного иммунитета, снижая уровень вирулентного бактерионосительства [44, 103, 114]. В Российской Федерации вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет, детей из групп риска, а также лиц, достигающих призывного возраста, включена в Национальный календарь профилактических прививок в конце 2014 г. (с изменениями от 2017 г.). По данным Роспотребнадзора [16], в 2016 г. против пневмококковой инфекции привито более 2,2 млн населения, из них детей 1,8 (82,5 %). Отмечено, однако, что вакцинация часто проводится несвоевременно (сдвиг на более старший возраст) даже среди здоровых детей [15, 16].

1.5 Вакцинация против пневмококковой инфекции иммунокомпрометированных пациентов

Вакцинация пациентов с аутоиммунными заболеваниями крайне важна, поскольку патология иммунной системы и применение иммуноподавляющей терапии ассоциированы с повышенным риском развития инфекций, в т. ч. предупреждаемых с помощью вакцин [18]. Такие пациенты чаще контактируют с вирулентными внутрибольничными штаммами вследствие регулярных госпитализаций [18]. Охват вакцинацией иммунокомпрометированных пациентов в настоящее время остается крайне низким [4]. Отчасти это связано с отсутствием исчерпывающей и точной информации у врачей о безопасности, эффективности и противопоказаниях к вакцинации таких пациентов, отчасти с отсутствием необходимых условий для вакцинации пациентов из группы риска [10]. Данные о безопасности и эффективности вакцин для популяции людей с ослабленным иммунитетом ограничены. В регистрационные исследования вакцинных препаратов иммунокомпрометированных пациентов, как правило, не включают, а в пострегистрационных исследованиях число таких больных невелико. Именно поэтому нет достаточного количества достоверных данных, позволяющих оценить побочные эффекты вакцинации [18, 33]. Детей, имеющих постоянные медицинские отводы от вакцинации, в среднем по России не более 1 % [10].

Дети с аутоиммунными заболеваниями могут вакцинироваться в период компенсации основного заболевания, когда они должны получить весь необходимый объем иммунизации с целью профилактики тяжелых инфекционных заболеваний и обострений основного заболевания на фоне инфекционного процесса [19].

Охват вакцинацией больных ревматическими заболеваниями был оценен путем опроса 929 участников – пациентов двух ревматологических центров Великобритании [19]. Установлено, что только 44 % были вакцинированы против пневмококка. За 12 мес. до опроса 7,7 % респондентов вспомнили хотя бы один эпизод тяжелой инфекции, требующей госпитализации; почти 40 % сообщили о

получении хотя бы одного курса антибиотиков. Эти данные подтверждают, что инфекции распространены у пациентов с ревматоидным артритом, и ревматологам необходимо вовремя выявлять факторы риска инфекционных осложнений [19].

В настоящее время Американской ассоциацией педиатров разработаны подробные рекомендации по скринингу, мониторингу и профилактике инфекционных осложнений. Даны инструкции по вакцинации иммунокомпрометированных лиц с учетом проводимой иммуносупрессии, ее степени. Также рекомендована вакцинация лиц, осуществляющих постоянный уход за ними [18, 33]. Схема вакцинация детей с хроническими воспалительными заболеваниями, к которым относится и ювенильный ревматоидный артрит, такова:

1) в возрасте от 2 до 5 лет ребенка следует привить однократно ПКВ13, если он привит трехкратно ПКВ7 или ПКВ13 до 24 месяцев жизни; привить двукратно ПКВ13, если полная вакцинация не завершена к 2 годам;

2) в возрасте 6–18 лет детей, которые не привиты ПКВ13, следует привить этой вакциной однократно;

3) детей необходимо прививать 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной с 2 лет, не ранее чем через 8 нед. от последнего введения ПКВ13; вторая доза полисахаридной вакцины должна быть получена через 5 лет.

Проведение вакцинации рекомендовано до инициации иммуносупрессивной терапии. Если она уже начата, то вакцинацию против пневмококка проводят при иммуносупрессии как низкого (преднизолон < 2 мг/кг в сутки и максимум 20 мг/сут; метотрексат 0,4 мг/кг в неделю; азатиоприн 3 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг в сутки), так и высокого (дозы препаратов, перечисленных выше, более высокие; терапия любыми генно-инженерными препаратами) уровня [18].

В Российской Федерации до настоящего времени остро стоит проблема вакцинации хронически больных, а также детей, получающих

иммуносупрессивные препараты или имеющих иммунодефицит, т. к. у этой группы пациентов высокие риски развития инфекционных заболеваний, против которых разработаны средства вакцинопрофилактики [4]. Хотя отсутствуют научные обоснования повышенного риска вакцинации таких детей, тем не менее, в результате отсутствия уверенности врача в безопасности вакцинации и четкого алгоритма действия в данной ситуации медицинские работники чаще отказываются от прививания «сложных» пациентов [19]. Еще один вопрос, который стоит перед специалистами отечественного здравоохранения, – это кто и когда должен заниматься вакцинацией иммунокомпрометированных лиц. Традиционно вакцинацией занимается участковый врач-педиатр, однако дети с хроническими заболеваниями наблюдаются у профильных специалистов, их терапия подбирается в условиях стационара. Следовательно, проводить вакцинацию пациента, давать рекомендации по ее продолжению на амбулаторном этапе лечения должны именно те специалисты, кто инициирует и проводит иммуносупрессивную терапию [4, 5, 13]. При этом особое внимание должно быть уделено пациентам, получающим генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). С одной стороны, ГИБП позволяют лучше контролировать заболевание, чем небиологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты [102], с другой – применение ГИБП сопряжено с высоким риском туберкулеза, инфекции *S. pneumoniae, Listeria monocytogenes*, обострения хронических вирусных инфекций (гепатит В или С, герпес и ветряная оспа) [47, 66, 90]. Следует также учитывать, что восприимчивость к инфекционным болезням у пациентов с аутоиммунными заболеваниями повышается в фазе активной болезни [24]. Эффективность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции иммунокомпрометированных лиц, в т. ч. больных ювенильным идиопатическим артритом, изучены в ряде научных исследований [104, 115, 74]. Однако эти исследования проведены на небольших когортах пациентов, что ограничивает трактовку полученных данных и диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

1.6 Вакцинация пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом в условиях применения генно-инженерной биологической терапии

Имеются ограниченные данные об иммуногенности и безопасности пневмококковых вакцин (в частности ПКВ13), вводимых в условиях иммуносупрессии. Проводились исследования с участием ВИЧ инфицированных [57] и больных хроническим лимфоцитарным лейкозом [23]. В первом исследовании было показано значимое (в 2 и более раз [74]) увеличение титра антител у 50 % привитых больных ВИЧ-инфекцией, во втором – у 58 % пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом [93]. Данных об эффективности, иммуногенности и безопасности пневмококковых вакцин у пациентов с ревматическими заболеваниями, получающими иммуносупрессивные препараты (метотрексат, ингибиторы TNF, ингибиторы IL-1 и IL-6), также немного[14, 80]. Так, J. Nagel и соавт. в 2008–2009 гг. однократно прививали ПКВ 7 взрослых пациентов (n = 505) с ревматоидным артритом и спондилоартритом, лечащихся иммунодепрессантами (в т. ч. ГИБП) [114]. В результате не обнаружено статистически значимых различий в частоте инфекционных событий среди вакцинированных и невакцинированных. В другом исследовании [38] было показано, что вакцинация ПКВ7 пациентов с ревматоидным артритом сопровождалась снижением риска развития пневмококковой инфекции на протяжении 4 лет после иммунизации. В числе предикторов развития инфекции после вакцинации были отмечены более старший возраст пациентов (исследование проводилось во взрослой популяции) и применение преднизолона перорально. Пациенты, привитые против пневмококка, получавшие метотрексат, имели более низкие уровни антител к пневмококку после вакцинации по сравнению с пациентами без метотрексата. Привитые против пневмококка пациенты с системной красной волчанкой, получавшие в дополнение к стандартному лечению белимумаб (ГИБП, стимулятор В-лимфоцитов), не показали недостаточного ответа к антигенам 12 серотипам пневмококка по сравнению с пациентами с системной красной волчанкой, которым проводилось

стандартное лечение. В Японии 190 больных ревматоидным артритом были вакцинированы ПКВ23 [101]. Пациенты были рандомизированы на группы, лечившиеся тоцилизумабом (n = 50), тоцилизумабом с метотрексатом (n = 54), метотрексатом (n = 62), и контрольную группу (не получавшую никаких лекарств; n = 24). Оценивали концентрации иммуноглобулина G и функцинальную активность антител (опсофагоцитарный ответ) к серотипам пневмококка 6B и 23F до и через 4–6 нед. после вакцинации. Показано, что частота положительного ответа в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, была сопоставима с таковой в контрольной группе ревматоидного артрита для каждого серотипа. Метотрексат в комбинации с тоцилизумабом оказывал негативное влияние на эффективность вакцины по сравнению с группой, получавшей только тоцилизумаб: для серотипа 6B – ОШ 0,45; 95 % ДИ 0,25–0,82, для серотипа 23F – ОШ 0,56; 95 % ДИ 0,31–1,04; индекс опсонизации (показатель функциональной активности антител) для серотипа 23F – ОШ 0,54; 95 % ДИ 0,29–0,99. Многофакторный анализ подтвердил, что тоцилизумаб не связан с не адекватным иммунным ответом на серотипы пневмококка, входящие в состав вакцины [83].

Схожие результаты оценки эффективности вакцинации против пневмококка пациентов, получающих тоцилизумаб, были показаны T. Tsuru и соавт. в исследовании с участием 38 пациентов [55]. Пациенты с ревматоидным артритом, лечившиеся тоцилизумабом и/или болезнь-модифицирущими противоревматическими препаратами (n = 21), были иммунизированы 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной. Титры антител измеряли каждые 4 нед. в общей сложности 12 нед. после вакцинации. Пневмококковые титры антител увеличились как минимум в 2 раза к 9 из 12 серотипов, иммунный ответ сохранялся более 12 нед. у всех пациентов. Влияние тоцилизумаба на эффективность иммунизации пациентов с ревматоидным артритом изучалось в исследовании VISARA [98]. Пациенты (n = 91) с неадекватным ответом на предшествующую терапию основного заболевания были рандомизированы в соотношении 2 : 1 в группы тоцилизумаб + метотрексат и только метотрексат. Через 3 нед. были получены контрольные

образцы сыворотки крови и проведена вакцинация ПКВ23. На 8-й нед. 60 % пациентов на комбинированной терапии и 71 % на монотерапии метотрексатом выработали защитный уровень антител более чем к 6 из 12 серотипов ПКВ23. Были сделаны выводы о том, что кратковременное лечение тоцилизумабом не влияет на гуморальные реакции, связанные с ПКВ23: разница 10,8 % (ДИ от –33,7 до 12,0) [51].

Эффективность и безопасность вакцинации при лечении канакинумабом оценена у 68 пациентов с CAPS (реестр -CONFIDENT) [94]. Пациентам проведено в общей сложности 159 инъекций вакцин: 107 против гриппа, 19 от пневмококка, 12 против столбняка/дифтерии, 21 инъекция других вакцин. Как минимум одна нежелательная реакция была показана для 14 % инъекций. Все 5 серьезных побочных эффектов вакцинации были связаны с пневмококковой вакцинацией. Реакции наблюдались в 70 % случаев при вакцинации против пневмококка по сравнению с 7 % при вакцинации против гриппа и 17 % против столбняка/дифтерии (ОШ 31; 95 % ДИ 8–119 и 11; 95 % ДИ 2–74 соответственно). Реакции после пневмококковой вакцинации были более тяжелыми и продолжались значительно дольше (до 3 нед.) по сравнению с вакцинами сравнения. У 2 пациентов пневмококковая вакцинация вызвала симптомы, соответствующие системному воспалению из-за реактивации CAPS. В своих выводах авторы исследования отметили, что пневмококковые вакцины в отличие от других вакцин часто вызывают тяжелые местные и системные реакции у пациентов с CAPS, получающих канакинумаб. В связи с этим пациентам с CAPS рекомендована ПКВ13 [94].

В настоящее время лицам с аутоиммунными заболеваниями, находящимся в условиях иммуносупрессии, рекомендована вакцинация инактивированными вакцинами [18]. Возможности иммунизации живыми вакцинами пока ограничены и сильно зависят от режима иммуносупрессии [33]. В январе 2016 г. Европейское общество детской ревматологии (European league against rheumatism, EULAR) совместно с Международным обществом по системным аутовоспалительным заболеваниям (International society of systemic auto-inlammatory diseases, ISSAID)

объединились для поиска потенциальных пациентов для вакцинации живыми вакцинами. Было проведено ретроспективное многоцентровое исследование, в которое включали данные о пациентах, получивших живую аттенуированную вакцину на фоне терапии блокаторами IL-1 или IL-6 [100]. Всего проанализированы результаты вакцинации 17 пациентов (7 с сЮИА, 5 с CAPS, 4 с дефицитом мевалонат-киназы, 1 с семейной средиземноморской лихорадкой). Возникновение побочных эффектов отмечено у 3 пациентов, из них два случая серьезных побочных эффектов (случай ветряной оспы после вакцинации против ветряной оспы и случай пневмонии после вакцинации MMR). У 1 пациента была диарея после оральной вакцины против полиомиелита. Кроме того, у 7 пациентов отмечены обострения основных заболеваний легкой степени тяжести. Всего побочные эффекты и/или обострения отмечены у 9 (53 %) из 17 пациентов. Результаты этого исследования не являются основанием для изменения существующих руководств. Однако ясно, что необходимы дальнейшие проспективные испытания для того, чтобы получить больше информации о безопасности и эффективности вакцинации живыми вакцинами больных ревматическими заболеваниями [106].

1.7 Маркеры субклинической активности сЮИА: высокочувствительный СРБ и белок S-100 (кальпротектин)

Поиск новых биомаркеров, обладающих высокой диагностической точностью, является актуальной задачей современной ревматологии.

Лабораторные показатели активности сЮИА повышаются в острой фазе заболевания, наряду с развитием клинических проявлений и представлены лейкоцитозом (> 30–50 × 10^9/л), с нейтрофильным сдвигом влево (до 25–30 % палочкоядерных лейкоцитов, иногда – до миелоцитов), повышением СОЭ (до 100 мм/ч, иногда и выше), гипохромной анемией, тромбоцитозом (> 1 000 × 10^9/л), повышением сывороточной концентрации СРБ, IgM, IgG, ферритина.

«Субклинически» текущий иммунопатологический процесс развивается задолго до появления клинически очевидных признаков заболевания. При этом современное понимание особенностей патогенеза сЮИА открыло новые возможности в диагностике субклинической минимальной активности заболевания. Известно, что так называемый положительный цикл обратной связи, способствующий сохранению хронического аутовоспаления, протекает с участием IL1-β и белков S-100.

При сЮИА происходит повышение содержания в сыворотке крови кальпротектина (КП), представляющего собой гетерокомплекс белков S-100A8/S-100A9 [22,40, 98].

Кальпротектин – член семейства белков S-100 лейкоцитов, выделяемых главным образом нейтрофильными гранулоцитами и моноцитами, представляет собой кальций-связывающий белок с антимикробным свойством [11, 40, 98]. Кальпротектиновый гетерокомплекс состоит из двух разных белков, S-100A8 и S-100A9 (MRP14/MRP8)[40, 98], кодируемый геном S-100A8/S-100A9, расположенным на хромосоме 1q21 [40].

Концентрации белков S-100A8, S-100A9 и S-100A12 резко повышаются в синовиальной жидкости в группе взрослых пациентов, страдающих ревматоидным артритом [40,72]. Кальпротектин также является важным посредником многих регуляторных функций, таких как хемотаксическая активность, дезактивация макрофагов и ингибирование синтеза иммуноглобулинов [98]. Повышенные уровни кальпротектина были выявлены во внеклеточной жидкости у пациентов с ревматоидным артритом, кистозным фиброзом, болезнью Шегрена [116]. Также нарастание уровня белка S-100 коррелирует с активностью ЮИА и повреждением суставов [116].

Определение уровня S-100A8, S-100A9 и S-100A12 может служить чувствительным инструментом для диагностики обострения сЮИА.

С-реактивный протеин активно синтезируется гепатоцитами в ответ на провоспалительные цитокины, особенно ИЛ-6. Сывороточные уровни СРБ растут и падают параллельно с всплесками лихорадки при сЮИА.

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 [65,68]. 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 [78].

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 [37].

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 [78].

Существуют рекомендации по использованию высокочувствительного метода определения уровня СРБ в качестве маркера даже для минимальной активности при сЮИА [65,68]. Поскольку даже умеренная активность сЮИА связана с его негативным долгосрочным прогнозом, измерение высокочувствительного СРБ важно для принятия решения о необходимости интенсификации терапии, что может обеспечить болезнь модифицирующий

эффект [68].

Концентрации С-реактивного белка и кальпротектина не только соотносятся между собой, но и способны отражать активность патологического процесса при сЮИА [78].

ТАКИМ ОБРАЗОМ, АНАЛИЗ ДАННЫХ ДОСТУПНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ПОКАЗАЛ:

1) Системный ювенильный идиопатический артрит – наиболее тяжело протекающий вариант ЮИА, в настоящее время рассматривается не как аутоиммунное, а преимущественно как аутовоспалительное, заболевание, характеризующееся быстропрогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом при отсутствии патогенетической терапии.

2) Высокоэффективные в терапии сЮИА генно-инженерные биологические препараты – моноклональные антитела к IL1-β и рецептору IL-6 канакинумаб и тоцилизумаб ассоциированы с развитием вторичного иммунодефицитного состояния и высоким риском инфекционных осложнений.

3) Инфекции являются наиболее частым триггером развития гемофагоцитарного синдрома – потенциально смертельного осложнения заболевания. В связи с этим, профилактика инфекционных осложнений на фоне терапии тоцилизумабом и канакинумабом должна быть одной из приоритетных задач ведения больных с сЮИА.

4) При отсутствии инфекционных заболеваний у ребенка с аутоиммунным или аутовоспалительным заболеванием снижается риск обострения основного заболевания.

5) Вакцинация существенно снижает частоту инвазивных пневмококковых болезней во всех возрастных группах, а также способствует формированию популяционного иммунитета, снижая уровень бактерионосительства.

6) Данные об иммуногенности и безопасности пневмококковых вакцин, вводимых в условиях иммуносупрессии, ограничены, однако обобщая данные международных исследований и рекомендаций, можно сделать вывод о

положительном влиянии вакцинации против пневмококка в группе пациентов с наиболее тяжелой формой сЮИА.

7) Охват вакцинацией иммунокомпрометированных пациентов в настоящее время остается крайне низким.

8) У пациентов с сЮИА не изучались:

- эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентнойвакцинойкак до назначения биологической терапии, так и на фоне лечения тоцилизумабом/канакинумабом;
- микробный пейзаж, частота и структура хронических заболеваний носоглотки и острых инфекционных осложнений в условиях применения тоцилизумаба/канакинумаба;
- выраженность иммуногенного ответа при вакцинации ПКВ13 у биологически «наивных» пациентов и в условиях лечения тоцилизумабом/канакинумабом;
- частота инфекционных осложнений, назначения антибактериальных препаратов и приверженность противоревматической терапии до и после иммунизации ПКВ13;
- влияние иммунизации ПКВ13 на клинические и лабораторные показатели активности, а также лабораторные предикторы обострения заболевания (высокочувствительный СРБ и белок S-100);
- переносимость вакцинации конъюгированной 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное когортное исследование.

Для участия в исследовании приглашали больных сЮИА, госпитализированных в период с октября 2017 г. по декабрь 2019 г. в специализированное ревматологическое отделение Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России)(Москва). Лабораторные исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России(Москва).

Этическая экспертиза

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

2.1 Критерии включения в исследование

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

2.2 Критерии невключения в исследование

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

2.3 Описание критериев соответствия

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

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

2.4 Основные показатели исследования (иммуноферментный анализ)

Пробоподготовка

Взятие образца крови у участников исследования для иммуноферментного анализа (ИФА), проводили в день вакцинации и через 4 нед. после ее проведения. Кровь в объеме 5 мл брали из вены, помещали в пробирки с ЭДТА и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин в вертикальном положении. Затем пробирки центрифугировали при 2 000 об/мин 10 мин. Образцы сывороток помещали в пробирки типа Эппендорф (Deltalab S.L., Испания) и замораживали при температуре –80 °С (ULT Freezer, Haier, Китай) для последующего хранения. Перед проведением ИФА образцы сывороток размораживали при комнатной температуре, перемешивали несколько секунд на встряхивателе типа «Vortex» и центрифугировали при 2 000 об/мин 10 мин.

Иммуноферментный анализ (ИФА)

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

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

Минимальной защитной концентрацией анти-SPP IgG у пациентов с сЮИА считали значения ≥ 7 Ед/мл (условно защитная концентрация для здоровых лиц, согласно инструкции производителя теста, составляет 1 Ед/мл = 1 мг/л). Вакцинацию считали эффективной при обнаружении в сыворотке крови

пациентов с сЮИА (раздельно у пациентов в фазе ремиссии и активного заболевания) минимальной защитной концентрации или увеличении ≥ 2 раз (от исходной) концентрации антител к капсульному полисахариду пневмококка (анти-SPP IgG) через 4 нед. после вакцинации ПКВ13.

Анализ С-реактивного белка высокочувствительным методом

Количественное определение СРБ высокочувствительным методом в сыворотке крови (вчСРБ) проводили с помощью набора реагентов hsCRP ELISA (Biomerica, Германия) для твердофазного непрямого ИФА. Для теста использовали сыворотки, предварительно разведенные в буфере в соотношении 1:100. В лунки 96-луночного планшета с иммобилизованными мышиными моноклональными антителами к СРБ добавляли стандарты (образцы с известной концентрацией), контроли качества и разведенные образцы сывороток в объеме 10 мкл. После добавления козьих антител к СРБ, конъюгированных с ферментом пероксидазой хрена, образцы инкубировали в течение 45 мин. Затем при комнатной температуре лунки планшета промывали дистиллированной водой для удаления не связавшихся компонентов. В течение второй инкубации (20 мин) происходила реакция связывания иммобилизованного комплекса с субстратом тетраметилбензидином, которую останавливали добавлением стоп-раствора (1 N соляная кислота). Интенсивность окрашивания содержимого лунок планшета, пропорциональную концентрации вчСРБ, измеряли с помощью планшетного ридера Infinite 200M (Tecan, Австрия) при 450 нм.

Минимально определяемая концентрация вчСРБ (согласно инструкции производителя) соответствовала уровню 0,1 мг/л (значение на два стандартных отклонения ниже среднего значения), максимально определяемая концентрация – 10 мг/л. При уровне СРБ, превышающем 10 мг/л, образцы сыворотки разводили в 10 раз и тестировали повторно. Значения концентраций, полученные для разведенных сывороток, умножали на 10. Коэффициент вариации (CV) между сериями исследованных сывороток в разных постановках (согласно инструкции производителя) не превышает 20 %. Верхней границей референсного интервала для вчСРБ считали значение 8,2 мг/л.

Определение концентрации белка S-100 (кальпротектина)

Количественное определение белка S-100 в сыворотках проводили с помощью набора реагентов MRP8/14 S-100A8/A9 Calprotectin (BÜHLMANN, Швейцария) для «сэндвич» ИФА. Для теста использовали сыворотки, предварительно разведенные в инкубационном буфере (1:100). В лунки 96-луночного планшета с иммобилизованными производителем высокоспецифичными моноклональными антителами к гетеродимерномуMRP8/14 и полимерным комплексам вносили стандарты, контроли и разведенные сыворотки в объеме 10 мкл. После 30 мин инкубации (здесь и далее: инкубировали при комнатной температуре и перемешивании на орбитальном шейкере со скоростью 400 rpm) лунки планшета промывали буфером для удаления не связавшихся компонентов. После промывки для выявления иммобилизованного комплекса MRP8/14 добавляли вторые моноклональные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена, и инкубировали 30 мин. После второй промывки в лунки добавляли субстрат тетраметилбензидин и инкубировали 20 мин. Реакцию останавливали добавлением в ячейки планшета стоп-раствора (1 N соляная кислота). Интенсивность окраски содержимого лунок планшета, пропорциональную концентрации белка S100 (кальпротектина), измеряли с помощью планшетного ридера Infinite 200M (Tecan, Австрия) при 450 нм. Согласно инструкции производителя воспроизводимость (CV) внутри серии составляет 4,3 %, между сериями – 5,8 %, порог аналитической чувствительности – 0,4 мкг/мл, максимально определяемая концентрация кальпротектина – 24 мкг/мл. При результате выше максимально определяемой концентрации указывали пороговое значение (24 мкг/мл). Согласно инструкции производителя верхняя граница референсного интервала (значение 95 % доверительного интервала, ДИ) равна 2,9 мкг/мл.

2.5 Дополнительные показатели исследования

2.5.1 Клиническая эффективность иммунизации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13 валентной вакциной (ПКВ13) пациентов с сЮИА

Дополнительно изучали изменение:

а) частоты случаев острой респираторной инфекции (ОРИ);

б) осложненных форм ОРИ;

в) частоты и продолжительности антибактериальной терапии ОРИ;

г) частоты отмены ГИБП.

Для всех показателей изменение оценивали как разницу значений показателя в период 6 мес. до и после вакцинации. Указанные исходы регистрировали по результатам очного опроса родителей детей, больных сЮИА, в день вакцинации и через 6 мес. после ее проведения. Сведения, полученные от родителей, дополняли данными из медицинской документации (амбулаторные карты). Эпизодами ОРИ считали случаи повышения температуры тела > 37 °С в сочетании с признаками респираторной инфекции (насморк, кашель, боль в горле), осложнениями ОРИ – случаи инфекций ЛОР-органов (отиты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и/или нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии).

2.5.2 Влияние иммунизации ПКВ13 на активность сЮИА

Влияние вакцинации на активность сЮИА оценивали по динамике лабораторных показателей (СРБ, СОЭ, лейкоциты, ферритин, а также тромбоциты, гемоглобин), т. е. разнице между исходным (в день вакцинации) и последующим значением (через 4 нед.), определенных в одном образце крови. Также оценивали динамику клинических показателей (системные проявления, суставной синдром) через 4 нед. после вакцинации (в сравнении с исходными значениями), а также по числу больных с уровнем лабораторных маркеров выше верхней границы референсного интервала.

Лабораторные исследования

Определение числа лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина проведено с помощью автоматизированного гематологического анализатора SysmexXN (SysmexCorporation, Япония), СОЭ – автоматического анализатора RollerAlifax

(Alifax, Италия), результаты которого соответствуют методу Вестергрена. Уровень ферритина в сыворотке крови определяли на иммунохимическом анализаторе Abbot Architect 1 000 (Abbott, США). Порог аналитической чувствительности метода – 0,5 нг/мл, максимально определяемая концентрация – 2 000 нг/мл. При уровне ферритина, превышающем 2 000 нг/мл, проводится процедура повторного тестирования с предварительным разведением образца сыворотки в 10 раз. Определение концентрации СРБ в сыворотке крови выполнено с помощью автоматического биохимического анализатора Beckman Coulter DxC 800 (Beckman Coulter, США). Аналитическая чувствительность метода – 1 мкг/мл. Значения референсных интервалов для показателей общего и биохимического анализов крови представлены в таблице 1.

Таблица 1. Референсные интервалы для лабораторных показателей активности сЮИА

Показатель	**Возраст**	**Референсный интервал**
Лейкоциты, 10^9/л	6 мес. – 3 года 3–7 лет Старше 7 лет	6–15 5,8–13,6 4,5–11,5
Тромбоциты, 10^9/л	6 мес. – 18 лет	150–400
Гемоглобин, г/л	6 мес. – 2 года 2–6 лет 6–12 лет Старше 12 лет	110–135 115–140 120–145 120–160 (м) 120–155 (д)
СОЭ, мм/ч	6 мес. – 18 лет	2–20
Ферритин, нг/мл	2–4 лет 4–7 лет 7–13 лет 13–18 лет	6–67 4–67 14–124 (м), 7–84 (д) 14–152 (м), 13–68 (д)
СРБ, мг/л	6 мес. – 18 лет	0–5

Клинические признаки активности сЮИА

В числе системных проявлений болезни учитывали появление лихорадки (повышение температуры тел выше 37 °С), сыпи, лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, серозитов (перикардит, увеличение объема свободной жидкости в брюшной полости вплоть до асцита, плеврит), поражение легких (пневмонит). Появление суставного синдрома фиксировали при возникновении припухлости, болезненности, повышения температуры кожи над пораженными суставами, ограничения движений, нарушения походки.

2.5.3 Безопасность иммунизации ПКВ13 пациентов с сЮИА

Безопасность вакцинации оценивали по частоте развития нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в течение 30 мин (немедленная нежелательная реакция), и затем – на протяжении 4 нед. после иммунизации, включая присоединение интеркуррентных заболеваний. НЯ классифицировали как легкие и серьезные. К легким НЯ относили местные (гиперемия, отек в месте инъекции) и общие (подъем температуры тела) симптомы; к серьезным НЯ – случаи смерти, развитие жизнеугрожающих событий, а также иных состояний, требующих продления госпитализации (включая обострение основного заболевания) или приведших к стойкой или значительной нетрудоспособности либо инвалидности. Обострением сЮИА считали возможное появление после вакцинации системных проявлений заболевания (лихорадка, сыпь, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия), обострения суставного синдрома, повышение лабораторных показателей активности заболевания (СОЭ, лейкоциты, тромбоциты крови, концентрация СРБ, ферритина сыворотки крови). Регистрацию и оценку НЯ, возникших сразу после вакцинации, а также в течение 4 нед. после ее проведения, выполнял лечащий врач.

2.6 Методы статистической обработки полученных данных

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS, v. 15.0 (SPSS Inc., США). Описание количественных показателей произведено с указанием медианы (25-й; 75-й процентили) или, при описании концентрации анти-SPP IgG, с указанием среднего геометрического значения и стандартного отклонения. Разницу и отношение показателей связанных выборок описывали с указанием 95 %-го доверительного интервала (ДИ). Изменение количественных показателей в клинических группах (больные сЮИА в фазе ремиссии или активного заболевания до-после вакцинации) анализировали с применением t-критерия Стьюдента для связанных выборок (сравнивали распределение логарифмированных значений концентрации анти-SPP IgG), качественных показателей – с использованием критерия Мак-Нимара. Сравнение подгрупп (больные сЮИА в фазе активного заболевания, получавшие и не получавшие ГИБП) по количественным показателям выполнено при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Levene при неравенстве дисперсий, по качественным показателям – с использованием точного критерия Фишера. Все приводимые p-значения основаны на двусторонних тестах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Демографическая и клиническая характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Анамнестическая характеристика больных, описание терапии и лабораторных показателей на момент вакцинации представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Показатели	Пациенты с сЮИА(n = 78)	
	сЮИА Ремиссия (n = 53)	**сЮИА Активный (n = 25)**
Пол (женский), абс. (%)	27 (51)	16 (64)
Возраст, годы	13,3 (8,3;15,0)	10,8 (6,3;14,9)
Возраст дебюта сЮИА, годы	4,0 (1,9; 8,6)	5,3 (2,3; 8,9)
Длительность заболевания, мес.	65 (27; 108)	23 (8; 64)
Длительность ремиссии, мес.	27 (6; 53)	—
Хронические ЛОР-заболевания*, абс. (%)	22 (42)	10 (40)
Патогенная флора носоглотки**, абс. (%)	8 (15)	7 (28)
Терапия до вакцинации, абс. (%)		
ГКС перорально	20 (38)	10 (40)
ГКС внутривенно	36 (68)	15 (60)
ГКС в/с введение	10 (19)	6 (24)
метотрексат	34 (64)	15 (60)
циклоспорин	25 (47)	8 (32)
Терапия на момент вакцинации***, абс.(%)		
метотрексат	15 (28)	8 (32)
циклоспорин	6 (11)	6 (24)
ГКС, peros	7 (13)	8 (32)
тоцилизумаб	43 (81)	18 (72)
канакинумаб	10 (19)	7 (28)
Лабораторные показатели на момент вакцинации		
СОЭ, мм/ч	2 (2; 4)	5 (2; 23)
лейкоциты, $\times 10^9$/л	6,8 (5,7; 8,2)	7,3 (6,2; 11,2)
тромбоциты, $\times 10^9$/л	285(236; 323)	319(265; 430)
ферритин,нг/мл	18 (12; 27)	129 (62; 266)
СРБ, мг/л	3,2 (2,3; 6,6)	7,0 (1,9; 39,2)
гемоглобин, г/л	133(124; 146)	117(110; 136)

Примечание. сЮИА– системный ювенильный идиопатический артрит, ГКС – глюкокортикостероиды, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок. * Хронические аденоидит, отит, риносинусит и/или тонзиллит (по результатам опроса родителей и изучения медицинской документации). ** Acinetobacter junii, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus (Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus spp.), Enterococcus faecium, Streptococcus pyogenes, Candida.

В исследование включили 78 пациентов: 53 (I группа) в стадии лекарственной ремиссии сЮИА и 25 (II группа) – в стадии активной болезни, из них 17 были вакцинированы на фоне биологической терапии тоцилизумабом или канакинумабом (IIa группа), 8 детей были биологически «наивными» (IIb группа). Более половины пациентов в каждой группе были женского пола, в возрасте до 7 лет – 12 (23 %) и 7 (28 %), старше 14 лет – 21 (40 %) и 8 (32 %) больных, соответственно. На момент вакцинации или через 3 нед. после ее проведения большинство пациентов (в группе «наивных» больных сЮИА 6 из 8 получали тоцилизумаб).

Длительность заболевания в I и II группах значимо различалась и составила соответственно 64,72 (26,84; 108,48) и 23,36 (7,92; 63,7) мес., p = 0,01. Длительность заболевания во IIa и IIb подгруппах достоверно не отличалась и составила 23,36 (12,62;76,88) и 17,09 (7,41;36,28) мес., соответственно (p = 0,406) (табл.2).

Анализ противоревматической терапии у пациентов с сЮИА в анамнезе показал, что в I и II группе глюкокортикостероиды перорально получали 40 % пациентов, внутривенно – две трети; метотрексат – 60 %, циклоспорин – одна треть пациентов обеих групп (табл.2).

На момент включения в исследование 70/78 (89,74 %) детей с сЮИА получали ГИБП: все пациенты первой группы (n = 53) и 17/25 (68 %) – второй; 8/25 (32 %) пациентов второй группы были биологически «наивными»; 55/70 (78,57 %) детей получали тоцилизумаб (43/53 (81,13 %) – первой группы, 12/17 (70,58 %) – второй); 12/70 (21,43 %) – канакинумаб (10/53 (18,87 %) – первой группы; 5/17 (29,42 %) – второй) (табл.2).

У двух трети детей первой группы, включенных в исследование (35/53), это был первый ГИБП, у 11/53 (20,75 %) – второй, у 5/53 (9,43 %) – третий, у 2/53 (3,77 %) – четвертый биологический агент.

Длительность лечения последним ГИБП составила 33,97 (58,87;17,02) мес.

На момент включения в исследование ГКС перорально получали 13,21 % пациентов первой группы и одна треть – второй, метотрексат – одна треть пациентов обеих групп, циклоспорин – 11,32 % детей I группы и одна четверть – второй. Достоверной разницы между группами не было (табл.2).

У всех пациентов первой группы (n = 53) была зарегистрирована ремиссия заболевания; Me длительности ремиссии на момент вакцинации составила 26,59 (6,39;53,01) нед.

3.2 Клинические показатели активности заболевания у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13

Клинические показатели активности заболевания на момент включения в исследование представлены в таблице 3.

В группе пациентов с сЮИА в фазе активного заболевания системные проявления болезни на момент вакцинации отмечены у 14 (56 %), сыпь – у 12 (48 %), лихорадка – у 9 (36 %), лимфоаденопатия – у 5 (20 %), гепатомегалия – у 8 (32 %), спленомегалия – у 4 (16 %), пневмонит – у 1 (4 %), синдром активации макрофагов – у 3 (12 %), асептический некроз – у 1 (4 %) (также у одного больного сЮИА в фазе ремиссии), миалгия – у 4 (16 %). Болезненность в суставах обнаружена у 3 (6 %) и 16 (64 %) пациентов с сЮИА в фазе ремиссии и активного заболевания, ограничение движений в суставах у 7 (13 %) и 17 (68 %) соответственно, припухшие суставы у 14 (56 %), активный артрит у 13 (52 %) пациентов в активной стадии.

Ненулевые значения общей оценки состояния здоровья по шкале CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) были зафиксированы у 1 (2 %) и 15 (60 %), оценки активности болезни врачом по 100-мм ВАШ – у 1 (2 %) и 18

(72 %), оценки активности болезни пациентом (родителем у детей в возрасте до 12 лет) по ВАШ – у 1 (2 %) и 18 (72 %) больных в двух группах соответственно.

Таблица 3. Клинические показатели активности заболевания у пациентов с сЮИА на момент включения в исследование (n = 78)

Параметр	Пациенты с сЮИА(n = 78)			P rem/act
	Группа I сЮИА Ремиссия (n = 53)	Группа II сЮИА Активный (n = 25), p > 0,05		
		IIa (n = 17)	IIb (n = 8)	
Системные проявления	0 [0 %]	8 [47,0 %]	6 [75 %]	
Лихорадка	0 [0 %]	5 [29, %]	4 [50 %]	< 0,0001
Сыпь	0 [0 %]	6 [35,3 %]	6 [75 %]	< 0,0001
Лимфоаденопатия	0 [0 %]	1 [5,88 %]	4 [50 %]	0,003
Гепатомегалия	0 [0 %]	4 [23,5 %]	4 [50 %]	< 0,0001
Спленомегалия	0 [0 %]	3 [17,6 %]	1 [12,5 %]	0,009
Поражение легких	0 [0 %]	1 [5,88 %]	0 [0 %]	0,321
Синдром активации макрофагов	0 [0 %]	2 [11,8 %]	1 [12,5 %]	0,03
Асептический некроз	1 [1,9]	1 [5,9 %]	0 [0 %]	0,541
Миалгии	0 [0 %]	1 [5,9 %]	3 [37,5 %]	0,009
Число болезненных суставов	0 (0; 0)	1 (0; 3)	3 (0,75; 4,5)	< 0,0001
Число припухших суставов	0 (0; 0)	1 (0; 2)	2,5 (0; 4)	< 0,0001
Число суставов с ограничением движений	0 (0; 0)	2 (0; 3)	2 (0,5; 5)	< 0,0001
Число суставов с активным артритом	0 (0; 0)	0 (0; 2)	2 (0; 4)	< 0,0001
CHAQ	0 (0; 0)	0,1 (0; 0,3)	0,3 (0,1; 0,3)	< 0,0001
ВАШ врача	0 (0; 0)	20 (0; 20)	27,5 (7; 35)	< 0,0001
ВАШ пациента	0 (0; 0)	20 (0; 20)	20 (9,5; 30)	< 0,0001

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

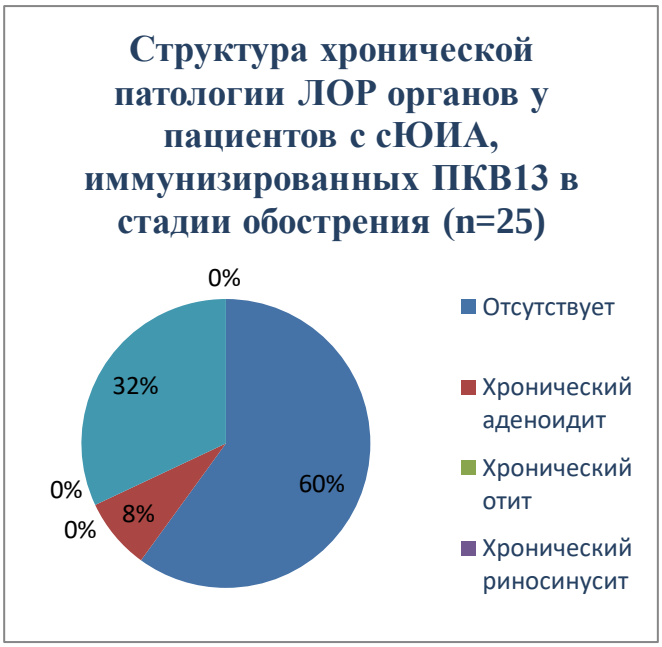
3.3 Частота и структура хронических заболеваний ЛОР органов у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13

Структура хронической патологии ЛОР органов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом до иммунизации ПКВ13 представлена на рисунках 4 и 5.

Хроническая патология ЛОР органов была зарегистрирована у 22/53 (41 %) пациентов I группы, 10/25 (40 %) – II-й. Частота хронической патологии ЛОР органов в обеих группах пациентов с сЮИА значимо не отличалась. Наиболее часто в структуре ЛОР патологии встречался хронический тонзиллит. С этим диагнозом наблюдалось 11/58 (20,8 %) детей, привитых в стадию ремиссии и 8/25 (32 %) – в стадию обострения. Диагноз хронический аденоидит выставлен у 8/53(15 %) детей первой группы и 2/25(8 %) – второй.

В первой группе 3/53 (5,7 %) страдали хроническим отитом, 4/53 (7,5 %) – хроническим риносинуситом (рис. 4 и 5).





Рисунки 4 и 5. Структура хронической патологии ЛОР органов у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13

3.4 Микробный состав отделяемого из носоглотки у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13

У каждого пятого ребенка при микробиологическом исследовании носоглоточной слизи высевалась патогенная микрофлора (рис.6).

Микробный пейзаж отделяемого носоглотки у пациентов с сЮИА был представлен бактериями группы *Staphylococcus (Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus spp), Acinetobacterjunii, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecium, Streptococcus pyogenes* (гемол. гр. А) и грибы рода *Candida* (рис. 6).

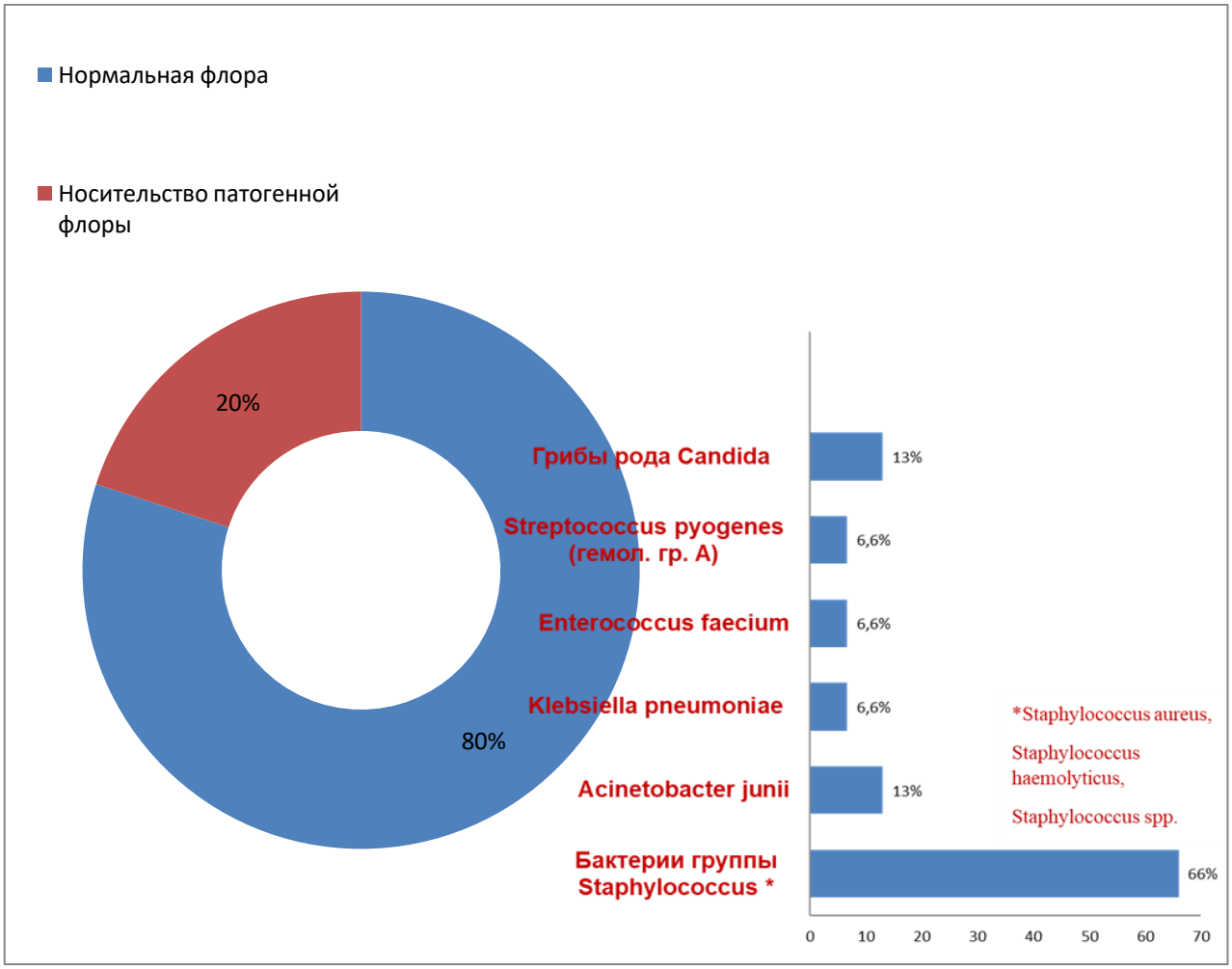


Рисунок 6. Микробиологический состав отделяемого из носоглотки у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13

3.5 Частота и структура острых инфекционных осложнений и индекс заболеваемости у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13

Частота и структура острых инфекционных осложнений у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом до иммунизации ПКВ13 представлена в таблице4.

На момент включения в исследование у всех детей регистрировались инфекционные события со стороны дыхательных путей и ЛОР органов (табл. 4).

У пациентов с сЮИА, вакцинированных в стадии ремиссии, наиболее часто отмечался острый тонзиллит (17 %), острый бронхит (15,1 %), острый аденоидит (9,4 %).В 5,7 % случаев ОРИ осложнялись острым средним отитом и острым синуситом, также был зарегистрирован 1 случай пневмонии (1,9 %).

У детей, привитых в стадии обострения, картина инфекционных осложнений было другая: наиболее часто отмечались острый бронхит и острый синусит (12 %), было зарегистрировано 2 случая острого тонзиллита (8 %) и 1 эпизод острого среднего отита (4 %).

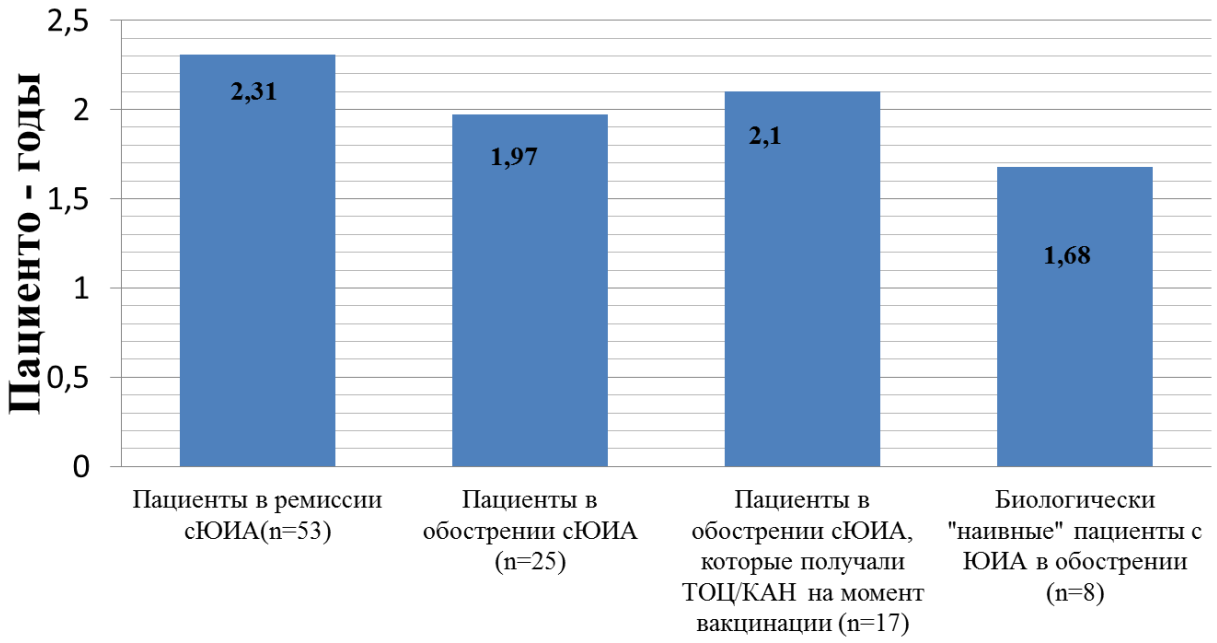
Таблица 4. Частота и структура осложненных форм ОРИ до иммунизации ПКВ13 у пациентов с сЮИА, включенных в исследование (n = 78)

Показатель	Пациенты с сЮИА(n = 78)			
	Группа I сЮИА Ремиссия (n = 53)	ГруппаII сЮИА Активный (n = 25)	Группа II Активный (n = 25)	
			IIa (n = 17)	IIb (n = 8)
ОРИ	121	54	39	15
Индекс заболеваемости	0,10	0,09	0,10	0,08
Острый аденоидит	5 (9,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Острый бронхит	8 (15,1 %)	3 (12 %)	2 (11,7 %)	1 (12,5 %)
Острый тонзиллит	9 (17 %)	2 (8 %)	0 (0 %)	2 (25 %)
Острый средний отит	3 (5,7 %)	1 (4 %)	1 (5,8 %)	0 (0 %)
Острый синусит	2 (3,8 %)	3 (12 %)	2 (11,7 %)	1 (12,5 %)
Пневмония	1 (1,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

3.6 Длительность применения антибактериальных препаратов у пациентов сЮИА до иммунизации ПКВ13

Длительность применения антибактериальных препаратов у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13 представлена на рисунке 7.

Длительность применения антибактериальных препаратов статистически значимо не отличалась во всех группах пациентов и составила 2,31 недель/1 пациенто-год в группе, вакцинированных в стадии ремиссии, и 1,97 недель/ на 1 пациенто-год – иммунизированных в стадии обострения (рис. 7).

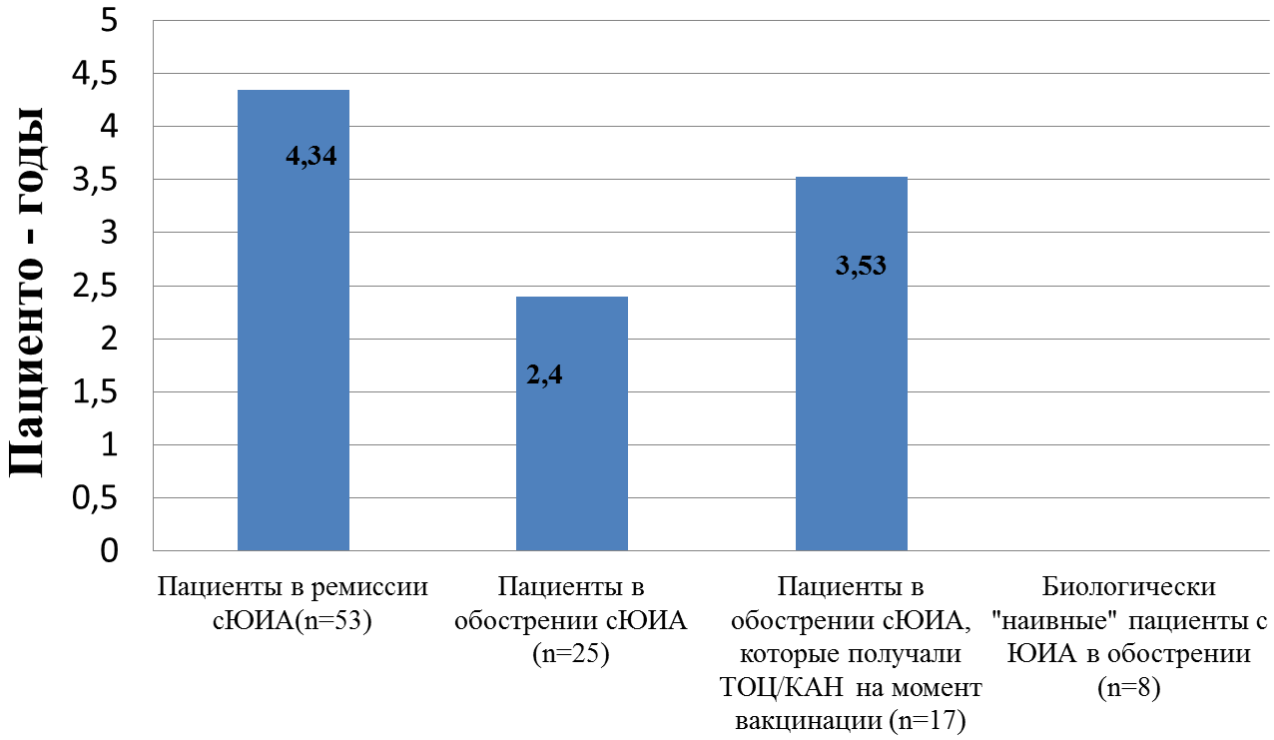


Примечание. ТОЦ – Тоцилизумаб, КАН – Канакинумаб.

Рисунок 7. Длительность применения антибактериальных препаратов у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13 (p > 0,05)

3.7 Частота отмен генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13

Приверженность терапии детей с сЮИА до вакцинации представлена на рисунке 8. ГИБП по причине ОРИ и их осложнений в течение 6 месяцев до вакцинации ПКВ13 отменяли у 50/53(94 %) детей, включенных в исследование в стадии ремиссии, и у 13/17(76 %) в обострении. Частота отмен в обеих группах составила 4,34 недели/ 1 пациенто-год, – и 2,4 недели/1 пациенто-год, соответственно.



Примечание. ТОЦ – Тоцилизумаб, КАН – Канакинумаб.

Рисунок 8. Частота отмен ГИБП у пациентов с сЮИА до иммунизации ПКВ13

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты этого фрагмента работы позволяют сделать следующее заключение:

- неблагоприятный преморбидный фон, выявленный у всех пациентов с

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

3.8 Эффективность иммунизации ПКВ13пациентов с сЮИА

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи.

Проанализировать:

3.8.1 Иммуногенную эффективность вакцинации ПКВ13 у пациентов с сЮИА.

3.8.2 Клиническую эффективность иммунизации ПКВ13 у пациентов с сЮИА.

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

3.8.2.2 Влияние иммунизации ПКВ13 на приверженность пациентов с сЮИА лечению генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом/канакинумабом).

3.8.1 Иммуногенная эффективность вакцинации ПКВ13у пациентов с сЮИА

Иммуногенная эффективность вакцинации ПКВ13 пациентов с сЮИА представлена в таблице 5.

Через 4 нед. после вакцинации минимальный значимый титр анти-SPP

IgG (≥ 7 Ед/мл) был зафиксирован у большинства пациентов с сЮИА (табл. 5). Однако с учетом того, что исходно минимальный значимый уровень анти-SPP IgG присутствовал у половины больных, новые случаи такого повышения были выявлены у 24 (32 %) вакцинированных. Двукратное увеличение содержания анти-SPP IgG зарегистрировано более чем у половины пациентов в каждой группе. По основным показателям исследования группы пациентов с разной активностью сЮИА не различались (во всех случаях p > 0,25).

Таблица 5. Динамика концентрации анти-SPP IgG в сыворотке крови у пациентов с сЮИА и достижение минимального защитного и двукратного повышения уровня анти-SPP IgG через 4 нед. после иммунизации ПКВ13

Показатели	**Пациенты с сЮИА (n = 78)**	
	сЮИА Ремиссия (n = 53)	**сЮИА Активный (n = 25)***
Анти-SPPIgG, Ед/л		
- исходно	13,7 (3,5)	11,2 (3,4)
- через 4 нед.	45,9 (2,8)	48,9 (3,4)
-отношение (95 % ДИ)	3,4(2,6–4,3)	4,5 (2,9–7,2)
p	< 0,001	< 0,001
Основные показатели исследования		
Анти-SPP IgG ≥ 7 Ед/мл, абс. (%)		
- исходно	32 (60)	16 (64)
- через 4 нед.	49 (92)	22 (88)
- разница (95 % ДИ)	32,1(19,5-44,6)	24,0(7,3–40,7)
p	0,001	0,031
Анти-SPP IgG ≥ 2 раз (через 4 нед.), абс. (%)	32 (60)	18 (72)
разница (95 %ДИ)	47–72	52–86

Примечание. Описание количественных признаков выполнено с указанием среднего геометрического значения (для концентрации анти-SPP IgG) и стандартного отклонения (указано в скобках). * В одном случае исходная концентрация анти-SPP IgG была ниже порога чувствительности набора для ИФА (при анализе указывали половину значения порога чувствительности).

Анализ в подгруппах

Иммуногенная эффективность вакцинации ПКВ13 пациентов с сЮИА в подгруппах представлена в таблице 6.

В начале исследования уровень анти-SPP IgG в сыворотке крови был выше у пациентов с сЮИА в фазе активного заболевания, не получавших на момент вакцинации ГИБП (табл.6). Через 4 нед. после вакцинации (у пациентов, не получавших исходно ГИБП, через 1 нед. после начала терапии) указанное различие сохранилось. Вместе с тем кратность повышения концентрации анти-SPP IgG в результате вакцинации в сравниваемых группах была сопоставимой. Минимальный защитный титр анти-SPP IgG (≥ 7 Ед/мл) был зафиксирован у всех детей, не получавших ГИБП, и привитых в фазе активного заболевания, как исходно, так и через 4 нед. после иммунизации ПКВ13. В группе пациентов с сЮИА, получавших ГИБП и вакцинированных в фазе активного заболевания, к концу 4-й нед. после вакцинации доля лиц с минимальным защитным титром антител увеличилась до 82 %. Кратность повышения концентрации анти-SPP IgG, равно как и доля лиц с двукратным повышением анти-SPP IgG к концу 4-й нед. после вакцинации, в сравниваемых группах статистически не различались.

Таблица 6. Уровень анти-SPP IgG в сыворотке крови у пациентов с сЮИА исходно и через 4 нед. после иммунизации ПКВ13

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

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

3.8.2 Клиническая эффективность иммунизации ПКВ13 у пациентов с сЮИА

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

Клиническая эффективность вакцинации ПКВ13 представлена в таблице 7 и рисунке 9.

В течение 6 мес. до вакцинации хотя бы один эпизод ОРИ был отмечен почти у всех участников исследования, осложнения ОРИ – у 25(47 %) детей I и у 7 (28 %) II группы, применяли антибактериальные препараты около 70 % больных (табл. 7, рис. 9). В течение 6 мес. после вакцинации доля детей, перенесших ОРИ и их осложнения, а также применявших антибактериальные препараты для лечения ОРИ, достоверно снизилась в обеих группах. Статистически значимых различий между группами пациентов с разной активностью сЮИА по частоте случаев ОРИ, осложнений ОРИ, частоте и продолжительности антибактериальной терапии в течение 6 мес. после вакцинации не установлено (во всех случаях $p > 0{,}10$).

Таблица 7. ОРИ, осложнения ОРИ, антибактериальная терапия и отмена ГИБП у пациентов с сЮИА в течение 6 мес. до и после иммунизации ПКВ13

Показатели	Пациенты с сЮИА (n = 78)	
	сЮИА Ремиссия (*n* = 53)	**сЮИА Активный (*n* = 25)**
Острые респираторные инфекции, абс. (%)		
6 мес. до иммунизации	53 (100)	24 (96)
6 мес. после иммунизации	38 (72)	14 (56)
Разница (95 % ДИ)	28,3 (16,2–40,4)	40,0 (20,8–59,2)
p	—	0,002
Осложнения острых респираторных инфекций, абс. (%)		
6 мес. до иммунизации	25 (47)	7 (28)
6 мес. после иммунизации	10 (19)	2 (8)
Разница (95 % ДИ)	28,3 (13,2-43,4)	20,0 (0,8–39,2)
p	0,001	0,125
Антибактериальная терапия, абс. (%)		
6 мес. до иммунизации	37 (70)	17 (68)
6 мес. после иммунизации	16 (30)	4 (16)
Разница (95 % ДИ)	39,6 (24,5–54,7)	52,0 (26,9–77,1)
p	0,001	0,002
Продолжительность антибактериальной терапии, сут*		
6 мес. до иммунизации	10 (7; 14)	7 (7; 14)
6 мес. после иммунизации	0 (0; 7)	0 (0; 0)
Разница (95 % ДИ)	7 (7–10)	7 (6–14)
p	0,001	0,004
Отмена ГИБП, абс. (%)**		
6 мес. до иммунизации	50 (94)	13/17 (76)
6 мес. после иммунизации	39 (74)	9/17 (53)
Разница (95 % ДИ)	20,7 (7,6–33,9)	23,5 (−7,1…54,2)
p	0,007	0,289

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты. * Рассчитано для лиц, получавших антибактериальные препараты (хотя бы один эпизод) в течение 6 мес. до иммунизации. ** В группе больных с сЮИА в активной стадии показатель рассчитан для 17 больных, получавших ранее ГИБП. В группе «наивных» по ГИБП больных в течение 6 мес. после иммунизации (препарат начали применять через 3 нед. после вакцинации) об отмене ГИБП (хотя бы один эпизод) сообщили в 6 из 8 случаев.

3.8.2.2 Приверженность пациентов с сЮИА лечению генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом/канакинумабом) после иммунизации ПКВ13

Влияние иммунизации ПКВ13 на приверженность пациентов с сЮИА лечению генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом/канакинумабом) представлено в таблице 7 и рисунке 9.

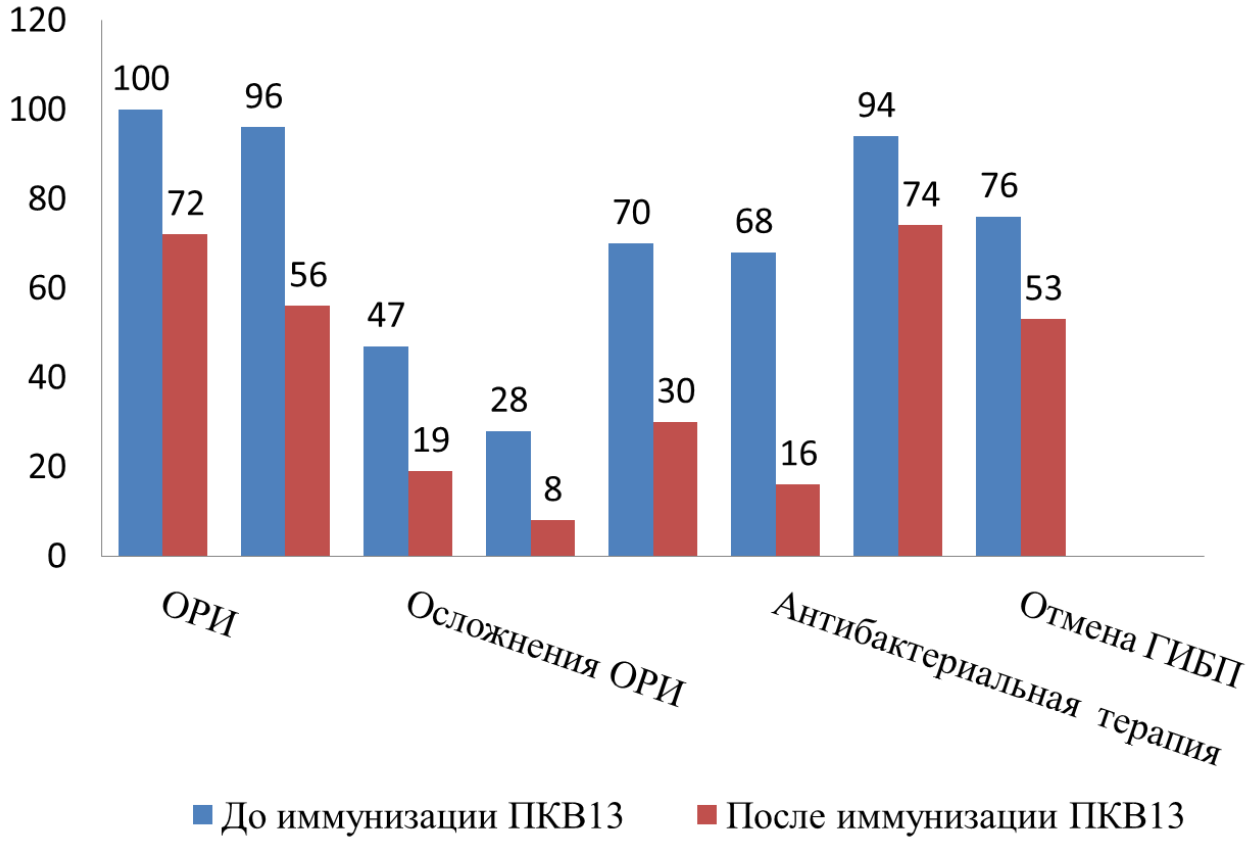


Рисунок 9. Клиническая эффективность иммунизации ПКВ13 у пациентов с сЮИА

В течение 6 мес. после вакцинации в обеих группах пациентов с сЮИА ГИБП отменяли реже (в сравнении с показателем в течение 6 мес. до вакцинации; статистически подтверждено для пациентов с сЮИА в фазе ремиссии) (см. табл. 7, рис. 9). Суммарно в группе пациентов, привитых в фазе ремиссии сЮИА, в

течение 6 мес. до вакцинации было отмечено 115 эпизодов отмены ГИБП, в течение 6 мес. после вакцинации – 64; в группе пациентов, иммунизированных в фазе активного заболевания (без учета «наивных» больных сЮИА), – 37 и 18 эпизодов, соответственно. Статистически значимых различий между группами больных с разной активностью сЮИА по частоте случаев отмены ГИБП в течение 6 мес. после вакцинации не зафиксировано ($p > 0,25$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты этого фрагмента работы позволяют сделать следующие заключения:

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

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

- иммунизация ПКВ13 обладает высокой клинической эффективностью и обеспечивает значимое повышение приверженности лечению у пациентов с сЮИА. О чем свидетельствует уменьшение частоты отмены тоцилизумаба/канакинумаба за счет снижения частоты острых респираторных инфекций (ОРИ), в том числе осложненных, частоты назначения антибиотиков и длительности их применения в условиях применения ГИБП.

3.9 Влияние иммунизации ПКВ13 на показатели активности и предикторы обострения сЮИА у биологически «наивных» пациентов и в условиях применения тоцилизумаба/канакинумаба

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи.

Проанализировать:

3.9.1 Динамику предикторов обострения сЮИА – высокочувствительного СРБ и кальпротектина на фоне иммунизации ПКВ13.

3.9.2 Динамику лабораторных и клинических показателей активности сЮИА на фоне иммунизации ПКВ13.

3.9.1 Динамика предикторов обострения сЮИА – высокочувствительного СРБ и белка S-100 (кальпротектина) на фоне иммунизации ПКВ13

Динамика концентрации вчСРБ

Медианные значения вчСРБ в день иммунизации и через 4 нед. после иммунизации у пациентов с сЮИА представлены в таблице8.

Установлено, что через 4 нед. уровень показателя в группе больных сЮИА в фазе ремиссии не изменился, а в группе пациентов с сЮИА в фазе активной болезни снизился в среднем втрое. В результате, у пациентов с сЮИА в фазе активной болезни концентрация вчСРБ через 4 нед. не отличалась от таковой в группе пациентов, находившихся в фазе ремиссии ($p = 0,792$; при сравнении групп по исходному показателю $p = 0,053$). Через 4 нед. после иммунизации новые случаи превышения концентрации вчСРБ верхней границы референсного интервала (> 8,2 мг/л) обнаружено у 2/53 (4 %) пациентов с сЮИА в фазе ремиссии. В группе детей в фазе активной болезни таких случаев не выявлено.

Таблица 8. Динамика концентрации вчСРБ у пациентов с сЮИА через 4 нед. после иммунизации ПКВ13

Группы	вчСРБ, мг/л*			Р**
	Исходно	Через 4 нед.	Разница (95 % ДИ)	
сЮИА, ремиссия (n = 35)	0,66 (0,18;1,79)	0,58 (0,31;1,66)	–0,17 (–0,84...0,41)	0,523
сЮИА, активный (n = 22)	2,01 (0,55; 4,69)	0,63 (0,09;2,44)	–0,94 (–3,93…0,05)	0,007

Примечание. * Концентрация вчСРБ ниже порога чувствительности ИФА (< 0,1 мг/л) хотя бы в одном измерении (исходно или через 4 нед. после иммунизации) была у 14 пациентов с сЮИА в фазе ремиссии и у 7 пациентов с сЮИА в фазе активной болезни. В этих случаях указывали половину порогового значения, т. е. 0,05 мг/л. ** р-значение рассчитано в тесте Вилкоксона при сравнении связанных выборок (значения показателя в группе исходно и через 4 нед. после иммунизации).

Динамика концентрации кальпротектина

Медианные значения кальпротектина в день иммунизации и через 4 нед. после иммунизации у пациентов с сЮИА представлены в таблице9.

Концентрация кальпротектина была измерена у всех пациентов, как исходно, так и после иммунизации. Через 4 нед. статистически значимого изменения концентрации кальпротектина в группах не отмечено (табл. 9). В то же время новые случаи превышения концентрации кальпротектина верхней границы референсного интервала (> 2,9 мкг/мл) обнаружено у 8/53 (15 %) и 5/25 (20 %) пациентов с сЮИА в фазе ремиссии и активной болезни, соответственно.

Таблица 9. Динамика концентрации кальпротектина у пациентов с сЮИА через 4 нед. после иммунизации ПКВ13

Группы	Кальпротектин, мкг/мл*			Р**
	Исходно	Через 4 нед.	Разница(95 % ДИ)	
сЮИА, ремиссия (n = 53)	2,66 (1,67;4,03)	2,30 (1,61;4,24)	0,17 (–0,66…0,70)	0,764
сЮИА, активный (n = 25)	5,39 (2,47;15,1)	4,12 (2,11;12,7)	–0,58 (–2,50…0,61)	0,241

Примечание. * У 5 пациентов (в т. ч. у 2 из группы сЮИА в активной фазе) концентрация кальпротектина исходно или через 4 нед. после иммунизации была выше максимально определяемого уровня (> 24 мкг/мл). В этих случаях указывали значение максимально определяемого уровня. ** р-значение рассчитано в тесте Вилкоксона при сравнении связанных выборок (значения показателя в группе исходно и через 4 нед. после иммунизации).

Анализ в подгруппах. Динамика концентраций вчСРБ и кальпротектина в подгруппах пациентов с сЮИА представлена в таблице 10.

Различий в динамике концентраций вчСРБ и кальпротектина в группах пациентов, получавших ГИБП на момент иммунизации, и тех, кому ГИБП был назначен впервые после иммунизации, не обнаружено. Как уже было отмечено выше, через 4 нед. после иммунизации новые случаи высокой (выше верхней границы референсного интервала, > 8,2 мг/л) концентрации вчСРБ в группе пациентов в фазе активной болезни не зафиксированы. Вместе с тем новые случаи превышения концентрации кальпротектина верхней границы референсного интервала (> 2,9 мкг/мл) обнаружено у 1/17 (6 %) пациента, получавшего ГИБП на старте исследования, и у 4/8 (50 %) «наивных» по ГИБП больных (p = 0,023).

Таблица 10. Динамика концентраций вчСРБ и кальпротектина у пациентов с сЮИА в активной фазе, получавших ГИБП и «наивных» по ГИБП

Показатели	сЮИА, активный (n=25)		P
	Исходно на терапии ГИБП (n=17)	Исходно без ГИБП (n=8)	
вчСРБ, мг/л (n = 15/7)*			
-исходно	1,98 (0,50;3,96)	3,45 (0,62;13,6)	0,490
- через 4 нед.	0,63 (0,10;2,28)	0,50 (0,05;5,30)	0,783
Разница(95 % ДИ)	–0,83 (–3,93...0,06)	–3,40 (8,60...0,74)	0,407
Кальпротектин, мкг/мл (n = 17/8)**			
исходно	5,39 (2,49;14,87)	4,30 (2,46; 16,53)	0,932
через 4 нед.	3,52 (1,99;12,21)	6,82 (3,64; 16,18)	0,175
Разница(95 % ДИ)	–1,64 (–3,66...0,29)	1,57 (–11,21...9,62)	0,075

Примечание. * Концентрация вчСРБ ниже порога чувствительности ИФА (< 0,1 мг/л) хотя бы в одном измерении (исходно или через 4 нед. после иммунизации) была у 2 пациентов с сЮИА в фазе ремиссии и у 3 в фазе активной болезни. В этих случаях указывали половину порогового значения, т. е. 0,05 мг/л. У 2 и 1 пациента в группах концентрация вчСРБ в обеих контрольных точках (исходно и через 4 нед.) была ниже порога чувствительности ИФА. Эти данные не учитывали. ** У 2 больных (оба в начале исследования на терапии ГИБП)

концентрация кальпротектина исходно или через 4 нед. после иммунизации была выше максимально определяемого уровня (> 24 мкг/мл). В этих случаях указывали значение максимально определяемого уровня.

3.9.2 Динамика лабораторных и клинических показателей активности сЮИА на фоне иммунизации ПКВ13

Лабораторные показатели активности с ЮИА.

Лабораторные признаки активности сЮИА исходно и через 4 нед. после иммунизации ПКВ13представлены в таблице 11.

После иммунизации ПКВ13 отмечено статистически значимое снижение концентрации СРБ у пациентов с сЮИА в фазе активной болезни (табл. 11). Также на фоне иммунизации отмечено повышение уровня ферритина, однако он не превысил нормальных значений. По остальным показателям клинически или статистически значимых изменений не зафиксировано.

Таблица 11. Лабораторные показатели активности сЮИА: исходно и через 4 нед. после иммунизации ПКВ13

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

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

Таблица 12. Лабораторные показатели активности сЮИА, *зарегистрированные впервые через 4 нед. после иммунизации ПКВ13

Показатель	**Пациенты с сЮИА (n = 78)**	
	сЮИА Ремиссия (n = 53), абс. (%)	**сЮИА Активный (n = 25), абс. (%)**
СРБ	3 (7)	0
СОЭ	0	1 (4)
Лейкоциты	3 (7)	2 (8)
Тромбоциты	0	1 (4)
Ферритин**	2 (9)	1 (8)
Гемоглобин	3 (7)	0

Примечание. * Активность болезни устанавливали при обнаружении значений показателя выше (для всех показателей) или ниже (для гемоглобина) границы референсного интервала через 4 нед. после иммунизации при исходно нормальном значении показателя или уровне ниже порога чувствительности метода. ** Доля пациентов с повысившейся концентрацией ферритина рассчитана для 23 и 13 больных сЮИА в фазе ремиссии и активной болезни, соответственно, с известными (измеренными) значениями показателя через 4 нед. после иммунизации.

Клинические показатели обострения сЮИА

Клинические показатели обострения сЮИА в течение 4 нед. после иммунизации ПКВ13 отмечены у 2/53 (4 %) больных сЮИА в фазе ремиссии (у одного больного зафиксировано появление системных проявлений болезни – лихорадки и гепатоспленомегалии, у второго – обострение суставного синдрома).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты этого фрагмента работы позволяют сделать следующие заключения:

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

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

3.10 Переносимость иммунизации ПКВ13 у пациентов с сЮИА

На этом этапе исследования была поставлена следующая задача:

3.10.1 Оценить частоту, структуру и тяжесть вакцинальных реакций у пациентов с сЮИА, иммунизированных ПКВ13.

3.10.1 Частота, структура и тяжесть нежелательных явлений у пациентов с сЮИА, иммунизированных ПКВ13

Частота развития нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 4 нед. после введения ПКВ13 у пациентов с сЮИА, представлена в таблице13.

На момент иммунизации и в течение 4 недель поствакцинального периода все участники исследования находились на стационарном лечении. Вакцинальные реакции развились у 22/53 (41 %) больных сЮИА, привитых в период ремиссии, и у 7/25 (28 %) – в период активного заболевания (табл.13). Наиболее частыми реакциями на вакцинацию были отек и/или болезненность в месте инъекции – у 19/53 (35 %) и 7/25 (28 %) детей, соответственно. Лихорадка (температура тела ≥ 37 °С) в течение 3 сут после иммунизации зарегистрирована у 9/53 (16 %) и 6/25 (24 %) больных, ≥ 38 °С – у 2/53 (3 %) и 3/25 (12 %), гиперемия в области инъекции – у 6/53 (11 %) и 4/25 (16 %), соответственно. Все эпизоды лихорадки купировались без лекарственной терапии в течение 3 сут после иммунизации.

На следующие сутки после иммунизации у 1 больного сЮИА в фазе ремиссии (терапия тоцилизумабом) было зарегистрировано серьезное нежелательное явление – обострение заболевания с гемофагоцитарным синдромом на фоне латентно протекающего пансинусита. Гемофагоцитарный синдром купировали введением дексаметазона (20 мг/м^2 в сут с постепенным снижением), пансинусит – на фоне антибактериальной терапии (цефтриаксон 1,0 × 2 раза/сут).

Таблица 13. Частота развития нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 4 нед. после введения ПКВ13

Показатели	Пациенты с сЮИА (n = 78)	
	сЮИА Ремиссия (n = 53) % (95 % ДИ)	**сЮИА Активный (n = 25) % (95 % ДИ)**
Легкие НЯ	42 (29–55)	28 (14–35)
отек/болезненность в месте инъекции	35 (24–49)	28 (20–55)
гиперемия в месте инъекции	11 (5–23)	16
лихорадка (температуратела ≥ 37 °C)	16 (12–33)	24
Серьезные НЯ	2 (0,3–10)	0
Примечание. НЯ – нежелательные явления (все медицинские события, местные (отек / болезненность, гиперемия в месте инъекции) и общие (лихорадка), возникшие в течение 4 нед. после введения вакцины ПКВ13; подробнее см. раздел «Методы»). Во всех случаях приведено значение частоты событий и 95 % ДИ, число событий приведено в тексте.		

Структура и структура нежелательных явлений на иммунизацию ПКВ13 в подгруппах пациентов с сЮИА представлена на рисунках 10 и 11.

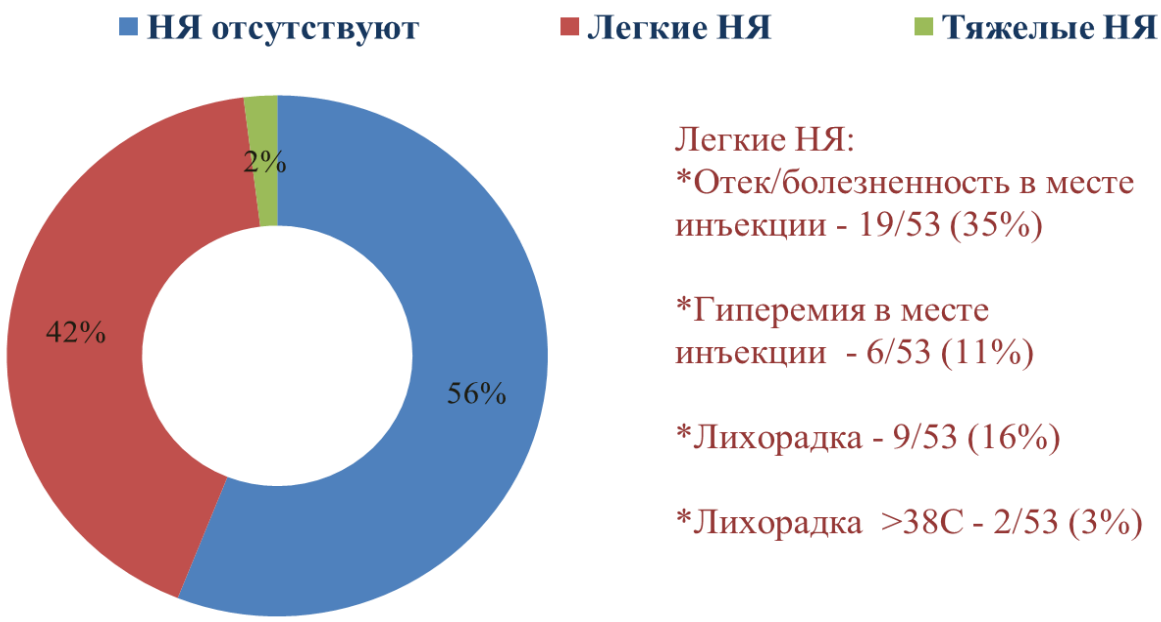


Рисунок 10. Частота и структура нежелательных явлений иммунизации ПКВ13 у пациентов с сЮИА, вакцинированных в стадии ремиссии (n = 53)



Рисунок 11. Частота и структура нежелательных явлений иммунизации ПКВ13 у пациентов с сЮИА, вакцинированных в стадии обострения (n = 25)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты этого фрагмента работы позволяют сделать следующее заключение:

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

ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

Пациентка П., возраст 9 лет. Госпитализирована в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 07.11.2017 с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, распространенную пятнисто-папулезную сыпь, боль и припухлость голеностопных суставов. Дебют заболевания 19.10.2017, , когда у ребенка появились подъемы температуры тела до 39,3 °С и распространенная полиморфная пятнисто-папулезная сыпь на коже. Девочка получала НПВП и антигистаминные препараты с кратковременным эффектом. 30.10.2017 самочувствие ребенка ухудшилось: отмечено повышение температуры тела до 39,5 °С, появление высыпаний на коже, артралгии, миалгии. Девочка госпитализирована в Салехардскую окружную клиническую больницу (30.10.2017), был назначен преднизолон (доза неизвестна) с кратковременным положительным эффектом. При обследовании в стационаре выявлены лейкоцитоз (15,9 × 10^9/л при норме до 11,5 × 10^9/л), анемия (гемоглобин 90 г/л при норме 120–145), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ-56 мм/ч при норме до 20 мм/ч) и уровней (согласно записи участкового педиатра без уточнения значений показателей) С-реактивного белка (СРБ) и антистрептолизина-О (АСЛО). В отделении девочка получала антибактериальные препараты (амоксициллин + клавулановая кислота в течение 10 сут, амикацин в течение 7 сут).На фоне терапии сохранялись ежедневные повышения температуры тела до фебрильных цифр, изменения в анализах крови (повышение СОЭ, СРБ).

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей без особенностей, вторых срочных самостоятельных родов. Масса при рождении составила 3 200 г, длина тела –55 см, оценка по шкале APGAR –8/9 баллов. Раннее развитие без особенностей. Профилактические прививки выполнялись в соответствии с Национальным календарем. Перенесенные заболевания: 4 эпизода острой респираторной инфекции в предшествующие настоящему заболеванию 6 мес., из них два случая были осложнены острым бронхитом, в лечении которых

применялась антибактериальные препараты (амоксициллин + клавулановая кислота – 7 дней, цефтриаксон – 7 дней). Фебрильные судороги в анамнезе. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность без особенностей.

При поступлении в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России общее состояние расценивалось как тяжелое. Температура тела 37,6 °С. На коже отмечалась распространенная мелкопятнистая, линейная сыпь, на бедрах, в паховых областях, вокруг локтевых суставов – сливная. Катаральных проявлений не было. Суставной синдром: утренняя скованность до 30 мин, легкая припухлость, деформация и ограничение движений в голеностопных суставах. Остальные суставы визуально не изменены, объем движений в них не ограничен. Энтезопатий, ригидности позвоночника нет. По органам и системам без особенностей.

Для уточнения диагноза в ревматологическом отделении было проведено лабораторно – инструментальное обследование.

По данным лабораторного обследования (от 08.11.2017 г.) выявлены: повышение СОЭ (41 мм/ч), гипохромная анемия (гемоглобин 107 г/л), лейкоцитоз (лейкоциты 16,1 × 10^9/л), повышение сывороточного уровня СРБ (66 мг/мл при норме до 5 мм/ч) и АСЛО (762 Ед/мл при норме < 200 Ед/мл), ревматоидный фактор – отрицательный. В отделении проведены пункция костного мозга и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для исключения гемобластозов, онкопатологии (исключены). По результатам молекулярно-генетического обследования исключены аутовоспалительные синдромы. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. По данным ультразвукового обследования органов брюшной полости, почек и мочевыделительной системы патологии не выявлено. При эхокардиографическом исследовании патологии не выявлено. Реакция на пробу Манту (от 10.11.2017) – 17 мм (в норме – отрицательный), на Диаскинтест (от 10.11.2017) – отрицательная. Девочка проконсультирована фтизиатром, поставлен диагноз:

«Инфицирована микобактериями туберкулеза с гиперергической реакцией на туберкулин». Осмотрена офтальмологом – исключен увеит.

На основании результатов проведенного обследования поставлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом». МКБ 10:М08.2

Учитывая форму заболевания, непрерывно-рецидивирующее течение, высокие лабораторные показатели активности, было принято решение инициировать терапию ГИБП тоцилизумабом – моноклональным антителом к рецептору интерлейкина 6 (interleukin 6, IL6) – в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед. Учитывая высокую частоту заболеваемости ОРИ до начала заболевания, их осложненное течение (2 эпизода острого бронхита), с целью профилактики пневмококковой инфекции 17.11.2017, до начала биологической терапии ребенок был вакцинирован пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной (ПКВ) в дозе (0,5 мл) подкожно. В тот же день отмечался подъем температуры тела до 38,7 °С. В месте инъекции – гиперемия до 3 см в диаметре и отек мягкий тканей, которые сохранялись в течение 2 суток. При наблюдении в поствакцинальном периоде (в течение 1 мес.; период отслеживания – 1 мес.) общее состояние ребенка не изменилось, температура тела периодически повышалась до фебрильных цифр (без динамики по сравнению с довакцинальным периодом), высыпания не увеличивались, суставной синдром не нарос, артралгии не усилились. Новых жалоб ребенок не предъявлял. При лабораторном обследовании через 3 и 14 суток лабораторные показатели активности заболевания не наросли (табл. 14).

Ребенок был консультирован фтизиатром, назначен превентивный курс химиотерапии изониазидом в дозе 250 мг/сут и пиразинамидом по 625 мг/сут в сочетании с витамином В6 по 0,01 г 1 раз/сут и гепатопротектором в течение 3 мес.

01.12.2017 была инициирована терапия тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг: внутривенно введено 200 мг, аллергических реакций не отмечено. На фоне терапии состояние ребенка значительно улучшилось: купировались лихорадка, артралгии, сыпь на теле исчезла, нормализовались лабораторные показатели

активности заболевания (табл. 15).

Таблица 14. Лабораторные показатели активности сЮИА пациентки П. до и после иммунизацииПКВ13

Показатели	До иммунизации	После иммунизации	
	08.11.2017	**20.11.2017**	**01.12.2017**
Гемоглобин, г/л	107	100	109
СОЭ, мм/ч	41	36	24
Лейкоциты, 10^9/л	16,1	8,3	12,3
Тромбоциты, 10^9/л	451	350	353
СРБ, мг/л	66,6	75,4	62,3
Ферритин, нг/мл	177,2	206,8	82,7
Примечание (здесь и в Таблицах 2 и 3). СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.			

Таблица 15. Лабораторные показатели активности сЮИА пациентки П. на фоне терапии ингибитором рецептора IL-6 Тоцилизумабом

Показатели	До терапии	На фоне терапии, через 14 сут после первой инфузии
	20.11.2017	**15.12.2017**
Гемоглобин, г/л	100	115
СОЭ, мм/ч	36	2
Лейкоциты, 10^9/л	8,3	6,4
Тромбоциты, 10^9/л	350	247
СРБ, мг/л	75,4	< 1
Ферритин, нг/мл	206,3	34,7

Инфицирование микобактериями туберкулеза клинически не проявлялось, курс терапии ребенок перенес хорошо, лабораторно проводился контроль безопасности терапии, контролировали показатели активности трансаминаз, концентрации креатинина, мочевины (все находились в пределах нормы). Через 1 месяц после иммунизации проведена оценка лабораторных показателей, отражающих безопасность: до иммунизации показатели белка S100 и

высокочувствительного СРБ превышали норму (S100 – 6,44 мкг/мл, hsCRP – 13,3) мг/л, что связано с тем, что ребенок вакцинирован в стадии активного заболевания, до начала иммуноподавляющей терапии. Далее эти показатели были измерены через 4 недели после иммунизации, уже на фоне терапии Тоцилизумабом, и не превышали норму (S100 – 2,09 мкг/мл, hsCRP – < 0,5 мг/л). Анализ показателей отражает, что иммунизация была безопасной и эффективной (табл. 16). Оценка эффективности иммунизации проводилась путем измерения концентрации антител IgG к пневмококку в сыворотке крови. 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 EIA Anti*PCP IgG (Testline Clinical Diagnostics, Czech Republic): показатели антител против пневмококка IgG увеличились более чем в 2 раза через 4 недели после иммунизации (соответственно с 16,1 до 138 Ед/мл).

Таблица 16. Оценка лабораторных показателей эффективности и безопасности вакцинации у пациентки до и через 4 недели после иммунизации ПКВ13

Показатели	**До иммунизации ПКВ13**	**После иммунизации ПКВ13**
	8.11.2017	**через 4 недели**
Белок S100, мкг/мл	6,44	2,09
вчСРБ, мг/л	13,3	< 0,5
IgG к пневмококку, Ед/мл	16,1	138

19.12.2017 девочка была выписана домой в удовлетворительном состоянии, назначенная терапия тоцилизумабом в режиме 1 раз в 2 недели была продолжена по месту жительства, препарат вводили регулярно. В течение последующих 6 месяцев состояние ребенка оставалось стабильным, обострений заболевания не зарегистрировано. Девочка перенесла острую респираторную инфекцию

(1 эпизод), которая протекала в легкой форме, без осложнений, не потребовала назначения антибактериальной терапии. При плановой госпитализации в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России от 03.05.2018 зарегистрирована неактивная форма заболевания. При обследовании лабораторные показатели активности заболевания – соответствовали нормальным значениям. Таким образом, данный клинический случай демонстрирует, что вакцинация против пневмококковой инфекции ПКВ13 пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом в дебюте заболевания до назначения биологической терапии тоцилизумабом, была безопасной и эффективной: не отмечалось новых жалоб и симптомов заболевания, лабораторные показатели активности заболевания и предикторы обострения основного заболевания не наросли. Уровень антител против пневмококка нарос через месяц после вакцинации в 2 и более раза. Вакцинация против пневмококковой инфекции обеспечила снижение частоты острых респираторных заболеваний с 4 эпизодов до 1 и, как следствие, частоты применения антибактериальных средств (случай инфекционного заболевания протекал без осложнений, хотя в анамнезе отмечались частые бронхиты). Отмен терапии по причине ОРИ в течение последующих 6 месяцев не было, что обеспечило хорошую приверженность терапии и отсутствие обострений основного заболевания.

Клинический пример 2

Мальчик Я., возраст1 год, наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с августа 2018 года.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей с гестозом, острой респираторной инфекцией (ОРИ) в I триместре; роды на 40-й неделе путем кесарева сечения по причине слабости родовой деятельности. Перенесенные заболевания: ОРИ в возрасте 9 месяцев, лечение – антибактериальная терапия (азитромицин 3 дня); в 1 год 3 мес. ОРИ с повышением температуры (37,7 °С), лечение – симптоматическое. Аллергоанамнез: с 3 месяцев сыпь на шерсть животных. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Анамнез заболевания: заболел остро в возрасте 11 месяцев, с повышения температуры тела до 39 °С. Осмотрен педиатром по месту жительства, назначены интерферон альфа-2b и ибупрофен без эффекта – ребенок продолжал лихорадить. Через 3 суток на коже появилась распространенная сыпь по типу крапивницы, мальчик был госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом «Острая респираторная вирусная инфекция. Аллергическая реакция неясного генеза. Анемия легкой степени». При обследовании в клиническом анализе крови лейкоциты – 17,4 × 10^9/л, сегментоядерные-73 %, палочкоядерные – 3 %, тромбоциты – 460 × 10^9/л, гемоглобин – 108 г/л. Назначена антибактериальная терапия: амоксициллин в дозе 125 мг 3 раза/сут, далее азитромицин по 100 мг 1 раз/сут № 3, хлоропирамин 0,1 мл внутримышечно. На фоне лечения сохранялись субфебрильная температура тела, сыпь. Через 10 суток после госпитализации ребенок был выписан домой. Но уже на следующий день вновь отмечено повышение температуры тела до 38 °С, распространение сыпи. Через двое суток амбулаторно был осмотрен врачом-оториноларингологом, поставлен диагноз «Двусторонний средний отит». Назначены антибактериальная терапия (цефуроксим), антигистаминные препараты. Несмотря на антибактериальную терапию, через 1 неделю вновь состояние ухудшилось: отмечался подъем температуры тела до 40 °С, распространение сыпи по всему телу. Лечение проводилось дома под наблюдением участкового врача, симптоматическое, без эффекта, в связи с чем через 5 суток мальчик госпитализирован в областную клиническую больницу г. Тюмени. При обследовании: лейкоцитоз (28,5 × 10^9/л), гипохромная анемия с гемоглобином 98 г/л (при обследовании в динамике снижение до 82 г/л), С-реактивный белок (СРБ) в норме, ферритин > 1 352 нг/мл. Проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки – очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга патологии не выявлено. Выполнена пункция костного мозга (исключены гемобластозы). Ребенок получал антибактериальные препараты и дексаметазон (доза в выписке не указана). Для уточнения диагноза и

назначения терапии был направлен в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва).

При поступлении в ревматологическое отделение 14.08.2018 состояние расценивалось как средней степени тяжести: отмечались признаки острого ларинготрахеита, ринита без повышения температуры тела. При осмотре: бледность кожи, распространенная пятнисто-папулезная летучая сыпь (рис. 12 и 13), припухлость и умеренное ограничение движений в коленных и локтевых суставах. Утренней скованности, ригидности позвоночника и энтезопатий не было.



Рисунок 12



Рисунок 13

Пациент Я., 1 год: при поступлении в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России отмечаются бледность кожи, распространенная пятнисто-папулезная летучая сыпь

Для уточнения диагноза в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проведено лабораторно-инструментальное обследование.

В клиническом анализе крови при поступлении: лейкоциты – 11,34 × 10^9/л (норма 12–15), гемоглобин 98 г/л (норма 110–135), эритроциты – 4,21 × 10^{12}/л (норма 3,8–4,6), тромбоциты – 531 × 10^9/л (норма 150–580), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 26 мм/ч (норма до 10).

В биохимическом анализе крови: ревматоидный фактор < 20МЕд/мл (норма < 20), СРБ – 1,99 мг/л (норма < 5), ферритин – 189,6 нг/мл (норма 12–80).

Иммунологическое обследование: антинуклеарные антитела, антитела (IgG) к двуспиральной ДНК, антитела (IgG и IgM) к кардиолипину, общие IgA, G и M, C3 и C4-компоненты комплимента – в пределах референсных значений. Серологическое исследование: антитела к *Salmonella typhimurium/enteritidis, Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis, Chlamydia sp., Mycoplasma pneumoniae*, антитела к лямблиям, токсоплазмам, аскаридам, вирусам Эпштейна – Барр, цитомегаловирусу и вирусам герпеса 1, 2, 6-го типов не обнаружены.

Молекулярно-генетическое обследование: HLA-B27 не обнаружен, мутаций, связанных с CAPS-/TRAPS синдромами, MEFV (периодической болезнью), не выявлено. Абсолютное и относительное количество B- и T-лимфоцитов, а также их соотношение – в пределах референсных значений.

По данным инструментальных обследований исключены воспалительные изменения в легких, онкопатология, гемобластозы, серозиты.

Учитывая наличие активного суставного синдрома неустановленной причины длительностью более 6 недель, развившегося в возрасте до 16 лет, при исключении другой причины патологии суставов, наличие системных проявлений заболевания (лихорадка, сыпь), повышение лабораторных показателей активности, был выставлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом, активность 2-й степени, функциональный класс 2». Учитывая форму заболевания, непрерывно рецидивирующее течение, прогрессирующую инвалидизацию ребенка, инициирована терапия моноклональным антителом к рецептору интерлейкина 6 тоцилизумабом в дозировке 12 мг/кг массы тела на введение. На фоне терапии тоцилизумабом состояние ребенка улучшилось: сыпь, лихорадка и суставной синдром были купированы, лабораторные показатели активности заболевания нормализовались (концентрация гемолобина повысилась с 98 до 110 г/л, СОЭ снизилась с 26 до 15 мм/ч). Однако на следующий день после введения препарата отмечалась нежелательная реакция в виде нейтропении до $0{,}8 \times 10^9$/л (норма > 1,5). Пациенту вводили филграстим (10 мкг/кг) с положительным эффектом. Через 2 недели от начала терапии тоцилизумабом

дозировка препарата была снижена до 8 мг/кг – нежелательных побочных реакций не наблюдалось. По месту жительства лечение тоцилизумабом продолжено, однократно выявлялась нейтропения $0{,}7 \times 10^9$/л, в связи с чем вводился филграстим. Обострений суставного синдрома в течение последующих 6 месяцев не отмечалось, лабораторные показатели активности заболевания оставались в пределах нормы. В течение последующих 6 месяцев у ребенка отмечалось 3 эпизода ОРИ, первый эпизод с повышением температуры тела до 39 ºС в течение 5 дней, что потребовало назначения антибактериальной терапии (амоксициллин), второй эпизод протекал с обструктивным бронхитом, третий с явлениями ларинготрахеита и повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Всего за 6 месяцев тоцилизумаб отменяли 3 раза на 7, 7 и 10 дней, соответственно.

Следующая госпитализация в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России состоялась через 6 месяцев, в январе 2019 года. При поступлении в отделение активных жалоб не было. При осмотре температура тела в норме, высыпаний на коже не отмечалось, суставной синдром вне обострения. Учитывая частые ОРИ, протекающие в осложненной форме, требующие отмены тоцилизумаба, и риском обострения заболевания, было принято решение о вакцинации ребенка против пневмококковой инфекции.

С целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии, а также возможности проведения вакцинации в отделении выполнено лабораторно-инструментальное обследование. Лабораторные показатели активности заболевания (число лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, уровень гемоглобина, ферритина, СРБ) в пределах нормы. При микробиологическом исследовании отделяемого из зева – выявлена нормальная флора. УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки умеренной гепатоспленомегалии, реактивных изменений поджелудочной железы. При УЗИ почек патологии не выявлено. По данным эхокардиографического исследования – полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме. КТ органов грудной клетки – очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Осмотр

офтальмологом: умеренные признаки ухудшения венозного оттока обоих глаз, признаки увеита не обнаружены. Осмотр врача-оториноларинголога: острой ЛОР-патологии не выявлено.

На 2-е сутки госпитализации ребенок был вакцинирован ПКВ13, в дозе 0,5 мл подкожно. В раннем поствакцинальном периоде отмечался кратковременный отек мягких тканей в месте инъекции. После вакцинации наблюдался эпизод ОРИ с явлениями ларинготрахеита, что потребовало антибактериальной терапии (амоксициллин + клавулановая кислота по 40 мг/кг в сутки в течение 5 суток) с положительным эффектом. За время наблюдения в ревматологическом отделении признаков обострения заболевания не отмечалось: температура тела оставалась нормальной, высыпаний на коже не было, суставной синдром оставался вне обострения; при лабораторном обследовании в динамике лабораторные показатели активности заболевания находились в пределах нормы (табл. 17). Оценка эффективности вакцинации проводилась путем измерения концентрации антител IgG к пневмококку в сыворотке крови. 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 EIA Anti*PCP IgG (Test line Clinical Diagnostics, Czech Republic). Сывороточный уровень антител повысился в 4,5 раза. Для оценки безопасности вакцинации измеряли концентрации высокочувствительного СРБ и белка S100 (MR): повышения в сыворотке крови не зарегистрированы (табл. 17). При оценке заболеваемости в течение 6 месяцев до и после вакцинации отмечено снижение частоты эпизодов ОРИ. Известно, что в период с февраля 2019 по июнь 2019 г. ребенок не болел ОРИ, поэтому не было необходимости в антибактериальной терапии, введение тоцилизумаба не пропускали. Обострений основного заболевания в течение 6 месяцев после вакцинации не было.

Таблица 17. Динамика лабораторных показателей активности сЮИА у пациента Я. до и через месяц после иммунизации ПКВ13

Показатель	До иммунизации ПКВ13	Через 4 недели после иммунизации ПКВ13	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	126	121	115–140
Лейкоциты, 10^9 /л	9,2	6,85	5,8–13,6
Тромбоциты, 10^9 /л	426	197	150–580
Высокочувствительный СРБ, мг/л	< 0,4	< 0,4	0–5
Белок S-100, мкг/мл	0,776	1,82	0–10
IgG к пневмококку, мг/л	56,8	259	—
СОЭ, мм/час	2	5	2–20
СРБ, мг/л	< 1,0	< 1,0	< 5
Ферритин, нг/мл	21,25	42,85	12–60
Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.			

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность и безопасность иммунизации против пневмококковой инфекции пациента с сЮИА, получающего ГИБП (тоцилизумаб). Через 21 сут после иммунизации концентрация антител против пнемококка в сыворотке крови увеличилась более чем в 2 раза, при этом повышения уровня предикторов обострения заболевания не отмечалось. При наблюдении за ребенком после иммунизации в ревматологическом отделении признаков обострения основного заболевания не выявлено. Анализ частоты эпизодов ОРИ в течение 6 мес. показал их снижение с 3 до 0, частоты применения антибактериальных средств – с 2 курсов до 0.

Клинический пример 3

Пациент И., 15 лет 8 мес., госпитализирован в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 28.01.2019 с жалобами на фебрильную лихорадку до 40,5 ºС, распространенную сыпь, боли в мышцах, припухлость коленных суставов, артралгии, рвоту до 4 раз, жидкий стул, слабость, сниженый аппетит.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, срочных физиологических родов. Раннее развитие было по возрасту. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, ОРИ 2 раза за прошедший год, протекавшие с острым синуситом, антибактериальная терапия проводилась 2 раза по 7 и 10 дней соответственно. Привит по Национальному календарю. Наследственность по ревматическим болезням не отягощена

Анамнез заболевания: болен с 31.12.18, когда появилась фебрильная лихорадка, распространенная сыпь на коже, слабость, боли в конечностях и туловище, тошнота, рвота до 4 раз, многократный жидкий стул. 03.01.2019 госпитализирован в Республиканскую детскую клиническую больницу г. Владикавказа. При обследовании в стационаре в клиническом анализе крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз с нарастанием в динамике (25,7–49,2 × 10^9/л, ускорение СОЭ (максимально до 30 мм/час), снижение тромбоцитов в динамике (201–75 × 10^9/л). В биохимическом анализе крови – повышение уровня СРБ до 221 мг/л, ферритина– до 10 709 нг/мл. По результатам обследования выявлена иерсиниозная инфекция, кампилобактериоз. При иммунологическом исследовании волчаночный антикоагулянт – положительный, а/т к двуспиральной ДНК отрицательные. Выполнена пункция костного мозга, исключены гемобластозы.

В январе 2019 года был госпитализирован в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

При поступлении состояние расценивалось тяжелое. Температура тела 39,5 ºС – повышалась 2 раза в течение суток, на коже верхних и нижних конечностей отмечалась пятнисто – папулезная сыпь, преимущественно вокруг

локтевых и коленных суставов. Суставной синдром – припухлость коленных суставов, движения в них ограничены, остальные суставы визуально не изменены, движения свободные, безболезненные. Энтезопатий, ригидности позвоночника не отмечалось. Длительность утренней скованности до 15 минут. В легких дыхание везикулярное, проводилось во все отделы, хрипов не было. Область сердца не изменена, границы сердца не расширены. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Отмечалась гепатоспленомегалия (печень +3,0 см, селезенка +2,5 см).

Для уточнения диагноза в отделении было проведено лабораторно-инструментальное обследование.

По результатам лабораторного обследования выявлены высокие лабораторные показатели активности заболевания, признаки развития гемофагоцитоза (табл. 18).

Антитела к *Chlamydia psittaci/pneumoniae/trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Salmonella typhimurium/enteritidis, Yersinia enterocolitica /pseudotuberculosis, ВЭБ anti- IgG, M, ЦМВ- anti – IgG, M* – не выявлены. Проведена пункция костного мозга, исключены гемобластозы.

По результатам молекулярно-генетического обследования исключены аутовоспалительные синдромы.

На УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭХОКГ патологии не выявлено.

По результатам МРТ всего тела выявлена МР картина гепатоспленомегалии, синовита правых локтевых и тазобедренных суставов, умеренного повышения свободной жидкости позадипузырном пространстве. Онкопатологии не было обнаружено. По результатам колоноскопии исключены воспалительные заболевания кишечника.

По данным КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

По данным КТ придаточных пазух носа обнаружены признаки левостороннего гайморита, левостороннего фронтита, двустороннего этмоидита, деформации перегородки носа, левостороннего среднего отита.

Мальчик был осмотрен врачом оториноларингологом, установлен диагноз «Левосторонний острый средний гнойный отит. Пансинусит».

На основании данных анамнеза, клинической картины (лихорадка, сыпь, суставной синдром), лабораторных и инструментальных методов исследования (повышение СРБ, ферритина, ЛДГ), изменений по данным УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также принимая во внимание данные об исключении других причин болезни (инфекционное заболевание, онкопатология) выставлен диагноз Юношеский артрит с системным началом. Гемфагоцитарный синдром. МКБ-10: М08.2.

Учитывая тяжесть состояния ребенка, лихорадку, высокий уровень ферритина, по жизненным показаниям была назначена терапия – дексаметазоном, в дозе 20 мг/м^2 поверхности тела в сутки внутривенно струйно, с постепенным снижением дозы и последующей отменой, с иммуноподавляющей целью введен иммуноглобулин человека нормальный, в дозе 2 гр/кг. В связи с низкими темпами разрешения гиперферритинемии с 12.02.2019 инициирована терапия циклоспорином в дозе 100 мг × 2 р/д, однако на этом фоне отмечалось повышение креатинина, мочевины сыворотки крови, и препарат был отменен.

По жизненным показаниям, учитывая форму заболевания, тяжелое течение, высокий риск прогрессирования гемофагоцитарного синдрома, 20.02.2019 инициирована генно-инженерная биологическая терапия тоцилизумабом, в дозе 8 мг/кг/введение по схеме 1 раз/2 недели, внутривенно капельно.

На фоне терапии самочувствие улучшилось, лихорадка была купирована, распространенность высыпаний уменьшилась, снизилась активность суставного синдрома– уменьшились припухлость, артралгии, исчезла утренняя скованность; снизились лабораторные показатели активности заболевания (табл. 18).

Таблица 18. Результаты лабораторного обследования при поступлении и на фоне терапии тоцилизумабом у пациента И.

Показатель	При поступлении	На фоне терапии тоцилизумабом	Референсные значения
Лейкоциты, 10^9/л	11,43	14,48	4,5–11,5
Нейтрофилы, 10^9/л	9,58	12,4	1,1–5,8
Гемоглобин, г/л	110	114	120–160
Тромбоциты, 10^9/л	205	237	150–440
СОЭ, мм/час	3	1	2–20
Лимфоциты, 10^9/л	0,87	1,16	1,5–6,5
СРБ, мг/л	52,13	< 1,0	< 5,0
Ферритин, нг/мл	19 825,49	1 165,84	15–300
ЛДГ, Ед/л	372	244	91–225
Триглицериды, ммоль/л	1,92	0,74	0,34–1,6
Д – димер, мкг/мл	3,22	NA	0,16–0,39

В связи с выявленным инфекционным процессом – левосторонним гайморитом, левосторонним фронтитом, двусторонним этмоидитом, средним гнойным отитом был проведен курс антибактериальной терапии – амоксициллин + клавулановая кислота, в дозе 2 г/сутки в течение 10 дней, с положительным эффектом.

Принимая во внимание возможную связь развития гемофагоцитарного синдрома с течением инфекционного процесса, для профилактики осложненных форм инфекционных заболеваний и уменьшения рисков отмен тоцилизумаба, было принято решение вакцинировать мальчика от пневмококковой инфекции.

22.03.2019 ребенок привит ПКВ13, в дозе 0,5 мл подкожно. Нежелательных реакций на иммунизацию не отмечалось. При наблюдении в поствакцинальном периоде состояние оставалось стабильным – температура тела была в норме, высыпаний на коже не было, суставной синдром оставался вне обострения (табл. 19).

Лабораторные показатели активности заболевания на фоне иммунизации

также не повысились (табл. 20).Оценка эффективности иммунизации проводилась путем измерения антител IgG к пневмококку. 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 EIA Anti*PCP IgG (Testline Clinical Diagnostics, Czech Republic). Оценка безопасности иммунизации определялась путем измерения уровней предикторов обострения заболевания: высокочувствительного СРБ и протеина S-100.

Таблица 19. Динамика клинических показателей активности сЮИА у пациента И. до и через 1 месяц после иммунизации ПКВ13

Показатели	**До иммунизации ПКВ13**	**4 недели после иммунизации ПКВ13**
Лихорадка	Да	Нет
Гепатоспленомегалия	Да	Нет
Сыпь	Да	Нет
САМ	Да	Нет
Число суставов с активным артритом	2	0

Ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжить иммуноподавляющую терапию тоцилизумабом, в дозе 8 мг/кг/2 недели. В течение 6 месяцев состояние ребенка оставалось стабильным. Клинических признаков обострения заболевания не отмечалось, лабораторные показатели активности оставались в пределах нормальных значений. Эпизодов инфекционных заболеваний не отмечалось, необходимости в применении антибактериальных средств и отмены терапии тоцилизумабом не было.

При госпитализации в ревматологическое отделение ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России через 6 месяцев зарегистрирована стадия неактивного заболевания.

Таблица 20. Динамика лабораторных показателей у пациента И. до и через месяц после иммунизации ПКВ13

Показатель	До иммунизации ПКВ13	Через 4 недели после иммунизации ПКВ13	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	138	133	115–140
Лейкоциты, 10^9 /л	6,95	7,74	5,8–13,6
Тромбоциты, 10^9 /л	216	277	150–580
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0,24	0,19	0–5
Протеин S-100, мкг/мл	6,394	4,082	Положительный > 2,9
IgG к пневмококку, мг/л	13	78	
СОЭ, мм/час	2	5	2–20
СРБ, мг/л	< 1,0	4,19	< 5
Ферритин, нг/мл	265,72	252,99	12–60
Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.			

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует безопасность иммунизации против пневмококковой инфекции ребенка с сЮИА, осложненным гемофагоцитарным синдромом: вакцинация не вызвала ухудшение течения основного заболевания и прогрессирования гемофагоцитарного синдрома, не повлияла на повышение лабораторных показателей активности и предикторов обострения. Вакцинация показала высокую эффективность – концентрация антител против пневмококка в сыворотке крови повысилась в 2 и более раз по сравнению с довакцинальным, при наблюдении в течение 6 месяцев клинически не было эпизодов ОРИ (принимая во внимание 2 эпизода ОРИ, протекающих с синуситом до вакцинации), и как следствие этого, не было причин отмены

иммуноподавляющей терапии. Вакцинация способствовала высокой приверженности лечению, уменьшению риска обострения системного ЮИА и гемофагоцитарного синдрома.

Клинический пример 4

Девочка С, 15 лет 8 месяцев. Наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2008 года.

Анамнез жизни: девочка от 3 беременности, протекавшей на фоне анемии, от 2 срочных родов (в родах внутриутробная гипоксия: тугое обвитие пуповины вокруг шеи). Вес при рождении составил 4 050 гр., рост– 49 см. Раннее развитие по возрасту. Профилактические прививки проводились по Национальному календарю. Перенесенные заболевания: ветряная оспа. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Анамнез заболевания: больна с 03.12.2007 (с 4 лет), дебют заболевания с высокой лихорадки, сопровождающейся распространенными высыпаниями по типу крапивницы, через несколько дней присоединился суставной синдром. При лабораторном обследовании по месту жительства выявлены гипохромная анемия, ускорение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз. Девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства, где по результатам обследования были исключены гемобластозы, хирургическая патология, проводилась антибактериальная терапия – без эффекта. Ребенок продолжал лихорадить, также прогрессировал суставной синдром и нарастали лабораторные показатели активности (повышение СОЭ, СРБ), в связи с чем девочка была переведена в ДККБ г. Краснодара. При осмотре состояние тяжелое – отмечались лихорадка, распространенные высыпания на коже, боли и ограничение движений в тазобедренных суставах. При обследовании лейкоцитоз до 35 тыс., ускорение СОЭ до 58 мм/ч, сывороточный уровень СРБ – 87 мг/л (норма до 10), по результатам ЭХОКГ выявлен перикардит. Назначена пульс-терапия метилпреднизолоном, с 15.12.2008 – преднизолон per os, с 07.01.2008 – метотрексат, в дозе 15 мг/м^2/неделю, с 10.01.2008 – циклоспорин, в дозе 3,5

мг/кг/сутки, также проводился курс иммуноглобулина человека нормальный, в дозе 2 г/кг на курс. На фоне терапии купировались лихорадка, сыпь, артралгии, явления перикардита, нормализовались лабораторные показатели активности заболевания.

Для решения о дальнейшей тактике ведения, девочка была направлена в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. На основании данных анамнеза (лихорадка, сыпь, лимфоаденопатия, перикардит, суставной синдром), физикального обследования (характер суставного синдрома, число пораженных суставов), данных лабораторных и инструментальных методов исследования (гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ, СРБ, изменения по данным УЗИ (перикардит), рентгенографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии), а также принимая во внимание данные об исключении других причин болезни (исключены гемобластозы, онкопатология, инфекционный процесс), девочке был выставлен диагноз: Юношеский артрит с системным началом. Код По МКБ-10: М08.2. Учитывая хороший эффект терапии, принято решение о медленном снижении дозы преднизолона до полной отмены, лечение метотрексатом и циклоспорином продолжено. Далее ребенок регулярно наблюдался в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

В октябре 2010г. девочка перенесла ОРИ, осложненную правосторонней пневмонией, ателектазом средней доли правого легкого, с развитием септического состояния и обострением основного заболевания (лихорадка, сыпь, суставной синдром, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия), в связи с чем была по экстренным показаниям госпитализирована в ревматологическое отделение. Была назначена массивная антибактериальная терапия, проводилась пульс-терапия мегадозами ГКС.

После купирования инфекционного процесса, продолжена иммуноподавляющая терапия метотрексатом в сочетании с циклоспорином. Эффекта терапии не было. Ребенок продолжал лихорадить, нарастал суставной синдром, сохранялась сыпь. Учитывая форму заболевания, непрерывно –

рецидивирующее, тяжелое течение, по жизненным показаниям инициирована биологическая терапия тоцилизумабом, 20.12.2010 проведено 1 введение, без нежелательных реакций, с хорошим эффектом. По месту жительства терапия была продолжена и через 6 месяцев зарегистрирована стадия неактивного заболевания.

В мае 2014г. вновь развивается обострение сЮИА на фоне *Herpes zoster*. Проводилась противовирусная терапия ацикловиром и иммуноглобулином против цитомегаловирусной инфекции в дозе 10 мл/кг/курс – 30 мл. На фоне терапии купировался герпетический процесс. После купирования инфекционного процесса девочке была возобновлена терапия метотрексатом, циклоспорином и тоцилизумабом. Однако на фоне проводимой массивной иммуноподавляющей терапии продолжали рецидивировать кожные высыпания, прогрессировал суставной синдром (отмечались припухлость, боль и ограничение движений в лучезапястных суставах, больше справа, боль и значительное ограничение движений в шейном отделе позвоночника). Учитывая недостаточную эффективность терапии тоцилизумабом, отсутствие системных проявлений, преобладание в клинике суставного синдрома, было проведено «переключение» биологической терапии на ингибитор ФНО-альфа этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю подкожно. Первая инъекция этанерцепта проведена 05.05.2014, далее препарат вводился регулярно, однако сохранялся суставной синдром, в июне 2014г. вновь развивается обострение заболевания с активными системными проявлениями и полиартикулярным суставным синдромом. Учитывая системный вариант болезни, неэффективность предшествующей терапии, по жизненным показаниям инициирована терапия моноклональными антителами к IL-1βканакинумабом в дозе 4 мг/кг/введение подкожно. На фоне лечения (канакинумаб в сочетании с метотрексатом и циклоспорином) купировались системные проявления и суставной синдром. При госпитализации в отделение через 6 месяцев зарегистрирована стадия неактивной болезни. Терапия продолжена, обострений заболевания до 2020 года не отмечалось. В 2017 году был отменен циклоспорин в связи с плохой переносимостью (повышение артериального давления). Девочка находилась на

активном наблюдении у врача оториноларинголога, с диагнозом: хронический тонзиллит. За 2018 год пациентка перенесла 4 эпизода острого тонзиллита, проводилось 2 курса антибактериальной терапии (амоксициллин +клавулановая кислота, в течение 10 дней, цефтриаксон 8 дней). В связи с эпизодами ОРИ, необходимостью антибактериальной терапии, ребенку 2 раза отменяли очередное введение канакинумаба, что повышало риск обострения заболевания, появлялись жалобы на артралгии в шейном отделе позвоночника и лучезапястных суставах, которые – купировались последующим введением препарата. При госпитализации в ревматологическое отделение в марте 2019 года, для профилактики осложненных форм инфекционных заболеваний, а также снижения рисков обострения основного заболевания по причине ОРИ, было принято решение о вакцинации девочки против пневмококковой инфекции.

При физикальном обследовании при поступлении признаков обострения заболевания выявлено не было – температура тела нормальная, кожа чистая от сыпи. Суставы визуально не изменены, движения в них сохранены в полном объеме, безболезненные. Ригидности позвоночника, энтезопатий не было. Утренней скованности не отмечалось. Для контроля эффективности и безопасности терапии, а также возможности вакцинации ПКВ13, проведено лабораторно-инструментальное обследование. Лабораторные показатели активности заболевания были в пределах референсных значений. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено, проведена реакция Манту, Диаскинтест (исключен туберкулез). По результатам ультразвукового обследования органов брюшной полости, почек, ЭХОКГ – патологии не выявлено. Консультирована врачом-оториноларингологом. Установлен диагноз: «Аденоиды 1 степени. Дисфункция слуховых труб с обеих сторон. Хронический тонзиллит».

14.03.2019 проведена вакцинация против пневмококковой инфекции ПКВ13 в дозе 0,5 мл подкожно. Нежелательных реакций на введение вакцины не отмечалось. При наблюдении за ребенком в течение 21 дня после вакцинации состояние оставалось стабильным, температура тела была в пределах нормальных значений, обострения системных проявлений и суставного синдрома не отмечено.

При лабораторном обследовании в динамике лабораторные показатели активности заболевания не превышали нормальных значений (табл.21, 22).

Оценка безопасности вакцинации определялась путем измерения концентрации предикторов обострения заболевания в сыворотке крови: высокочувствительного СРБ и белкаS-100. Оценка концентрации предикторов обострения заболевания, а также отсутствие нежелательных реакций на вакцинацию, признаков обострения заболевания, свидетельствует о безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции ребенка с сЮИА (табл. 22).

Оценка эффективности вакцинации проводилась путем измерения концентрации антител IgG к пневмококку. Иммунный ответ на вакцину расценивался как достаточный, если уровень пневмококковых антител как минимум в 2 раза превышал исходные значения. Концентрация антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов EIA Anti*PCP IgG (Testline Clinical Diagnostics, Czech Republic).

Таблица 21. Динамика клинических показателей активности сЮИА до и через 4 недели после иммунизации ПКВ13 у пациента С

Показатели	**До иммунизации ПКВ13**	**Через 4 недели после иммунизации ПКВ13**
Лихорадка	Нет	Нет
Гепатоспленомегалия	Нет	Нет
Сыпь	Нет	Нет
САМ	Нет	Нет
Серозит	Нет	Нет
Лимфоаденопатия	Нет	Нет
Число суставов с активным артритом	0	0

Таблица 22. Динамика лабораторных показателей до и через 4 недели после иммунизации ПКВ13 у пациента С

Показатель	До иммунизации ПКВ13	Через 4 недели после иммунизации ПКВ13	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	102	104	115–140
Лейкоциты, 10^9/л	5,24	6,2	5,8–13,6
Тромбоциты, 10^9/л	252	277	150–580
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0,0041	0,0069	0–5
Протеин S-100, мкг/мл	2,2834	2,937	Положительный > 2,9
IgG к пневмококку, мг/л	3,10	4,2	
СОЭ, мм/час	2	2	2–20
СРБ, мг/л	<1,0	<1,0	< 5
Ферритин, нг/мл	10,38	18,22	12–60
Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.			

Иммуногенная эффективность вакцинации при оценке показателей оказалась сниженной – концентрация IgG к пневмококку через 4 недели после вакцинации повысился всего лишь в 1,4 раза и не достиг защитного уровня, что может отражать негативное влияние длительной терапии канакинумабом на выработку антител против пневмококка. Ребенок был выписан домой.

Наблюдение за состоянием девочки проводилось в течение 6 месяцев после вакцинации. Обострений основного заболевания не отмечалось, лабораторные показатели активности заболевания оставались в норме. В течение 6 месяцев после вакцинации ребенок перенес 2 ОРИ, без осложнений, обострений хронического тонзиллита не отмечалось, в применении антибактериальных препаратов не нуждалась. При следующей госпитализации в отделение ревматологии через 6 месяцев подтверждена клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Повторно консультирована врачом оториноларингологом, диагноз: Хронический тонзиллит, улучшение. Аденоиды 1 степени – снят. Таким образом,

несмотря на сниженную иммуногенную эффективность вакцинации у ребенка с сЮИА, получающего генно-инженерный биологический препарат канакинумаб в течение 5 лет, имеет место высокая клиническая эффективность в виде уменьшения частоты развития осложненных форм ОРИ (тонзиллиты) с 4 до 0 случаев, общего числа ОРИ с 4 до 2 случаев, необходимости в назначении антибактериальной терапии с 2 до 0 случаев, а также большей приверженности терапии, что значительно уменьшило риск обострения основного заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пневмококковая вакцинация существенно снижает частоту инвазивных пневмококковых болезней [60].Обобщая результаты международных исследований и рекомендаций, можно с уверенностью сделать вывод о положительном эффекте вакцинации против пневмококка у больных сЮИА [60]. Однако сомнения врачей в безопасности вакцинации пациентов с аутоиммунными заболеваниями, равно как и других больных с иммунодефицитом или получающих иммунодепрессанты, а также отсутствие четкого алгоритма действия в подобных ситуациях приводят к тому, что медицинские работники часто отказываются от вакцинации «сложных» пациентов [10].

Результаты проведенного нами исследования согласуются с результатами исследования VISARA, в котором было показано, что ППВ23 индуцировала иммунный ответ у пациентов с ревматоидным артритом, получавших тоцилизумаб в комбинации с метотрексатом, в той же мере, что и у пациентов на монотерапии метотрексатом [51]. В нашем исследовании ПКВ13 у больных сЮИА в фазе активного заболевания в условиях лечения моноклональными антителами к рецептору IL-6 (тоцилизумаб) и IL-1β (канакинумаб) иммунологически была столь же эффективна, как и у «наивных» по ГИБП пациентов (38 % из которых получали метотрексат). С другой стороны, это противоречит данным о негативном влиянии ГИБП на иммуногенность ПКВ7 и ППВ23 при их применении у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [29, 35, 83]. В связи с этим были высказаны предположения о целесообразности ревакцинации каждые 3 года, тогда как в инструкции по применению вакцины фигурирует 5-летний интервал [29]. Существуют также рекомендации CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США) и ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Европа) для детей, пожилых и пациентов высокого риска развития пневмококковой инфекции, включающие поэтапную пневмококковую вакцинацию: усиление ПКВ13 с помощью ППВ23 при введении последней с интервалом не менее 8 нед. между двумя

вакцинациями. Исследования в общей популяции [61, 97] и с участием пациентов с вирусом иммунодефицита человека [69] показали, что комбинированная вакцинация усиливает иммунный ответ. Похожий результат был продемонстрирован в рандомизированном контролируемом исследовании с участием пациентов с ревматоидным артритом [62]. Было установлено, что комбинированная вакцинация (первичная вакцинация ПКВ13 с введением через 16–24 нед. ППВ23) позволяет добиться достаточного иммунного ответа через 4 нед. почти у 90 % пациентов, получавших синтетические и биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты. Вместе с тем отмечен недостаточный иммунный ответ у пациентов, получавших ритуксимаб [62]. Долгосрочные исследования персистенции гуморального ответа и иммунологической памяти у больных с ревматическими заболеваниями после пневмококковой вакцинации не проводились. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости дальнейших исследований влияния режимов биологической терапии и различных схем вакцинации (до/после назначения ГИБП) на иммуногенность ПКВ13 у детей с ювенильным артритом.

Профилактика инфекций имеет решающее значение в ведении пациентов с сЮИА [109, 115]. Тем не менее, повсеместно отмечается неоптимальный уровень охвата вакцинацией против пневмококка детей с ревматическими заболеваниями, что во многом связано с обеспокоенностью по поводу ее безопасности [4].

Безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23) была подтверждена у больных с ревматоидным артритом [51, 55, 83], системной красной волчанкой [58, 59], системными васкулитами [20]. По результатам проведенного нами исследования, у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) после иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13) нежелательные реакции (преимущественно местные) развились у трети больных, что сопоставимо с данным исследования у детей с ювенильным артритом без системных проявлений, при котором описано развитие нежелательных реакций в 20–28 % случаев (также преимущественно местных) [8].

Влияние ПКВ13 на лабораторные показатели активности болезни у больных сЮИА на фоне биологической терапии ранее не исследовали.

По результатам проведенного нами исследования, вакцинация против пневмококковой инфекции больных сЮИА не приводит к статистически значимому повышению концентрации биомаркеров активности сЮИА (в т. ч. субклинической) – вчСРБ и кальпротектина и не зависит от применения ГИБП на момент вакцинации. В то же время новые случаи превышения концентрации кальпротектина верхней границы референсного интервала (> 2,9 мкг/мл) обнаружено у 8/53 (15 %) и 5/25 (20 %) больных сЮИА в фазе ремиссии и активной болезни, соответственно, Хотя в исследовании 125 детей с сЮИА без системных проявлений на монотерапии метотрексатом или в сочетании с ингибитором ФНО-α этанерцептом не было отмечено увеличения концентрации белка S100 и вчСРБ через 4 нед. после вакцинации[8].

Клинические признаки обострения сЮИА в течение 4 нед. после вакцинации ПКВ13 были отмечены нами у 4 % больных сЮИА в стадии ремиссии (у одного больного зафиксировано появление системных проявлений болезни – лихорадки и гепатоспленомегалии, у второго – обострение суставного синдрома). U. A. Walker и соавт. в 2016 г. сообщили, что пневмококковые вакцины могут вызывать тяжелые местные и системные воспалительные реакции у пациентов с криопирин-ассоциированными синдромами (CAPS) и, возможно, у пациентов с другими аутовоспалительными заболеваниями [26]. В исследование было включено 7 взрослых пациентов: в течение нескольких часов после вакцинации у всех пациентов развились тяжелые местные реакции в месте инъекции. Два пациента были госпитализированы из-за обострения основного заболевания. Все симптомы исчезли самостоятельно в течение 3–17 сут. Сведений о влиянии вакцинации на лабораторные показатели активности заболевания у пациентов с CAPS не опубликованы. Единственный в нашем исследовании случай обострения основного заболевания с САМ при вакцинации ПКВ13 произошел на фоне инфекции (пансинусита), которая, как известно, является триггером повышения активности заболевания [100]. В этой связи, невозможно точно

сказать, что же явилось причиной обострения – вакцинация или инфекция. По этой причине, для снижения рисков обострения сЮИА можно рекомендовать проводить перед иммунизацией тщательный поиск очагов хронической инфекции (осмотр врача оториноларинголога, компьютерная томография придаточных пазух носа и легких) и их санацию.

В нашем исследовании выявлено, что через 4 нед. после вакцинации повышение уровня СРБ, ферритина, СОЭ, лейкоцитов, тромбоцитов и/или снижение уровня гемоглобина выше (для гемоглобина – ниже) верхней (для гемоглобина – нижней) границы референсного интервала отмечено у каждого третьего больного. Однако эти изменения были незначительными для регистрации повышения активности заболевания и, учитывая отсутствие при этом клинических признаков обострения заболевания, невозможно установить точную взаимосвязь этих изменений с вакцинацией. Причинами этих нарушений могли быть также неточность и относительно низкая специфичность лабораторных тестов, либо присоединение инфекции. Влияние вакцинации против пневмококка на лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА ранее не изучались. Имеются лишь ограниченные сведения о влиянии на лабораторные показатели активности заболевания (уровень СРБ и СОЭ) иммунизации против Herpes zoster [48]. Сообщалось, что у пациентов с ревматоидным артритом (n = 41) через 12 нед. после введения живой аттенуированной вакцины концентрации СРБ и уровень СОЭ не изменились. К этому времени у 88 % пациентов сохранялась ремиссия, у 7 % активность болезни была низкой ($2{,}6 \leq DAS28 \leq 3{,}2$), у 5 % зафиксирована умеренная активность заболевания ($3{,}2 < DAS28 \leq 5{,}1$). У 6 (15 %) больных с ревматоидным артритом в период между 6 и 12 нед. после вакцинации отмечено обострение артрита ($\Delta DAS28 > 1{,}1$), в 4 случаях был преходящий артрит, который купировался самопроизвольно или после назначения глюкокортикостероидов в низкой дозе; у 2 пациентов потребовалось провести терапию ингибитором ФНО-α.

Таким образом, результаты нашего исследования, свидетельствующие о том, что вакцинация детей с сЮИА ПКВ13 в условиях лечения моноклональными

антителами к рецептору IL-6 (тоцилизумаб) и IL-1β (канакинумаб) сопровождается достижением минимального защитного и/или двукратного повышения титра антител у большинства пациентов, не противоречат результатам проведенных международных исследований и доказывают ее иммуногенную эффективность. Данные, полученные нами в отношении переносимости пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у детей с сЮИА, не противоречат известным исследованиям по вакцинации детей и взрослых с аутоиммунными заболеваниями пневмококковыми вакцинами. В связи с тем, что в результате нашего исследования было обнаружено, что вакцинация против пневмококковой инфекции больных сЮИА приводит к повышению концентрации высокочувствительных лабораторных маркеров активности сЮИА: новые случаи повышения концентрации вчСРБ 4 %, кальпротектина у 20 % больных, а в мировой практике исследований для сравнительного анализа этих показателей не проводилось, требуются дополнительные исследования для того, чтобы сделать окончательный вывод о влиянии вакцинации ПКВ13 на течение сЮИА.

ВЫВОДЫ

1. Иммунизация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной эффективна и безопасна у пациентов с системным ювенильным идиоптическим артритом. Об этом свидетельствует ее высокая иммуногенность, значимое снижение частоты инфекционных осложнений с поражением респираторного тракта и ЛОР органов, частоты назначения и длительности применения антибиотиков в условиях лечения генно-инженерными биологическими препаратами, повышение приверженности противоревматической терапии, отсутствие обострения основного заболевания и хорошая переносимость вакцины у 96 пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

2. Неблагоприятный преморбидный фон, выявленный у всех пациентов с

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

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

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

5. Иммунизация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной обладала высокой клинической эффективностью и обеспечила значимое повышение приверженности лечению у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. О чем

свидетельствует уменьшение частоты отмены тоцилизумаба/канакинумаба за счет снижения частоты острых респираторных инфекций (ОРИ), в том числе осложненных, частоты назначения антибиотиков и длительности их применения в условиях лечения генно-инженерными биологическими препаратами.

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработан алгоритм профилактики пневмококковой инфекции у детей с сЮИА (рис. 14):



Рисунок 14. Алгоритм профилактики пневмококковой инфекции пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у пациентов с сЮИА

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

1.1. Перед вакцинацией ПКВ13 детям с сЮИА рекомендовано:

1.1.1. проведение клинического и биохимического анализов крови с определением лабораторных маркеров воспаления (СОЭ, лейкоциты,

тромбоциты, гемоглобин, СРБ, прокальцитонин, ферритин);

1.1.3. осмотр врача-оториноларинголога;

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

1.1.5. определение сывороточной концентрации анти-SPP IgG;

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

1.3. После вакцинации ПКВ13 рекомендовано:

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

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

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

2.1. Перед вакцинацией ПКВ13 рекомендовано:

2.1.1. проведение лабораторно-инструментального обследования согласно клиническим рекомендациям;

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

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

2.1.4. определение сывороточного уровня анти-SPP IgG.

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

3. После вакцинации ПКВ13 рекомендовано:

3.1. определение сывороточного уровня анти-SPP IgG у всех пациентов

через 4 недели.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

вчСРБ	–	количественное определение СРБ высокочувствительным методом в сыворотке крови
ГИБП	–	генно-инженерные биологические препараты
ИЛ	–	интерлейкин
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КТ	–	компьютерная томография
МТ	–	метотрексат
ОРИ	–	острое респираторное заболевание
ПКВ13	–	пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина
ПКВ7	–	7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
ПКТ	–	прокальцитонин
ППВ23	–	вакцина пневмококковая поливалентная полисахаридная
РБ	–	ревматические болезни
РФ	–	Российская Федерация
САМ	–	синдром активации макрофагов
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
СРБ	–	С-реактивный белок
сЮИА	–	системный ювенильный идиопатический артрит
ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России	–	Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ILAR	–	International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)
EULAR	–	European League Against Rheumatism (Европейская лига против ревматизма)

СПИСОКЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Е. И. Принципы патогенетической терапии системных форм ювенильного ревматоидного артрита / Е. И. Алексеева, И. Е. Шахбазян. – Москва, 2002. – 127 с.

2. Алексеева, Е. И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение / Е. И. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – № 14 (1). – С. 78–94. DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1266.

3. Атлас по детской ревматологии / под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. – Москва : ПедиатрЪ; 2009. – 248 с.

4. Баранов, А. А. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, В. К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7. – № 2. – С. 6–24.

5. Белов, Б. С. Вакцинация в ревматологии: эволюция взглядов на проблему / Б. С. Белов, М. С. Наумцева, Г. М. Тарасова // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 142–147. DOI:10.21518/2079-701X-2017-5-142-147.

6. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Брико [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 200–211. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1899.

7. Гатторно, М. Аутовоспалительные заболевания у детей / М. Гатторно // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 55–64. DOI: 10.15690/vsp.v13i2.973.

8. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования / Е. И. Алексеева, Т. М. Дворяковская, Р. В. Денисова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 493–501. DOI: 10.15690/vsp.v16i6.1822.

9. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2016 году. Стат. справочник. – Москва, 2017. – 254 с.

10. Никитюк, Н. Ф. Организация иммунопрофилактики лиц с нарушениями в состоянии здоровья / Н. Ф. Никитюк, В. А. Глущенко, И. В. Панин // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2016. – Т. 16. – № 1. – С. 35–42. DOI: 10.30895/2221-996X-2016-16-1-35-42.

11. Новиков, А. А. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита / А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (1). – С. 72–78. DOI:10.14412/1995-4484-2014-72-78.

12. Российская Федерация. Приказы. Министерства здравоохранения Российской Федерации. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: текст с изм. и доп. вступ. в силу с 27.05.2017 : [утвержден Министром здравоохранения Российской Федерации 21 марта 2014 г. № 125н]. – Москва, 2017. – Доступ по: http://base.garant.ru/191961/.

13. Симонова, Е. Ю. Характеристика внутрибольничного регистра детей с асплением, проживающих в Ростовской области, и анализ охвата их вакцинацией против пневмококковой инфекции / Е. Ю. Симонова, Е. В. Полевиченко // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина». – 2010. – № 4. – С. 456–458.

14. Таточенко, В. К. Иммунопрофилактика-2018: справочник / В. К. Таточенко, Н. А. Озерецковский. – 13-е изд., расш. – Москва: Педиатръ, 2018. – 272 с.

15. Факторы, влияющие на охват вакцинацией против пневмококковой инфекции детей первого года жизни на начальных этапах вакцинации / Н. Н. Филатов, М. П. Костинов, Т. Н. Елагина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 78–83. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-3-78-83.

16. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой

инфекции в России / Н. И. Брико, Н. Н. Цапкова, В. А. Сухова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 16–21. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-16-21.

17. Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации. – Москва: Союз педиатров России, 2016. – 84 с. – URL: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/58. (дата обращения 12.02.2019). – Текст: электронный.

18. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host / L. G. Rubin, M. J. Levin, P. Ljungman [et al.] // Clin Infect Dis. – 2014. – Vol. 58 (3). – P. 309–318. DOI: 10.1093/cid/cit816.

19. A large twocentre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK / S. Subesinghe, A. I. Rutherford, F. Ibrahim [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2016. – Vol. 17. – P. 322. DOI: 10.1186/s12891-016-1187-4.

20. A literature review on the patients with autoimmune diseases following vaccination against infections / Y. Liang, F. Y. Meng, H. F. Pan, D. Q. Ye // Hum Vaccin Immunother. – 2015. – Vol. 11 (9). – P. 2274–2280. DOI: 10.1080/21645515.2015.1009337.

21. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features / N. Ruperto, P. Quartier, N. Wulffraat [et al.] // Arthrit Rheumat. – 2012. – Vol. 64. – P. 557–567. DOI: 10.1002/art.33342.

22. Analysis of changes in acute-phase plasma proteins in an acute inflammatory response and in rheumatoid arthritis using two-dimensional gel electrophoresis / N. S. Doherty, B. H. Littman, K. Reilly [et al.] // Electrophoresis. – 1998. – Vol. 19 (2). – P. 355–363. DOI: 10.1002/elps.1150190234.

23. Antibody and plasmablast response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in chronic lymphocytic leukemia patients – preliminary report / M. Pasiarski, J. Rolinski, E. Grywalska [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. e114966. DOI: 10.1371/journal.pone.0114966.

24. Autoimmunity as a predisposition for infectious diseases / M. S. Maddur, J. Vani, S. Lacroix-Desmazes [et al.] // PLoS Pathog. – 2010. – Vol. 6 (11). – P. e1001077. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001077.

25. Bracaglia, C. Macrophage activation syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome / C. Bracaglia, G. Prencipe, F. De Benedetti // Pediatr Rheumatol Online J. – 2017. – Vol. 15 (1). – P. 5. DOI: 10.1186/s12969-016-0130-4.

26. Brief Report: Severe Inflammation Following Vaccination Against Streptococcus pneumoniae in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes / U. A. Walker, H. M. Hoffman, R. Williams [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2016. – Vol. 68. – P. 516–520. DOI: 10.1002/art.39482.

27. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates / K. L. O'Brien, L. J. Wolfson, J. P. Watt [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 374 (9693). – P. 893–902. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.

28. Burke, R. A. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs / R. A. Burke, N. D. White. – PSAP, 2014. – URL: https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p14b2_m1ch.pdf. – Текст: электронный.

29. 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. – Vol. 59 (34). – P. 1102–1106.

30. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare / H. Yun, F. Xie, E. Delzell [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2016. – Vol. 68 (1). – P. 56–66. DOI: 10.1002/art.39399.

31. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations / A. Woerner, A. von Scheven-Gête, R. Cimaz, M. Hofer // Expert Rev Clin Immunol. – 2015. – Vol. 11 (5). – P. 575–588. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1032257.

32. 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 / L. Berntson, A. Fasth, B. Andersson-Gare [et al.] // J Rheumatol. – 2001. – Vol. 28 (12). – P. 2737–2743.

33. Davies, H. D. Committee on infectious diseases. Infectious complications with the use of biologic response modifiers in infants and children / H. D. Davies // Pediatrics. – 2016. – Vol. 138 (2). – P. e20161209. DOI: 10.1542/peds.2016-1209.

34. De Keyser, F. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective / F. De Keyser // Curr Rheumatol Rev. – 2011. – Vol. 7 (1). – P. 77–87. DOI: 10.2174/157339711794474620.

35. Effect of methotrexate, antitumor necrosis factor , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / C. Hua, T. Barnetche, B. Combe [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2014. – Vol. 66 (7). – P. 1016–1026. DOI: 10.1002/acr.22246.

36. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials / R. J. Moots, A. Sebba, W. Rigby [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2017. – Vol. 56 (4). – P. 541–549. DOI: 10.1093/rheumatology/kew370.

37. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomised controlled trials / M. J. Fine, M. A. Smith, C. A. Carson [et al.] // Arch Intern Med. – 1994. – Vol. 154. – P. 2666–2677.

38. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). – WHO/UNICEF, 2013. – 16 p.

39. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry / G. Horneff, A. C. Schulz, J. Klotsche [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2017. – Vol. 19 (1). – P. 256. DOI: 10.1186/s13075-017-1462-2.

40. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex (“epidermal differentiation complex”) on human chromosome 1q21 / D. Mischke, B. P. Korge, I. Marenholz [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 1996. – Vol. 106. – P. 989–992.

41. Grevich, S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition / S. Grevich, S. Shenoi // Adolesc Health Med Ther. – 2017. – Vol. 8. – P. 125–135. DOI: 10.2147/AHMT.S109495.

42. Grom, A. A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis / A. A. Grom, M. Passo // J Pediatr. – 1996. – Vol. 129 (5). – P. 630-632. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70140-3.

43. Harris, J. G. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis / J. G. Harris, E. A. Kessler, J. W. Verbsky // Curr Allergy Asthma Rep. – 2013. – Vol. 13 (4). – P. 337–346.

44. Harrison’s manual of medicine. Harrison’s principles of internal medicine / D. L. Kasper, A. S. Fauci, S. L. Hauser [et al.]. – 19th ed. – New York: McGraw Hill Education Medical, 2016. – 3000 p.

45. Health topics: Pneumonia. Available from: [сайт WHO]. – URL: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia.–Текст: электронный.

46. Henrickson, S. E. Unintended immunological consequences of biologic therapy / S. E. Henrickson, M. A. Ruffner, M. Kwan // Curr Allergy Asthma Rep. – 2016. – Vol. 16 (6). – P. 46. DOI: 10.1007/s11882-016-0624-7.

47. Her, M. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease / M. Her, A. Kavanaugh // J Allergy Clin Immunol. – 2016. – Vol. 137 (1). – P. 19–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.023.

48. Herpes Zoster Vaccination in SLE: A Pilot Study of Immunogenicity / J. M. Guthridge, A. Cogman, J. T. Merrill // Journal of Rheumatology. – 2013. – Vol. 40 (11). – P. 1875–1880. DOI: 10.3899/jrheum.13017.

49. Horneff, G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology / G. Horneff // Curr Rheumatol Rep. – 2015. – Vol. 17. – P. 66. DOI: 10.1007/s11926-015-0542-z.

50. Hoy, S. M. Canakinumab: a review of its use in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis/ S. M. Hoy // BioDrugs. – 2015. – Vol. 29. – P. 133. DOI: 10.1007/s40259-015-0123-8.

51. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA) / C. O. Bingham, W. Rizzo, A. Kivitz [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2014. – Vol. 74. – P. 818–822. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204427.

52. ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology) // J Clin Pathol. – 1993. – Vol. 46 (3). – P. 198–203.

53. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis / M. M. Kostik, M. F. Dubko, V. V. Masalova [et al.] // Semin Arthritis Rheum. – 2015. – Vol. 44 (4). – P. 417–422. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004.

54. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review / A. Ogata, Y. Kato, S. Higa, K. Yoshizaki // Mod Rheumatol. – 2019. – Vol. 29 (2). – P. 258–267. DOI: 10.1080/14397595.2018.1546357.

55. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab / T. Tsuru, K. Terao, M. Murakami [et al.] // Mod Rheumatol. – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 511–516. DOI:10.3109/14397595.2013.843743.

56. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy / P. Nived, J. Nagel, T. Saxne [et al.] // Vaccine. – 2017. – Vol. 35, Iss. 29. – DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.044.

57. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV infected individuals naive to pneumococcal vaccination / A. E. Bhorat,

S. A. Madhi, F. Laudat [et al.] // AIDS. – 2015. – Vol. 29. – P. 1345–1354. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000689.

58. Immunogenicity of 23-valent pneumococcal vaccine in children with systemic lupus erythematosus / S. Alyasin, M. Adab, A. Hosseinpour [et al.] // Iran J Immunol. – 2016. – Vol. 13. – P. 204–219. DOI:IJIv13i3A6.

59. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment / R. Rezende, F. M. Ribeiro, E. M. N. Albuquerque [et al.] // Lupus. – 2016. – Vol. 25. – P. 1254–1259. DOI: 10.1177/0961203316636472.

60. Improving Pneumococcal Vaccination Rate in the Pediatric Rheumatology Clinic / J. G. Harris, K. I. Maletta, B. Ren, J. C. Olson // Pediatrics. – 2015. – Vol. 136 (3). – P. e681–686. DOI: 10.1542/peds.2014-2512.

61. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older / L. A. Jackson, A. Gurtman, M. van Cleeff [et al.] // Vaccine. – 2013. – Vol. 31 (35). – P. 3594–3602. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.04.084.

62. Initial serological response after prime-boost pneumococcal vaccination in rheumatoid arthritis patients: results of a randomized controlled trial / M. T. T. Nguyen, H. Lindegaard, O. Hendricks [et al.] // J Rheumatol. – 2017. – Vol. 44 (12). – P. 1794–1803. DOI: 10.3899/ jrheum.161407.

63. Jones, G. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis / G. Jones, E. Panova // Ther Adv Musculoskelet Dis. – 2018. – Vol. 10 (10). – P. 195–199. DOI: 10.1177/1759720X18798462.

64. Juvenile Idiopathic Arthritis / K. Barut, A. Adrovic, S. Şahin, Ö. Kasapçopur // Balkan Med J. – 2017. – Vol. 34 (2). – P. 90–101. DOI: 10.4274/balkanmedj.2017.0111.

65. Keenan, R. T. 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 / R. T. Keenan,

C. J. Swearingen, Y. Yazici // Clin Exp Rheumatol. – 2008. – Vol. 26 (5). – P. 814–819. PMID: 19032813.

66. Keyser, F. D. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective / F. D. Keyser // Curr Rheumatol Rev. – 2011. – Vol. 7 (1). – P. 77–87. DOI: 10.2174/157339711794474620.

67. Kumar, S. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Management / S. Kumar // Indian J Pediatr. – 2016. – Vol. 83 (4). – P. 322–327. DOI: 10.1007/s12098-016-2060-z.

68. Kushner, I. A unifying biologic explanation for “high-sensitivity” C-reactive protein and “lowgrade” inflammation / I. Kushner, D. Samols, M. Magrey // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2010. – Vol. 62 (4). – P. 442–446. DOI: 10.1002/acr.20052.

69. Lesprit, P. Immunological efficacy of a prime boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults / P. Lesprit, G. Pedrono, J-M. Molina // AIDS. – 2007. – Vol. 21 (18). – P. 2425–2434. DOI: 10.1097/QAD. 0b013e3282887e91.

70. Machado, S. H. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis / S. H. Machado, R. M. Xavier // Expert Opin Drug Saf. – 2017. – Vol. 16 (4). – P. 493–500. DOI: 10.1080/14740338.2017.1303479.

71. Measuring impact of streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae type b conjugate vaccination : [сайт WHO] / WHO, 2017. – URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. – Текст: электронный.

72. Mechanisms of activation of tissue procollagenase by matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) / K. Suzuki, J. J. Enghild, T. Morodomi [et al.] // Biochemistry. – 1990. – Vol. 29 (44). – P. 10261–10270. DOI: http:// dx.doi.org/10.1021/bi00496a016.

73. Meroni, P. L. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying antirheumatic drugs / P. L. Meroni, D. Zavaglia, C. Girmenia // Clin Exp Rheumatol. – 2018. – Vol. 36 (2). – P. 317–328.

74. Methotrexate reduces vaccine specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after

vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine / M. C. Kapetanovic, J. Nagel, I. Nordstrom [et al.] // Vaccine. – 2017. – Vol. 35 (6). – P. 903–908. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.12.068.

75. Nagel, J. Pneumococcal vaccination in inflammatory rheumatic disease. Antibody response and protection against infections / J. Nagel. – Lund: Lund University, Faculty of Medicine, 2018. – 83 p.

76. Nishimoto, N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions / N. Nishimoto, K. Ito, N. Takagi // Modern Rheumatol. – 2010. – Vol. 20 (3). – P. 222–232. DOI: 10.1007/s10165-010-0279-5.

77. Outcome of children with systemic rheumatic diseases admitted to pediatric intensive care unit: An experience of a tertiary hospital / SM Al-Mayouf, R Fallatah, M Al-Twajery [et al.] // Int J Pediatr Adolesc Med. – 2019. – Vol. 6 (4). – P. 142–145. DOI: 10.1016/j.ijpam.2019.07.003.

78. 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 / J. Gerss, J. Roth, D. Holzinger [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71 (12). – P. 1991–1997. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201329.

79. Pardeo, M. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies / M. Pardeo, C. Bracaglia, F. De Benedetti // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2017. – Vol. 31 (4). – P. 505–516. DOI: 10.1016/j.berh.2018.02.002.

80. Pinheiro, F. A. A study of multiple causes of death in rheumatoid arthritis / F. A. Pinheiro, D. C. Souza, E. I. Sato // J Rheumatol. – 2015. – Vol. 42 (12). – P. 2221–2228. DOI: 10.3899/jrheum.150166.

81. Pneumococcal disease – global pneumooccal disease and vaccine : [сайт CDC]. – URL: https://www.cdc.gov/pneumococcal/global.html.–Текст :электоронный.

82. Pneumococcal disease. Surveillance and reporting: [сайт CDC]. – URL: https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html. – Текст: электоронный.

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

84. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway / A. Steens, M. A. Bergsaker, I. S. Aaberge [et al.] // Vaccine. – 2013. – Vol. 31 (52). – P. 6232–6238. DOI: 10.1016/j.vaccine. 2013.10.032.

85. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines / W. Hueber, B. H. Tomooka, X. Zhao [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2007. – Vol. 66 (6). – P. 712–719. DOI: 10.1136/ard.2006.054924.

86. Ravelli, A. Chapter 4 Macrophage Activation Syndrome / ed. A. Ravelli, A. Martini // Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. – 2007. – Vol. 6. DOI:10.1016/S1571-5078(07)06008-4.

87. Ravelli, A. Juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli, A. Martini // Lancet. – 2007. – Vol. 369 (9563). – P. 767–778. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.

88. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French registry REGATE / J. Morel, A. Constantin, G. Baron [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2017. – Vol. 56 (10). – P. 1746–1754. DOI: 10.1093/rheumatology/kex238.

89. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and metaanalysis of randomized controlled trials / L. Campbell, C. Chen, S. S. Bhagat [et al.]. – Rheumatology (Oxford). – 2011. – Vol. 50 (3). – P. 552–562. DOI:10.1093/rheumatology/keq343.

90. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / J. A. Singh, C. Cameron,

S. Noorbaloochi [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 386 (9990). – P. 258–265. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9.

91. Ross, E. Juvenile Idiopathic Arthritis / E. Ross, R. M. L. Petty, R. Lucy Wedderburn // Textbook of Pediatric Rheumatology / ed. R. E. Petty, R. M. Laxer, C. B. Lindsley, L. R. Wedderburn. – Saunders Company, 2016. – P. 188–284.

92. Roszkiewicz, J. Tocilizumab in the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis – singlecentre experience / J. Roszkiewicz, K. Orczyk, E. Smolewska // Reumatologia. – 2018. – Vol. 56 (5). – P. 279–284. DOI: 10.5114 / reum.2018.79497.

93. Rakoczi, E. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases / E. Rakoczi, Z. Szekanecz // RMD Open. – 2017. – Vol. 3 (2). – P. e000484. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000484.

94. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study / V. K. Jaeger, H. M. Hoffman, T. van der Poll [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2017. – Vol. 56 (9). – P. 1484–1491. DOI: 10.1093/rheumatology/kex185.

95. Schrag, S. J. World Health Organization. Communicable diseases cluster. Resistant pneumococcal infections: the burden of disease and challenges in monitoring and controlling antimicrobial resistance / S. J. Schrag, B. Beall, S. Dowell. – Текст :электронный // WHO, 2001. – URL: http://www.who.int/iris/handle/10665/66846.

96. Schulert, G. S. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies / G. S. Schulert, A. A. Grom // Annu Rev Med. – 2015. – Vol. 66. – P. 145–159. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-012806.

97. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults 60–64 years of age / R. N. Greenberg, A. Gurtman, R. W. Frenck [et al.] // Vaccine. – 2014. – Vol. 32 (20). – P. 2364–2374. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.002.

98. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes / H. Mangge, H. Kenzian,

S. Gallistl [et al.] // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 211–220. DOI: 10.1002/art.1780380209.

99. 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 / N. E. Aikawa, I. L. França, A. C. Ribeiro [et al.] // Vaccine. – 2015. – № 33 (5). – P. 604–609. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.12.030.

100. Sustained moderate-to-high disease activity and higher Charlson score are predictors of incidental serious infection events in RA patients treated with conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a cohort study in the treat-to-target era / G. Galicia-Hernández, F. Parra-Salcedo, P. Ugarte-Martínez [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2016. – Vol. 34. – P. 261–269.

101. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine / T. Pilishvili, C. Lexau, M. M. Farley [et al.] // J Infect Dis. – 2010. – Vol. 201 (1). – P. 32–41. DOI: 10.1086/648593.

102. Textbook of pediatric rheumatology / J. T. Cassidy, R. E. Petty, R. Laxer, C. Lindsley. – 6th Ed. – Elsevier Science, 2010. – 800 p.

103. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage / P. Ciruela, C. Izquierdo, S. Broner [et al.] // Vaccine. – 2018. – Vol. 36 (50). – P. 7744–7752. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.05.026.

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

105. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients / J. Nagel, P. Geborek, T. Saxne [et al.] // Scand J Rheumatol. – 2015. – Vol. 44 (4). – P. 71–279. DOI: 10.3109/03009742.2014.984754.

106. The safety of live-attenuated vaccines in patients using IL-1 or IL-6 blockade: an international survey / J. Jeyaratnam, N. M. Ter Haar, H. J. Lachmann [et al.] // Pediatr Rheumatol Online J. – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 19. DOI: 10.1186/s12969-018-0235-z.

107. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey / L. Rossi-Semerano, B. Fautrel, D. Wendling [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2015. – Vol. 10. – P. 19. DOI:10.1186/s13023-015-0228-7.

108. Toplak, N. The role of IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis: current status and future perspectives / N. Toplak, S. Blazina, T. Avcin // Drug Des Devel Ther. – 2018. – Vol. 12. – P. 1633–1643. DOI: 10.2147/DDDT. S114532.

109. Transitional care for rheumatic conditions in Europe: current clinical practice and available resources / D. Clemente, L. Leon, H. Foster [et al.] // Pediatr Rheumatol Online J. – 2017. – Vol. 15. – P. 49. DOI: 10.1186/s12969-017-0179-8.

110. Treating juvenile idiopathic arthritis according to JADAS-based targets / A. Consolaro, S. Calandra, C. Robbiano, A. Ravelli // Ann Paediatr Rheumatol. – 2014. – Vol. 3 (1). – P. 4–10. DOI: 10.5455/apr.031720141940.

111. Uhlig, T. Test-retest reliability of disease activity coreset measures and indices in rheumatoid arthritis / T. Uhlig, T. K. Kvien, T. Pincus // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol. 68 (6). – P. 972–975. DOI: 10.1136/ard.2008.097345.

112. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome / H. J. Lachmann, I. Kone-Paut, J. B. Kuemmerle-Deschner [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2416–2425. DOI: 10.1056/NEJMoa0810787.

113. Vastert, S. J. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy / S. J. Vastert, W. Kuis, A. A. Grom // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2009. – Vol. 23 (5). – P. 655–664. DOI: 10.1016/j.berh.2009.08.003.

114. Ventola, C. L. Immunization in the United States: recommendations, barriers, and measures to improve compliance: part 1: childhood vaccinations / C. L. Ventola // PubFacts. – 2016. – Vol. 41 (7). – P. 426–436.

115. Yokota, S. Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis / S. Yokota, T. Tanaka, T. Kishimoto // Ther Adv

Musculoskelet Dis. – 2012. – Vol. 4 (6). – P. 387–397. DOI: 10.1177/1759720X12455960.

116. Yui, S. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity / S. Yui, Y. Nakatani, M. Mikami // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2003. – Vol. 26 (6). – P. 753–760.