

# ВОПРОСЫ ВАКЦИНАЦИИ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

© Коллектив авторов, 2014

А.А. Тарасова<sup>1</sup>, М.П. Костинов<sup>2</sup>, Т.И. Коровкина<sup>1</sup>, Е.Ф. Лукушкина<sup>3</sup>, А.Д. Шмит'ко<sup>2</sup>

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>1</sup>ГБУ Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница», г. Нижний Новгород; <sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, РФ

Tarasova A.A.<sup>1</sup>, Kostinov M.P.<sup>2</sup>, Korovkina T.I.<sup>1</sup>, Lukushkina E.F.<sup>3</sup>, Shmit'ko A.D.<sup>2</sup>

## IMMUNOLOGICAL EFFICACY AND SAFETY OF VACCINATION AGAINST PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES

<sup>1</sup>Regional Children Hospital, Nizhny Novgorod; <sup>2</sup>I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; <sup>3</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russia

Цель исследования – изучить иммунологическую эффективность и безопасность вакцинации у детей с ревматическими заболеваниями (РЗ). Против пневмококковой инфекции полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо 23» (Санофи Пастер, Франция) вакцинированы 23 пациента с различными РЗ: ювенильным идиопатическим артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, синдромом Кавасаки в периоде неактивной болезни не менее 1 месяца (1-я группа). Группу сравнения составили 19 детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей (2-я группа). Перед вакцинацией, через 30–45 дней и 12 месяцев после прививки проводили определение IgG к 3, 6В, 9N, 23F серотипам пневмококка, а также к смеси 23 полисахаридов (ПС) и к ПС клеточной стенки *S. pneumoniae* методом ИФА. В поствакцинальном периоде у привитых детей с РЗ отмечались местные реакции у 34,8 и у 15,3% детей группы сравнения, общие реакции – соответственно у 8,7 и 10,5% детей. Обострения РЗ не отмечено ни у одного привитого ребенка в поствакцинальном периоде. Через 1,5 месяца и 1 год условно защитные титры антител ( $\geq 40$  у.е./мл) к смеси ПС *S. pneumoniae* имели 73,9 и 52,2% детей с РЗ, а также 89,5 и 57,9% пациентов 2-й группы. Исследование серотипов 3,6В, 9N, 23F *S. pneumoniae* в динамике показало нарастание значений только 3 серотипа у больных РЗ в ранние сроки, тогда как у пациентов группы сравнения – в течение года. Вакцинация против пневмококковой инфекции больных РЗ сопровождается синтезом антител и не вызывает ухудшения течения заболевания.

**Ключевые слова:** пневмококковая вакцина, ревматические заболевания, поствакцинальные реакции, антитела, дети.

The purpose of the research was to study the immunological efficacy and safety of vaccination in children with rheumatic diseases (RD). Group 1 consisted of 23 patients with various RD (juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerodermia, Kawasaki syndrome in the inactive period of the disease for at least 1 month), who were vaccinated by the polysaccharide

### Контактная информация:

Тарасова Алла Анатольевна – д.м.н., врач аллерголог–иммунолог ГБУЗ НО «НОДКБ»  
Адрес: Россия, 603136 г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211  
Тел.: (831) 467-14-20, E-mail: taras.al@mail.ru  
Статья поступила 25.07.14,  
принята к печати 24.09.14.

### Contact information:

Tarasova Alla Anatolyevna – Ph.D., Physician Allergist-Immunologist with Nizhny Novgorod Regional Children Hospital  
Address: Russia 603136 Nizhny Novgorod, Vaneyeva street, 211  
Tel.: (831) 467-14-20, E-mail: taras.al@mail.ru  
Received on Jul. 25, 2014;  
submitted for publication on Sept. 24, 2014

pneumococcal vaccine «Pneumo 23» (Sanofi Pasteur, France). Group 2 (control group) included 19 children with recurrent respiratory tract infections. The blood level of IgG for pneumococcus serotypes 3, 6B, 9N, 23F, 23, for a mixture of polysaccharides (PS) and the PS *S. pneumoniae* were assessed by ELISA before vaccination, in 30–45 days and in 12 months after vaccination. The post-vaccine local reactions were described in 34,8% children with RD and in 15,3% children of the comparison group, common reactions – in 8,7 and 10,5% cases respectively. There were no exacerbations of RD in any of immunized children following vaccination. After 1,5 months and 1 year the protective antibody titers ( $\geq 40$  c.u./ml) for a mixture of *S. pneumoniae* PS were 73,9 and 52,2% in children with RD, 89,5 and 57,9% in control group respectively. The assessment of *S. pneumoniae* serotypes 3, 6V, 9N, 23F levels in dynamics showed the early increased values of serotype 3 only in patients with RD, while it stayed increased throughout the year with in the comparison group. Thus, pneumococcal vaccination in patients with RD leads to the synthesis of antibodies without the aggravation of the disease.

**Key words:** pneumococcal vaccine, rheumatic diseases, post-vaccine reactions, antibodies, children.

Риск развития инфекций, в т.ч. и респираторного тракта, у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и другими ревматическими заболеваниями (РЗ) в 2 раза выше, чем в популяции [1]. Причиной этого являются не только иммунологические нарушения, присущие РЗ. Постмаркетинговые исследования в различных странах показывают, что препараты, применяющиеся для лечения РЗ, также повышают риск развития инфекционных заболеваний. Так, при применении метотрексата (МТ) и других иммуносупрессивных препаратов возможно не только развитие гепатотоксичности, нейтропении или лимфопении, но и пневмоний, особенно в первый год от начала применения. Ингибиторы фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF) повышают риск развития бактериальных инфекций, грибковых и оппортунистических, абатацепт – легочных инфекций [2].

Предполагается, что бактериальные липополисахариды функционируют как поликлональные активаторы В-клеток, включая аутореактивные В-клетки. Видимо поэтому острые респираторные инфекции (ОРИ) выступают в качестве фактора, провоцирующего обострение РЗ в 39,5–47,6% случаев [3].

Особенно большой проблемой для данной категории пациентов являются гриппозная и пневмококковая инфекции. В ретроспективном исследовании с 1963 по 2008 гг. по данным статистических отчетов был выявлен относительный риск инвазивной пневмококковой инфекции у пациентов, не имеющих первичных иммунодефицитов. Для РА относительный риск составил 2,47 (2,41–2,52), для системной красной волчанки (СКВ) – 5 (4,5–5,4) [4].

*Streptococcus pneumoniae* в настоящее время является одним из наиболее частых причин пневмоний. У больных ювенильным РА (ЮРА) пневмонии диагностируются в 5 раз чаще, чем в общей популяции [1]. В 30–50% случаев пневмонии развиваются у пациентов с суставно-висцеральными формами РА [5].

Эффективность вакцинации против различных инфекций у пациентов с аутоиммунными заболеваниями изучается с 1947 г. Показана безопасность вакцинации у пациентов с сахарным диабетом, СКВ, РА, рассеянным склерозом,

миастенией. Различные систематические обзоры по вакцинации пациентов с РЗ против инфекционных болезней резюмируют, что большинство вакцин эффективны, даже когда пациенты получают иммуносупрессивные препараты [6, 7]. Показано, что вакцинация способна вызывать у данной категории пациентов выработку защитных титров специфических антител (АТ), но иммунный ответ может быть ниже, чем в контроле. Так, применение иммуносупрессивных препаратов, в т.ч. и новых, таких как ритуксимаб и абатацепт, уменьшает иммунный ответ на пневмококковую вакцину [8]. Поэтому когда возможно, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции должна проводиться до начала иммуносупрессивной терапии [2].

Подавляющее большинство публикаций посвящено изучению иммунологического эффекта вакцинации против пневмококковой инфекции у взрослых пациентов, которое, как правило, ограничивается исследованием АТ через 1–1,5 месяца после вакцинации к 2–3 серотипам *S. pneumoniae*.

Целью данной работы явилась оценка иммунологической эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с РЗ.

#### Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 42 ребенка с медианой возраста  $11,1 \pm 0,72$  лет, привитые против пневмококковой инфекции. Из них 23 имели РЗ (основная группа) и 19 – рецидивирующие инфекции дыхательных путей (группа сравнения). Все дети получили однократно внутримышечно в область дельтовидной мышцы полисахаридную пневмококковую вакцину Пневмо 23 (Санофи Пастер, Франция), содержащую по 25 мг каждого из 23 капсульных типов полисахаридов (ПС). Вакцинацию проводили в осенне-зимний период в условиях Нижегородской областной детской клинической больницы (главный врач О.Ю. Кадников) в кабинете иммунопрофилактики Консультативно-диагностического центра (главный врач Н.Ф. Стриженок) с согласия пациентов и родителей.

В основную группу методом случайной выборки вошли 15 (65,2%) детей с ювенильным

идиопатическим артритом (ЮИА), отвечающих по клинико-лабораторной картине критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (League of Associations for Rheumatology, ILAR, Durban, 1997, 2001), из которых у 5 было выявлено поражение одного сустава, у 9 – полиартрит и у одного ребенка – системный вариант ЮИА. Ревматоидный фактор (РФ) в сыворотке крови на момент вакцинации был положительным у одного (4,3%) пациента из числа детей с ЮИА. У остальных детей РФ ранее определялся в дебюте заболевания либо в крови, либо в синовиальной жидкости. Также в основную группу вошли 8 (34,8%) детей с диффузными заболеваниями соединительной ткани, в т.ч. 2 ребенка с СКВ, 2 – с недифференцированным заболеванием соединительной ткани, а также дети с синдромом Кавасаки (1), смешанным заболеванием соединительной ткани (1), аортоартериитом (1), системной склеродермией (1). У пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани антинуклеарный фактор не определяли, у 2 детей были повышены уровни IgG к нативной ДНК до 2,3–2,5 (при норме до 1,5) и IgM к нативной ДНК до 3,3–3,9 (при норме до 1,5), у одной девочки определены АТ к коллагену в титре 1:320 (при норме менее 1:80).

Длительность заболевания в основной группе варьировала от 8 до 118 месяцев и составила в среднем  $51,1 \pm 6,4$  месяца. Осложнения иммуносупрессивной терапии (катаракта, остеопороз, компрессионный перелом позвоночника, синдром Иценко–Кушинга) были выявлены у 5 (21,7%), осложнения заболевания (контрактуры, амиотрофии, сужение суставной щели, анкилоз, увеит, цереброваскулит) – у 6 (26,1%) обследованных детей. К категории детей-инвалидов относились 14 (60,9%) детей. По данным анамнеза основное заболевание дебютировало после вирусных или бактериальных инфекций у 8 (34,8%) детей. Из сопутствующей патологии регистрировались рецидивирующие острые респираторные инфекции у 11 (47,8%), хронический тонзиллит – у 9 (39,1%) привитых.

Вакцинацию детей проводили в состоянии «неактивной болезни» ЮИА продолжительностью не менее 1 месяца после осмотра врача-кардиоревматолога. Применяли критерии ремиссии, разработанные С.А. Wallace и соавт. (2011), в соответствии с которыми симптомами «неактивной болезни», наряду с отсутствием проявлений активного артрита, являлись отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфоаденопатии, связанной с ЮИА, отсутствие обострений увеита, нормальные показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или уровня С-реактивного белка и данные объективного осмотра, являющимися маркерами воспаления.

Продолжительность ремиссии в среднем составила  $10,8 \pm 3,0$  месяца (от 1 до 48 месяцев). При этом фармакологическая клиническая ремиссия длительностью 6 мес и более была констатирована у 5 (33,3%) детей из 15 пациен-

тов с ЮИА, нефармакологическая клиническая ремиссия в течение 12 месяцев подряд без применения фармакологических препаратов имела место у 3 (20%) детей.

Состояние пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани оценивали как ремиссия в случае отсутствия прогрессирования манифестных симптомов и активации показателей гуморального иммунитета. Продолжительность ремиссии варьировала от 3 до 48 месяцев и в среднем составила  $23,4 \pm 6,8$  месяцев.

Не получали иммуносупрессивную терапию 8 (34,8%) привитых детей в основной группе. У остальных 15 (65,2%) детей базисная терапия была следующей: с заболеваниями суставов вводился МТ в дозе от 3,5 до 15 мг в неделю, в группе с диффузными заболеваниями соединительной ткани – преднизолон в дозе от 2,5 до 25 мг в сутки. Продолжительность иммуносупрессивной терапии варьировала от 2 недель до 8 лет и в среднем составила  $2,05 \pm 0,45$  года. Кроме указанных препаратов 2 детей (8,7%) получали делагил, купренил в соответствии с инструкцией к препарату.

Из сопутствующей патологии малые аномалии развития сердца имели 19 (82,6%), заболевания желудочно-кишечного тракта – 9 (39,1%), аллергические заболевания в периоде ремиссии – 15 (65,2%), почечную патологию в виде поликистоза почек, дисметаболической нефропатии – 7 (30,4%) детей; хронический тонзиллит диагностировался у 4 (17,4%) детей. У 15 детей (65,2%) были выявлены IgG к *Ch. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *M. hominis*, к уреазплазме.

Одновременно с основной группой 19 детей группы сравнения с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей (медиана возраста  $6,3 \pm 1,18$  лет) были вакцинированы Пневмо 23.

Ни один ребенок из 42 детей ранее не прививался против пневмококковой инфекции.

Наблюдение за пациентами проводили в течение года, оценивали клиническое течение основного заболевания и частоту респираторных инфекций дыхательных путей. Рецидивом ЮИА и СКВ считали появление симптомов заболевания после их отсутствия как минимум в течение 6 месяцев без лечения.

Течение поствакцинального периода оценивали в течение 30–40 дней после введения вакцины с учетом общих температурных и местных реакций, обострения основного заболевания, а также присоединения интеркуррентных заболеваний. У пациентов с РЗ суставной синдром оценивали по продолжительности утренней скованности, количеству суставов с пролиферативными изменениями, сглаженностью контуров, болевым синдромом, ограничением объема движений.

Кровь для исследования забирали до вакцинации, а также через 30–45 дней и 12 месяцев после вакцинации.

Уровень IgG-АТ к смеси ПС клеточной стенки, а также к ПС серотипов 3, 6В, 9N, 23F *S. pneumoniae*, входящим в состав вакцины Пневмо 23, и к ПС клеточной стенки (КС) *S. pneumoniae* определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), разработан-

ным в лаборатории иммунохимической диагностики ФГБУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН (зав. лаб. д.б.н. Н.Е. Ястребова). Система сравнения для определения АТ к ПС *S. pneumoniae* в настоящее время отсутствует.

В настоящее время условно-защитный титр АТ при вакцинации полисахаридными пневмококковыми вакцинами не установлен. Поэтому мы ориентировались на условно защитный уровень для здоровых взрослых 40 у.е./мл. При анализе полученных данных нами были также условно выделены: низкие уровни АТ – до 40 у.е./мл, средние – 40–80 у.е./мл, высокие – более 80 у.е./мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических методов (критерий Фишера, Стьюдента, Вилкоксона) в программе «Statistica 6.0».

### Результаты

**Клиническое течение поствакцинального периода.** В связи с особенностями течения РЗ у детей особое внимание уделялось изучению проявлений поствакцинального периода. Было установлено, что температурная реакция до 39–39,5 °С наблюдалась в первые 36 ч лишь у 2 (8,7%) детей основной группы (с СКВ и недифференцированным заболеванием соединительной ткани). У остальных детей температура тела оставалась нормальной за все время поствакцинального периода. В группе сравнения повышение температуры тела до 37–37,2 °С отмечено у 2 (10,5%) детей. Местные реакции в виде болезненности в месте введения вакцины возникали у 8 (34,8%) детей с РЗ и у 3 (15,8%) детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, в виде отека и гиперемии – соответственно у 5 (21,7%) и 3 (15,8%) детей, из них размером до 8 см – у 2 детей с ЮИА.

Присоединение интеркуррентных заболеваний в виде неосложненного течения острой респираторной инфекции в течение первого месяца после прививки произошло у 6 (26,1%) детей с РЗ и у 4 (21%) с рецидивирующими ОРЗ, составив 26,1 и 21,5% соответственно ( $p > 0,05$ ).

Обострения РЗ не было ни в одном случае. Жалобы на утреннюю скованность суставов ни на момент вакцинации, ни спустя 2 месяца после вакцинации не предъявлял ни один пациент. Сглаженность контуров суставов, отражающая минимальные экссудативные проявления, до вакцинации отмечена у 2 детей, через 2 месяца – только у одного ребенка с ЮИА, при этом число «сглаженных» суставов у него уменьшилось с 2 до 1. Деформация суставов преимущественно пролиферативного характера и число деформированных суставов у 3 детей с ЮИА не менялись после прививки. Минимальная болезненность при максимальных пассивных движениях в ряде суставов после вакцинации уменьшилась у 3 привитых детей. Количество суставов с ограничением объема движений вследствие воспалительных и соединительнотканых контрактур, отмеченное у 3 детей, осталось прежним.

По данным тепловизионного (ТВ) обследо-

вания до вакцинации повышение местной температуры хотя бы над одним суставом более 0,6 °С (на 1 балл) имело место у 8 (34,8%), после прививки – у 11 (47,8%;  $p > 0,05$ ) детей с ЮИА. При этом до и после вакцинации не отмечалось существенных изменений таких критериев, как ТВ-изменения в баллах, количество суставов с ТВ-активностью, оцененное на 1, 2 и 3 балла, количество детей и число суставов с повышением местной температуры над областью суставов.

**Серологические исследования.** До вакцинации в группе привитых детей с РЗ индивидуальные уровни АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* варьировали от 1,9 до 52,6 у.е./мл. Только 2 (8,7%) ребенка с ЮИА (возраст 13 и 16 лет) имели исходно условно защитные ( $\geq 40$  у.е./мл) титры АТ к смеси ПС *S. pneumoniae*. В группе детей с рецидивирующими инфекциями индивидуальные уровни АТ колебались от 3,3 до 91,6 у.е./мл. Защитные титры АТ имели 4 (21,1%) обследованных ребенка.

Через 1–1,5 мес после вакцинации в группе детей с РЗ средняя геометрическая титров АТ (СГТА) к смеси ПС *S. pneumoniae* выросла в 3,5 раза с 12,65 ( $\lg = 1,1 \pm 0,09$ ) до 44,48 у.е./мл ( $\lg = 1,66 \pm 0,08$ ) ( $p = 0,000001$ ) (см. таблицу). В группе детей с рецидивирующими инфекциями СГТА увеличилась в 5,1 раза с 16,4 ( $\lg = 1,21 \pm 0,09$ ) до 83,18 у.е./мл ( $\lg = 1,92 \pm 0,05$ ) ( $p < 0,001$ ). Менее чем 2-кратной сероконверсией на вакцинацию ответили 6 (26,1%) и 2 (10,5%) ребенка соответственно ( $p = 0,26$ ). Повышение уровня АТ в 3 и более раз наблюдалось у 11 (47,8%) детей с РЗ и у 14 (73,7%) детей с рецидивирующими инфекциями ( $p = 0,12$ ), более чем в 4 раза уровень АТ вырос у 8 (34,8%) и у 12 (61,1%) соответственно ( $p = 0,12$ ). Условно защитные титры АТ ( $\geq 40$  у.е./мл) имели 17 (73,9%) детей с РЗ и 17 (89,5%) детей с рецидивирующими инфекциями, что было значимо больше довакцинального уровня в обеих группах. Однако число детей с условно высоким уровнем АТ (80–120 у.е./мл) было несколько больше в группе с рецидивирующими инфекциями, чем в группе пациентов с РЗ и составило 11 (57,9%) против 6 (26,1%) ( $p = 0,059$ ).

Спустя год после вакцинации СГТА к смеси ПС *S. pneumoniae* снизилась в обеих группах, но продолжала оставаться достоверно выше предвакцинального уровня. Так, число детей с уровнем АТ, превышающих исходные показатели в 2 и более раз, было сопоставимо в обеих группах и составило 12 (51,2%) и 13 (68,4%) соответственно. Сероконверсия в 3 и более раз, а также в 4 и более раз в обеих группах также сохранялась в одинаковом проценте случаев, а именно у 9 (39,1%) и 10 (52,6%) и у 3 (13%) и 6 (31,6%) соответственно. В целом, защитные уровни АТ имели место в одинаковом проценте случаев у 12 (52,2%) детей с РЗ и 11 (57,9%) детей с рецидивирующими инфекциями.

Анализ полученных данных показал, что у детей с ревматическими заболеваниями СГТА к 3 серотипу *S. pneumoniae* через 1–15 мес после

вакцинации выросла всего в 1,9 раза с 19,85 (lg=1,29±0,09) до 31,78 у.е./мл (lg=1,5±0,09) (p=0,003), через год снизилась и составила 23,71 у.е./мл (lg=1,37±0,08), что не отличалось от предвакцинального уровня (p=0,11). У детей с частыми инфекциями дыхательных путей СГТА после прививки повысилась в 2,6 раза – с 18,3 (lg=1,26±0,09) до 47,73 у.е./мл (lg=1,68±0,06) (p=0,0019), а через год оставалась повышенной в 1,73 раза и составила 31,7 у.е./мл (lg=1,49±0,11), что по-прежнему было выше исходного уровня (p=0,052).

В обеих группах СГТА к серотипам 6В, 9N и 23F, а также к ПС клеточной стенки *S. pneumoniae* после вакцинации практически не повышалась. На 6В серотипу ответили 2-кратной сероконверсией по 2 ребенка в каждой группе привитых (8,7 и 10,5%), к серотипу 23F – 2 (10,5%) ребенка с рецидивирующими инфекциями. Следует отметить, что у 6 (31,6%) детей с рецидивирующими респираторными инфекциями после вакцинации чаще отмечалась 2-кратная сероконверсия к 9N серотипу и у 4 (21%) – к ПС клеточной стенки *S. pneumoniae* (21%), в то время как у детей с РЗ двукратной сероконверсией к 9N ответил всего один (4,3%) пациент (p=0,034), а к ПС клеточной стенки – ни один из обследованных (p=0,035).

#### Обсуждение

Анализ течения поствакцинального периода как в группе детей с РЗ суставов, так и в группе детей с повторными заболеваниями респиратор-

ного тракта показал клиническую безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции. Обострения РЗ не было ни в одном случае. Общие реакции наблюдались в 8,7 и 10,5% в основной и контрольной группах соответственно. Местные реакции в виде болезненности в месте введения вакцины возникали в 34,8% случаев у детей с РЗ и в 15,8% случаев у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей и не требовали назначения дополнительного лечения.

Вакцина Пневмо 23 представляет собой смесь очищенных капсульных ПС 23 серотипов пневмококков: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Считается, что вакцина Пневмо 23 содержит 85% серотипов, циркулирующих в Европе, 90% серотипов, устойчивых к пенициллину, ответственных за возникновение более 95% случаев бактериемии и менингита и 85% случаев острого среднего отита у детей. 7 серотипов, к которым относятся 4, 6В, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, вызывают более половины инвазивных пневмококковых заболеваний независимо от географической местности. Эти же серогруппы наиболее часто колонизируют слизистые оболочки без каких-либо клинических проявлений. К этим же серотипам наиболее чувствительны и пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, к которым относятся пациенты с РА. Так, исследование иммуногенности 23-валентной полисахаридной вакцины у взрослых пациентов с РЗ, получавших терапию тоцилизумабом, показало

Таблица

Динамика СГТ (у.е./мл; lg M±m) IgG-АТ к ПС пневмококка до и после введения 23-валентной полисахаридной вакцины

Серотипы и сроки исследования	Привитые пациенты с РЗ (n=23)	Привитые пациенты с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей (n=19)
<b>3</b>		
До вакцинации	19,85 (1,29±0,09)	18,3 (1,26±0,09)
Через 1 мес	31,78 (1,5±0,09)	47,73 (1,68±0,06)*
Через 1 год	23,71 (1,37±0,08)	31,70 (1,49±0,11)
<b>6В</b>		
До вакцинации	6,6 (0,82±0,11)	9,92 (0,9±0,07)
Через 1 мес	9,63 (0,98±0,1)	11,82 (1,01±0,11)
Через 1 год	8,67 (0,94±0,09)	9,23 (0,96±0,09)
<b>9N</b>		
До вакцинации	14,63 (1,16±0,08)	7,26 (0,86±0,16)
Через 1 мес	19,34 (1,28±0,07)	11,26 (0,99±0,14)
Через 1 год	13,59 (1,13±0,12)	10,27 (1,01±0,1)
<b>23F</b>		
До вакцинации	15,51 (1,14±0,09)	19,12 (1,28±0,09)
Через 1 мес	14,12 (1,14±0,12)	18,91 (1,28±0,08)
Через 1 год	14,62 (1,16±0,11)	22,37 (1,27±0,1)
<b>Смесь 23 серотипа</b>		
До вакцинации	12,65 (1,1±0,09)	16,4 (1,21±0,09)
Через 1 мес	44,48 (1,66±0,08)**	83,18 (1,92±0,05)**
Через 1 год	29,18 (1,46±0,08)**	43,87 (1,64±0,08)*
<b>ПС клеточной стенки <i>S. pneumoniae</i></b>		
До вакцинации	21,74 (1,34±0,05)	7,41 (0,86±0,12)
Через 1 мес	27,36 (1,44±0,05)	10,21 (1,0±0,08)
Через 1 год	22,28 (1,28±0,08)	10,96 (0,98±0,09)

\*p<0,01; \*\*p<0,001 достоверность различий показателей до и после вакцинации.

формирование иммунного ответа к серотипам 6В и 23F, что не отличалось от группы сравнения [7].

Проводимые нами исследования показали, что условно защитные титры АТ ( $\geq 40$  у.е./мл) после однократной вакцинации Пневмо 23 имели 73,9% детей с РЗ и 89,5% детей с рецидивирующими инфекциями. Введение 23-валентной полисахаридной вакцины таким детям привело к достоверному увеличению СГТА к смеси ПС *S. pneumoniae* в обеих группах – в 3,5 и 5,1 раза у детей с РЗ и рецидивирующими инфекциями соответственно. Тем не менее, исследование динамики титра АТ через 1–1,5 месяца после прививки к 3 серотипу *S. pneumoniae*, являющемуся частой причиной острых средних отитов и тяжелой эмпиемы плевры, показало существенное нарастание IgG-АТ только в группе детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. Кроме того, не было выявлено какого-либо достоверного нарастания СГТА к исследуемым нами серотипам 6В, 9N и 23F у детей с РЗ. По-видимому, выявленное в целом повышение СГТА к смеси ПС *S. pneumoniae* отражает повышение титров АТ к другим серотипам, которые значимы для защиты пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

До настоящего времени неизвестна длительность сохранения поствакцинального иммунитета у детей, получающих иммуносупрессивную терапию. Предполагается, что пациенты с РА способны довольно длительно сохранять иммунологическую память на введение полисахаридных вакцин – в среднем до 10 лет [9]. Оценивая СГТА через год после вакцинации, мы выявили, что уровень АТ, превышающий довакцинальные значения к смеси ПС *S. pneumoniae*, сохраняется у большинства вакцинированных детей с РЗ, так же как и в группе детей с частыми респираторными инфекциями, не страдающими РА. Однако доля детей с условно высоким уровнем

АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* была несколько меньше у детей с РЗ, чем у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями (57,9% против 26,1%), что не противоречит данным зарубежных исследователей.

Таким образом, проведенные нами исследования показывают безопасность и высокую иммуногенность вакцины Пневмо 23 у детей с РЗ, среди которых доля лиц с 2–4-кратным приростом АТ составила 73,9%. Тем не менее, снижение концентрации АТ через год после вакцинации свидетельствует о необходимости проведения повторной вакцинации.

### Выводы

1. Вакцинация против пневмококковой инфекции с использованием 23-валентной пневмококковой вакцины у детей с РЗ в периоде неактивной болезни и у пациентов с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей безопасна. Обострения РЗ не было ни в одном случае. Местные реакции в виде болезненности в месте введения вакцины возникали в 34,8% случаев у детей с РЗ и в 15,8% случаев у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей и не требовали назначения дополнительного лечения.

2. Введение полисахаридной пневмококковой вакцины сопровождалось формированием условно защитных уровней АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* у большинства привитых детей с РЗ (73,9%) и у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей (89,5%).

3. Требуются дальнейшие исследования для изучения продолжительности поствакцинального иммунитета у данной категории пациентов, исследование эффективности, как конъюгированных пневмококковых вакцин, так и полисахаридных вакцин в отношении создания защиты против каждого из серотипов, входящих в их состав.

### Литература

1. *Doran MF, Gabriel SE.* Infections in rheumatoid arthritis – a new phenomenon? *J. Rheumatol.* 2001; 28 (9): 1942–1943.
2. *Ruderman EM.* Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (Suppl.): vi37–43.
3. *Коровкина Т.И.* Клинико-иммунологическая характеристика и особенности течения поствакцинального периода у детей с ревматическими заболеваниями, привитых против пневмококковой и гриппозной инфекций: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2005: 26 с.
4. *Wotton CJ, Goldacre MJ.* Risk of unvase pneuomococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J. Epidemiol. Community Health.* 2012; 66 (12): 1177–1181.
5. *Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С.* Факторы неблагоприятного прогноза ювенильного ревматоидного артрита и возможность его изменения средствами лекарственной терапии. *Иммунология.* 2001; 3: 48–52.
6. *Lopez BCG, Compain MVN, Sarabia FN.* Vaccines and chemo – profilaxis in rheumatoid arthritis: is a vaccine calendar necessary? *Reumatil. Clin.* 2011; 7 (6): 412–416.
7. *Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, et al.* Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (12): 2006–2010.
8. *Kapetanovic MC, Saxne T, Jonsson G, et al.* Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15 (5): 171.
9. *Coulson E, Saravan V, Hamilton J, et al.* The following toggle user interface control may not be accessible. Tab to the next button to revert the control to an accessible version. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (7): 1289–1291.

