

Н.А. Любимова<sup>1</sup>, И.В. Фридман<sup>2</sup>, О.В. Голева<sup>2</sup>, Л.С. Сорокина<sup>1, 3</sup>, Р.К. Раупов<sup>4</sup>, Р.В. Идрисова<sup>4</sup>, С.М. Харит<sup>2, 4</sup>, М.М. Костик<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Областная детская клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Сохранность поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В и дифтерии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, планово иммунизированных в возрасте до 2 лет: предварительные результаты одномоментного исследования

435

## Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 22.05.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

**Обоснование.** Пациенты с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) могут иметь низкие защитные уровни антител к антигенам вакцин из-за иммунологических особенностей заболевания, нарушенного графика вакцинации и применения иммунодепрессантов. **Цель исследования** — изучить состояние поствакцинального иммунитета и определить факторы, ассоциированные с сохранением защитного уровня антител, у пациентов с ЮИА.

**Методы.** В одномоментное исследование включали пациентов с ЮИА в возрасте от 2 до 17 лет, вакцинированных в возрасте до 2 лет жизни (до развития ЮИА) против кори, краснухи, паротита, гепатита В и дифтерии. Уровни IgG к вакцинным антигенам определяли методом иммуноферментного анализа. Минимальным защитным уровнем для противокоревых IgG считали значения 0,18 МЕ/мл, для антител к вирусу краснухи — 10 МЕ/мл, для эпидемического паротита — коэффициент позитивности > 1,0, для гепатита В — 10 мМЕ/мл, для противодифтерийных антител — 0,09 МЕ/мл. **Результаты.** В исследование включили 90 пациентов с ЮИА (71% девочки) в возрасте (медиана) 11,3 (7,5; 14,9) года. Возраст дебюта ЮИА составил 6,0 (4,0; 8,0) лет, продолжительность заболевания — 4,0 (2,0; 7,3) года. Глюкокортикостероиды в прошлом или на момент включения в исследование получали 24/88 (27%) пациентов, метотрексат — 81/88 (92%), генно-инженерные биологические препараты — 54/89 (61%). Защитный уровень антител против вируса кори был выявлен у 45 (50%) детей с ЮИА, против вируса краснухи — у 88 (98%), эпидемического паротита — у 68 (76%), гепатита В — у 49 (54%), к дифтерийному анатоксину — у 45 (50%). Со снижением напряженности поствакцинального иммунитета ассоциировались продолжительность ЮИА и терапия глюкокортикостероидами (против дифтерии), а также неполный комплекс прививок (против кори). **Заключение.** Значительная часть детей с ЮИА не защищена от кори, эпидемического паротита, гепатита В или дифтерии. Высокий риск развития управляемых инфекций у таких детей требует разработки программ индивидуальной вакцинопрофилактики.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, вакцинопрофилактика, титр антител, корь, краснуха, паротит, гепатит В, дифтерия, факторы риска.

**(Для цитирования):** Любимова Н.А., Фридман И.В., Голева О.В., Сорокина Л.С., Раупов Р.К., Идрисова Р.В., Харит С.М., Костик М.М. Сохранность поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В и дифтерии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, планово иммунизированных в возрасте до 2 лет: предварительные результаты одномоментного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (6): 435–441. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2063

**ОБОСНОВАНИЕ**

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является одним из самых частых ревматических заболеваний детского возраста с распространенностью примерно 1 на 1000 детского населения [1]. Для терапии ЮИА используются препараты, подавляющие активность иммунной системы, — метотрексат, циклоспорин А, системные глюкокортикостероиды, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [2]. По этой причине, а также вследствие нарушений функций иммунной системы, связанных с патогенезом самого заболевания, пациенты с ЮИА являются высоковосприимчивыми к возбудителям инфекционных заболеваний [3–5].

Интеркуррентные инфекции способны вызывать обострения ЮИА и требуют отмены проводимой иммуносупрессивной терапии, что негативно влияет на достижение или поддержание статуса неактивного состояния болезни [6]. Пациенты, получающие иммуноподавляющие препараты, отличаются более тяжелым течением инфекций, необходимостью пролонгированной антибактериальной терапии, применения антибиотиков «резерва» и внутривенного иммуноглобулина [3–5]. При вирусных инфекциях, таких как эпидемический паротит и корь, специфической терапии не существует, а наличие фонового иммуносупрессивного состояния приводит к увеличению риска осложнений и летального

исхода у детей с иммунопатологическими заболеваниями [7].

Наиболее эффективным способом предупредить развитие управляемых инфекций у пациентов с ЮИА является вакцинация [8]. Однако такие пациенты могут иметь неполноценный иммунный ответ на вакцинацию, в том числе по причине низкого по сравнению со здоровыми сверстниками титра антител или их быстрой утраты на фоне проводимой терапии [9]. Приблизительно у 40% детей с ЮИА дебют заболевания приходится на второй год жизни [2]. Как результат, у таких пациентов первичная вакцинация часто не проводится, а от ревакцинации отказываются не только родители, но и наблюдающие ребенка ревматологи [2].

**Цель исследования** — изучить состояние поствакцинального иммунитета и определить факторы, ассоциированные с сохранением защитного уровня антител, у пациентов с ЮИА.

**МЕТОДЫ****Дизайн исследования**

Проведено одномоментное исследование.

**Условия проведения**

Выборку исследования формировали в педиатрическом отделении № 3 ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» (Санкт-Петербург) в течение января-июля 2018 г.

Natalia A. Lybimova<sup>1</sup>, Irina V. Fridman<sup>2</sup>, Olga V. Goleva<sup>2</sup>, Lubov S. Sorokina<sup>1, 3</sup>, Rinat K. Raupov<sup>4</sup>, Rena V. Idrisova<sup>4</sup>, Susanna M. Kharit<sup>2, 4</sup>, Mikhail M. Kostik<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Pediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

## Preservation of Postvaccinal Immunity to Measles, Rubella, Parotitis, Hepatitis B and Diphtheria in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Undergone Planned Immunization Under the Age of Two: Preliminary Results of Cross-Sectional Study

**Background.** Patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) can have low levels of antibodies to vaccine antigens due to immunologic features of the main disease, disruptions in vaccination schedule and immunosuppressive drugs administration. **Objective.** The aim of the study was to examine the status of postvaccinal immunity and determine the factors associated with preservation of protective level of antibodies in patients with JIA. **Methods.** This cross-sectional study included patients with JIA at the age from 2 to 17 years old vaccinated under the age of two (before JIA) against measles, rubella, parotitis, hepatitis B and diphtheria. Levels of IgG to vaccine antigens were measured by enzyme immunoassay. The minimum protective level of anti-measles IgG was esteemed as 0.18 IU/ml, antibodies to rubella — 10 IU/ml, for parotitis — COI > 1.0, for hepatitis B — 10 mIU/ml, antibodies to diphtheria — 0.09 IU/ml. **Results.** The study included 90 patients with JIA (71% of girls) at the age (median) 11.3 (7.5; 14.9) years. The age of JIA manifestation was 6.0 (4.0; 8.0) years, disease duration — 4.0 (2.0; 7.3) years. Glucocorticosteroids administration in anamnesis or at study entry was recorded in 24/88 (27%) patients, methotrexate — 81/88 (92%), genetically engineered biologic drugs — 54/89 (61%). Protective level of antibodies to measles virus was revealed in 45 (50%) children with JIA, to rubella virus — in 88 (98%), to parotitis — in 68 (76%), to hepatitis B — in 49 (54%), to diphtherial anatoxin — in 45 (50%). The decrease of postvaccinal immunity level was associated with JIA duration and glucocorticosteroids administration (against diphtheria) duration, as well as drop-out immunization (against measles). **Conclusion.** Major part of children with JIA have no protection against measles, parotitis, hepatitis B or diphtheria. High risk of progression of such vaccine-preventable diseases in these children demands development of individual programs of immunization. **Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, preventive vaccination, antibody titer, measles, rubella, parotitis, hepatitis B, diphtheria, risk factors.

(For citation: Lybimova Natalia A., Fridman Irina V., Goleva Olga V., Sorokina Lubov S., Raupov Rinat K., Idrisova Rena V., Kharit Susanna M., Kostik Mikhail M. Preservation of Postvaccinal Immunity to Measles, Rubella, Parotitis, Hepatitis B and Diphtheria in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Undergone Planned Immunization Under the Age of Two: Preliminary Results of Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (6): 435–441. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2063)

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- пациенты с ЮИА в возрасте 2–17 лет, планово вакцинированные в возрасте до 2 лет жизни (до развития ЮИА) против кори, краснухи, паротита, гепатита В и дифтерии.

#### Критерии невключения:

- плановая вакцинация в течение 6 мес, предшествовавших включению в исследование;
- введение внутривенного иммуноглобулина или препаратов плазмы крови в течение 12 мес, предшествовавших включению в исследование;
- прием цитостатических препаратов (кроме метотрексата) в прошлом или на момент включения в исследование.

### Описание критериев соответствия

Диагноз ЮИА устанавливали (Н. А. Любимова, М. М. Костик) согласно критериям Международной лиги ассоциаций ревматологов (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) [10]. Информация о выполненной в прошлом плановой вакцинации против кори, краснухи, паротита, гепатита В и дифтерии получена из карт профилактических прививок (форма 63), хранящихся вместе с историями болезни каждого пациента.

Сведения о вакцинации в последние 6 мес и введении внутривенного иммуноглобулина или препаратов плазмы крови в последние 12 мес получена из карт профилактических прививок, а также путем опроса законных представителей пациента. Данные о приеме цитостатических препаратов (кроме метотрексата) получены при изучении медицинской документации пациента (выписные справки, карта развития ребенка) и путем опроса больных или их родителей.

### Основной показатель исследования

Доля детей с ЮИА с уровнем антител к антигенам вирусов кори, краснухи, паротита, гепатита В и дифтерийному анатоксину не ниже минимального защитного уровня.

### Определение уровня антител

Взятие образцов венозной крови (4 мл) выполняли натощак в день поступления ребенка в стационар. Образцы центрифугировали при 1200 об./мин в течение 15 мин. Сыворотку отбирали в отдельные пробирки, замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  и затем транспортировали в лабораторию вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства» (Москва) с соблюдением холодовой цепочки.

Уровень иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) G определяли методом иммуноферментного анализа [11] на аппарате открытого типа Lasurit (Dy nex Technologies Inc., США). В случае кори, краснухи, паротита, гепатита В использовали коммерческие наборы «Вектор-Бест» (Россия), при дифтерии — IBL International GmbH (Германия). Концентрации IgG определяли по калибровочным кривым, построенным с использованием программного обеспечения Dy nex Technologies Inc. (США). Минимальный защитный уровень антител устанавливали в соответствии с критериями, указанными в инструкции производителя: для противокоревых IgG — 0,18 МЕ/мл (коэффициент вариации, CV, 8%; аналитическая чувствительность 0,07 МЕ/мл), для антител к вирусу краснухи — 10 МЕ/мл (8%; 2 МЕ/мл), для гепатита В (анти HBs антитела) — 10 мМЕ/мл

(8%; 2 мМЕ/мл), к дифтерийному анатоксину — 0,09 МЕ/мл (7,5%; 0,004 МЕ/мл). Минимальную защитную концентрацию IgG к вирусу эпидемического паротита устанавливали при коэффициенте позитивности  $> 1,0$ . Коэффициент позитивности рассчитывали как отношение оптической плотности (ОП), полученной в двухволновом (450/620 нм) режиме в лунке с образцом пациента, к ОП критической (ОПкрит), вычисляемой по формуле:

$$\text{ОПкрит} = \text{ОПср(К-)} + 0,3,$$

где ОПср(К-) — среднее арифметическое значение ОП в лунках с отрицательным контрольным образцом.

### Потенциальные предикторы сохранения поствакцинального иммунитета

В числе предикторов сохранения поствакцинального иммунитета (минимального защитного уровня антител) рассматривали особенности терапии (применение в прошлом либо на момент включения в исследование глюкокортикостероидов, метотрексата, ГИБП), число вакцинаций (по 1 против кори, краснухи и паротита,  $> 1$  против гепатита В и дифтерии), продолжительность ЮИА, возраст ребенка.

Сохранение поствакцинального иммунитета исследовали в трех возрастных группах: до 7 лет, 8–12 лет и 13–17 лет. Выбор возрастных периодов обусловлен сроками вакцинаций в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

### Статистический анализ

Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США).

Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона  $\chi^2$ . Независимые предикторы сохранения минимального защитного уровня антител устанавливали при помощи бинарной логистической регрессии путем включения в анализ количественных и качественных показателей, связанных с зависимой переменной (больные с минимальным защитным уровнем антител к соответствующей инфекции) по результатам однофакторного регрессионного анализа. В многофакторной статистической модели учитывали возраст на момент включения в исследование, число вакцинаций, факт терапии глюкокортикостероидами, метотрексатом, ГИБП, продолжительность ЮИА. Описание результатов регрессионного анализа выполнено с указанием углового коэффициента ( $\beta$ ) и стандартной ошибки (SE). Из параметров многофакторной регрессионной модели учитывали коэффициент детерминации ( $R^2$ ). Статистически значимыми считали различия или связи при  $p < 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Протокол исследования в Этическом комитете не рассматривался. После завершения исследования получено положительное заключение Этического комитета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 9/2 от 02.09.2019) о соответствии исследования этическим нормам, изложенным в Хельсинкской декларации.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Участники исследования

В исследование были включены 90 пациентов (64 девочки) с ЮИА в возрасте 11,3 (7,5; 14,9) года,

возраст дебюта заболевания — 6,0 (4,0; 8,0) лет, продолжительность ЮИА до момента включения в исследование — 4,0 (2,0; 7,3) года. Олигоартикулярный вариант течения ЮИА был у 38 (42%) пациентов, полиартикулярный — у 36 (40%), системный артрит — у 7 (8%), энтезит-ассоциированный артрит — у 9 (10%) пациентов. Увеит диагностирован у 11/89 (12%). У 1 пациента данные о результатах осмотра офтальмологом отсутствовали. Терапию глюкокортикостероидами в прошлом либо на момент включения в исследование получали 24 пациента (27%) из 88, метотрексатом — 81/88 (92%), ГИБП — 54/89 (61%), из них 31 (57%) — ингибиторами фактора некроза опухоли альфа; 11/54 (20%) человек получали более одного ГИБП. Ревакцинацию против вируса кори, краснухи, эпидемического паротита получили 52 (58%) ребенка.

### Основной результат исследования

Реже всего (50–54% детей в выборке исследования) минимальный защитный уровень антител обнаруживали к вирусам кори, гепатита В и дифтерийному анатоксину, у 2/3 пациентов — к вирусу эпидемического паротита, у большинства детей с ЮИА — к вирусу краснухи (табл. 1). Различий в возрастных группах по частоте детей с минимальным защитным уровнем антител не обнаружено.

### Дополнительные результаты исследования

По данным однофакторного регрессионного анализа были выявлены следующие предикторы сохранения поствакцинального иммунитета:

- к вирусу кори: продолжительность ЮИА, возраст на момент включения в исследование, число вакцинаций, терапия ГИБП;
- к дифтерийному анатоксину: возраст на момент включения, применение глюкокортикостероидов (табл. 2).

Согласно результатам многофакторного регрессионного анализа, предикторами сохранения минимального защитного уровня антител к вирусу кори были число вакцинаций против кори, к дифтерийному анатоксину — продолжительность ЮИА и терапия глюкокортикостероидами (табл. 3). Статистически значимых предикторов сохранения поствакцинального иммунитета против эпидемического паротита и гепатита В не выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Значительное число пациентов с ЮИА (от 32 до 50%) имеют недостаточный защитный уровень антител к вирусам кори, паротита, гепатита В и дифтерийному анатоксину. Вместе с тем у большинства больных ЮИА сохраняется поствакцинальный иммунитет к вирусу краснухи. Предикторами сохранения поствакцинального иммунитета были ревакцинирующие прививки, меньшая длительность заболевания.

### Ограничения исследования

Основные ограничения исследования связаны с небольшой численностью выборки, разным возрастом включенных пациентов, разной продолжительностью заболевания, а также различием по числу ранее проведенных вакцинаций. Небольшой объем выборки

**Таблица 1.** Распределение пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, имеющих минимальный защитный уровень антител  
**Table 1.** Structure of patients with JIA and minimum protective level of antibodies

Доля пациентов, имеющих минимальный защитный уровень антител против:	Всего (n = 90)	Возрастные группы, лет			p (df = 2)
		До 7 (n = 24)	8–12 (n = 32)	13–17 (n = 34)	
Вируса кори, абс. (%)	45 (50)	16 (67)	14 (44)	15 (44)	0,163
Вируса эпидемического паротита, абс. (%)	61 (68)	20 (83)	20 (63)	21 (48)	0,163
Вируса краснухи, абс. (%)	88 (98)	24 (100)	32 (100)	32 (94)	0,186
Дифтерийного анатоксина, абс. (%)	45 (50)	15 (63)	15 (47)	15 (44)	0,351
Вируса гепатита В, абс. (%)	49 (54)	15 (63)	18 (56)	16 (36)	0,493

**Таблица 2.** Предикторы сохранения поствакцинального иммунитета (минимального защитного уровня антител) к кори, эпидемическому паротиту, дифтерии и гепатиту В: результаты (p) однофакторного регрессионного анализа

**Table 2.** Predictors of preservation of postvaccinal immunity (minimum protective level of antibodies) to measles, parotitis, diphtheria, hepatitis B: results (p) of unifactor regression analysis

Предикторы <sup>#</sup>	Минимально защитный уровень антител			
	Корь	Эпидемический паротит	Дифтерия	Гепатит В
Продолжительность ЮИА	<b>0,001</b>	0,569	0,431	0,846
Возраст*	<b>0,014</b>	0,387	<b>0,014</b>	0,914
Число вакцинаций	<b>0,023</b>	0,572	0,698	0,886
Глюкокортикостероиды	0,340	0,880	<b>0,05</b>	0,931
Метотрексат	0,652	0,125	0,652	0,174
ГИБП	<b>0,013</b>	0,253	0,897	0,215

*Примечание.* <sup>#</sup> — предикторы сохранения поствакцинального иммунитета к краснухе не анализировали по причине его сохранения у 98 % пациентов. \* — возраст на момент включения в исследование. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

*Note.* <sup>#</sup> — predictors of preservation of postvaccinal immunity to rubella were not analysed because it sustained in 98% of patients. \* — age at study entry. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ГИБП — genetically engineered biologic drugs.

**Таблица 3.** Предикторы сохранения поствакцинального иммунитета (минимального защитного уровня антител) к кори и дифтерии: результаты многофакторного регрессионного анализа

**Table 3.** Predictors of preservation of postvaccinal immunity (minimum protective level of antibodies) to measles and diphtheria: results multifactor regression analysis

Предикторы	$\beta$	SE	p
<b>Против кори (n = 88), R<sup>2</sup> = 0,15</b>			
Продолжительность ЮИА	-0,240	0,021	0,083
Возраст*	-0,068	0,022	0,652
Число вакцинаций	0,304	0,147	<b>0,038</b>
Глюкокортикостероиды	0,057	0,134	0,643
Метотрексат	0,100	0,212	0,369
ГИБП	-0,187	0,130	0,142
<b>Против дифтерии (n = 88), R<sup>2</sup> = 0,13</b>			
Продолжительность ЮИА	-0,287	0,140	<b>0,044</b>
Возраст*	0,017	0,172	0,919
Число вакцинаций	0,083	0,140	0,552
Глюкокортикостероиды	-0,232	0,117	0,05
Метотрексат	0,002	0,112	0,982
ГИБП	0,188	0,130	0,151
<b>Против эпидемического паротита (n = 88), R<sup>2</sup> = 0,06</b>			
Продолжительность ЮИА	-0,181	0,138	0,764
Возраст*	-0,073	0,173	0,221
Число вакцинаций	0,280	0,143	0,193
Глюкокортикостероиды	0,050	0,119	0,558
Метотрексат	0,059	0,111	0,226
ГИБП	-0,193	0,127	0,645
<b>Против гепатита В (n = 88), R<sup>2</sup> = 0,04</b>			
Продолжительность ЮИА	-0,125	0,022	0,396
Возраст*	0,069	0,018	0,630
Число вакцинаций	-0,017	0,189	0,888
Глюкокортикостероиды	-0,028	0,138	0,820
Метотрексат	0,111	0,225	0,348
ГИБП	0,142	0,141	0,303

Примечание. \* — возраст на момент включения в исследование. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ГИБП — генно-инженерные иммунобиологические препараты.

Note. \* — age at study entry. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ГИБП — genetically engineered biologic drugs.

не позволил провести анализ факторов риска для оценки иммунитета против краснухи и гепатита В в полном объеме. Следует отметить, что в исследовании не было контрольной группы, что не позволило в полной мере оценить динамику снижения антителообразования у здоровых детей, не имеющих факторов риска. Наличие контрольной группы позволило бы оценить, влияют ли в действительности изученные предикторы на снижение продукции антител или нет. Ограничения исследования могли повлиять на правильность определения предикторов сохранения поствакцинального иммунитета, т.е. изученные факторы могли быть ошибочно расценены как возможные предикторы (отсутствие контрольной группы), а роль других факторов, например комбинации лекарственных препаратов с длительностью ЮИА, возраста назначения тех или иных лекарственных препаратов, длительности терапии, имевших важное значение, идентифицировать не удалось. Каким образом мог повли-

ять каждый из факторов риска отдельно (лекарственные препараты, число вакцинаций, продолжительность заболевания, субтип артрита), однозначно определить невозможно ввиду того, что часть пациентов получала комбинированную терапию, и группы не были стратифицированы по возрасту дебюта и/или продолжительности заболевания. Возможно, большая численность выборки позволила бы провести более детальный анализ в подгруппах. Также мы не учитывали такие факторы, как продолжительность терапии, кумулятивные дозы, комбинация методов лечения. Один больной мог получать несколько видов терапии, а также иную сопутствующую патологию, которая могла влиять на темпы элиминации препаратов, и опосредованно — на характеристики иммунного ответа. Допускается погрешность в исследовании, связанная с точностью методов измерения (CV использованных методов определения уровня антител был в пределах 7,5–8%).

### Обсуждение основного результата исследования

ЮИА является иммунопатологическим заболеванием, требующим для достижения ремиссии применения иммуноподавляющих препаратов [2]. Иммуные механизмы, лежащие в основе генеза данного заболевания, а также прием лекарственных препаратов, которые влияют на функцию В-клеток памяти и плазмоцитов, могут приводить к утрате защитного титра противокоревых поствакцинальных антител в более короткие сроки, чем в популяции [12, 13]. По данным популяционного исследования, защитный титр противокоревых антител определяли у 85% здоровых детей в возрасте 3–6 и 7–14 лет [14]. В другом исследовании доля здоровых детей, не имеющих минимального защитного титра противокоревых антител в сроки от 2 мес до 5 лет после однократной вакцинации, составляет 10–12%, в сроки от 4 мес до 9 лет после ревакцинации — 13–17% [15]. После вакцинации против вируса эпидемического паротита в сроки от 2 мес до 5 лет минимальный защитный титр антител не имели от 5 до 9% здоровых детей, в сроки от 4 мес до 9 лет после ревакцинации — от 2 до 13%. После вакцинации против краснухи не имели минимального защитного титра антител 6,9% здоровых детей [15]. В нашей выборке доля детей, не имевших минимального защитного титра антител к указанным инфекциям, была ниже, чем выявлено в популяционных исследованиях, за исключением состояния иммунитета против краснухи. Последнее может быть объяснено высокой долей детей, переболевших краснухой в стертой форме благодаря первичной вакцинации.

По данным серомониторинга, доля лиц с защитным титром антител против вируса гепатита В через 3 мес после вакцинации составляет 99%, через  $\geq 7$  лет — 77%. В случае нарушения схемы вакцинации доля здоровых с минимальным защитным титром антител составляет 53% [16]. В нашем исследовании, несмотря на отсутствие пациентов с нарушенным графиком вакцинации против гепатита В, доля детей с ЮИА с минимальным защитным титром антител против вируса гепатита В составила 54%. Защитный титр антител против дифтерийного анатоксина выявлен у 95–97% детского населения, из них у 96% в возрасте 3–4 лет, у 98% в возрасте 15–17 лет, у 93% взрослых при высокой напряженности иммунитета (85, 91 и 81% соответственно) [17, 18].

Ранний возраст дебюта ЮИА, после которого в реальной клинической практике прекращается вакцинопрофилактика, приводит к более низкому уровню антител у детей старшего возраста [9]. В нашем исследовании только 52% детей получили ревакцинацию против кори, тогда как охват ревакцинацией против кори, по данным Комитета по здравоохранению правительства г. Москвы, достигает 99% [14]. Неполный комплекс вакцинации является независимым предиктором отсутствия защитного титра антител в нашей выборке.

В опубликованных ранее исследованиях проводилась оценка влияния лекарственных препаратов на качество антителообразования после вакцинации. Показано, что метотрексат не оказывал существенного влияния на краткосрочную и долгосрочную эффективность антителообразования при введении различных вакцин, таких как корь, краснуха, паротит, столбняк, дифтерия, гепатит В [9, 19]. В регрессионных моделях также не показано существенного влияния метотрексата на защитный уровень антител против вирусов кори, краснухи, эпидемического паротита, дифтерийного и столбнячного анатоксина [9]. В нашем исследовании при сравнении пациентов, получавших и не получавших

терапию метотрексатом, также не было обнаружено статистически значимых различий по уровням антител. Однако, учитывая факт невозможности оценки роли только метотрексата без учета других факторов риска, можно предполагать отсутствие существенного влияния метотрексата на процесс антителообразования.

При изучении эффекта ГИБП показано, что у большинства пациентов с ЮИА, получавших ГИБП, поствакцинальные антитела сохранялись. Однако в ряде исследований показано, что средний уровень противокоревых антител, антител к менингококку типа С и пневмококку у пациентов, использующих биологические препараты, был ниже либо со временем снижался быстрее, чем у пациентов, не получавших ГИБП [20–22]. Терапия ГИБП обычно назначается пациентам, имеющим большую длительность заболевания. В нашем исследовании установлено, что среди пациентов, получавших терапию ГИБП, доля больных, имевших защитный титр противокоревых антител, была ниже (48%) по сравнению с теми, кто не получал ГИБП (73%);  $p = 0,013$ ; отношение шансов 3,0; 95% доверительный интервал 1,2–7,3. Данные различия не были подтверждены результатами многофакторного анализа.

Дети с ЮИА, получавшие терапию системными глюкокортикостероидами, как правило, сохраняли минимальный защитный титр антител после вакцинации, однако их средние геометрические уровни могли быть ниже по сравнению с больными, не получавшими такого лечения [23]. В целом не выявлено существенного влияния глюкокортикостероидов на уровни поствакцинальных антител против паротита, кори и краснухи, столбняка и дифтерии [9, 24, 25], однако важно учитывать длительность этой терапии и кумулятивные дозы препаратов. Дети с ЮИА, получавшие терапию глюкокортикостероидами и метотрексатом, вакцинированные против гепатита В, имели адекватный иммунный ответ [9, 19].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЮИА является примером иммунокомпрометированного заболевания, при котором возможно снижение эффективности вакцинации против детских инфекций в связи с длительностью и формой ЮИА, проведением иммуносупрессивной терапии, нарушениями графика ревакцинации. Необходимы последующие исследования для более детального изучения динамики сохранения специфического иммунного ответа у пациентов с ЮИА с целью выработки индивидуальных алгоритмов ревакцинаций.

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность Д. Г. Денисову, медицинскому директору Лабораторной службы «ХЕЛИКС», за помощь в планировании исследования.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**М. М. Костик** — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Эббви», «Новартис», «Санофи».

**И. В. Фридман, С. М. Харит** — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Санофи», «Мерк Шарп и Доум Б. В.».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

**Mikhail M. Kostik** — receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi companies.

**Irina V. Fridman** and **Susanna M. Kharit** — receives fees for lecturing from Pfizer, Sanofi, Merck Sharp and Dohme companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**Н. А. Любимова**

<https://orcid.org/0000-0002-5782-8373>

**И. В. Фридман**

<https://orcid.org/0000-0002-2633-491X>

**Л. С. Сорокина**

<https://orcid.org/0000-0002-9710-9277>

**Р. К. Раупов**

<https://orcid.org/0000-0001-7749-6663>

**Р. В. Идрисова**

<https://orcid.org/0000-0002-3440-7963>

**С. М. Харит**

<http://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

**М. М. Костик**

<http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
2. Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of pediatric rheumatology*. Elsevier Saunders; 2005. 792 p.
3. Beukelman T, Xie F, Chen L, et al; SABER Collaboration. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2773–2780. doi: 10.1002/art.34458.
4. Salvana EM, Salata RA. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):274–290. doi: 10.1128/CMR.00040-08.
5. Giancane G, Swart J, Bovis F, et al. Risk of infections in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic agents and/or methotrexate: results from pharmachild registry. Abstract number: 3116. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/risk-of-infections-in-juvenile-idiopathic-arthritis-patients-treated-with-biologic-agents-and-or-methotrexate-results-from-pharmachild-registry/>.
6. Abinun M, Lane JP, Wood M, et al. Infection-related death among persons with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1720–1727. doi: 10.3201/eid2210.151245.
7. Castillo RD, De la Pena W, Marzan KA. Diagnosis and management of infectious complications of childhood rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(4):322. doi: 10.1007/s11926-013-0322-6.
8. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al.; EULAR. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1704–1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193.
9. Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, et al. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):948–954. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637.
10. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
11. МУ 3.1.2943-11 Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В) [интернет]. [МУ 3.1.2943-11 Organizatsiya i provedeniye serologicheskogo monitoringa sostoyaniya kollektivnogo immuniteta k infektsiyam upravlyayemyim sredstvami spetsificheskoy profilaktiki (difteriya, stolbnyak, koklyush, kor', krasnukha, epidemicheskij parotit, poliomyelit, gepatit V). (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200088401>. Ссылка активна на 12.04.2019.
12. Кошечеева Ю.В., Харит С.М., Калинина Н.М. Особенности течения дифтерийного вакцинального процесса у детей с ревматическими заболеваниями // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2001. — № 6. — С. 44–49. [Koshcheeva IV, Kharit SM, Kalinina NM. Specific features of diphtheria vaccinal process in children with rheumatic diseases. *Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology*. 2001;(6): 44–49. (In Russ).]
13. Харит С.М. Вакцинопрофилактика детей с иммунопатологическими заболеваниями // *Фарматека*. — 2003. — № 2. — С. 33–37. [Kharit SM. Vaksinoprofilaktika detey s immunopato-
14. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(23):2449–2456. doi: 10.1001/jama.2013.6768.
15. Клинико-лабораторная диагностика коревой инфекции. Информационное письмо № 16. — М., 2002. — 15 с. [Kliniko-laboratornaya diagnostika korevoy infektsii. Informatsionnoye pis'mo №16. Moscow; 2002. 15 p. (In Russ).]
16. Заргарьянц А.И., Яковлева И.В., Селезнева Т.С., и др. Длительность и напряженность поствакцинального гуморального иммунитета к вирусам кори, паротита и краснухи // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2005. — № 5. — С. 15–19. [Zargar'yants AI, Yakovleva IV, Selezneva TS, et al. Dlitel'nost' i napryazhennost' postvaksinal'nogo gumoral'nogo immuniteta k virusam kori, parotita i krasnukhi // *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2005;(5):15–19. (In Russ).]
17. Шульгина Н.И., Стасенко В.Л. Оценка длительности и напряженности поствакцинального гуморального иммунитета к гепатиту В у лиц декретированных групп // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2011. — № 1. — С. 68–73. [Shulgina NI, Stasenko VL. Assessment of duration and intensity of post-vaccination humoral immunity to hepatitis B patients decreed groups. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2011;(1):68–73. (In Russ).]
18. Якимова Т.Н. Эпидемиологический надзор за дифтерией в России в период регистрации единичных случаев заболевания: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2015. — 22 с. [Yakimova TN. *Epidemiologicheskij nadzor za difteriyey v Rossii v period registratsii edinichnykh sluchayev zabolevaniya*. [dissertation abstract] Moscow; 2015. 22 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006646046>. Ссылка активна на 14.06.2019.
19. Kasapocur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1128–1130. doi: 10.1136/ard.2003.013201.
20. Borte S, Liebert UG, Borte M, et al. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):144–148. doi: 10.1093/rheumatology/ken436.
21. Stoof SP, Heijstek MW, Sijssens KM, et al. Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):728–734. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202561.
22. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010;28(31):5109–5113. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.080.
23. Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(7):46. doi: 10.1007/s11926-015-0519-y.
24. Miyamoto M, Ono E, Barbosa C, et al. Vaccine antibodies and T- and B-cell interaction in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(7):736–744. doi: 10.1177/0961203310397409.
25. Ogimi C, Tanaka R, Saitoh A, Oh-Ishi T. Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3): 208–211. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f7ce44.