

Д.Д. Ванькова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, М.А. Солошенко¹, Т.М. Дворянская^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, А.В. Мамутова¹, М.Г. Рудницкая¹, Н.А. Маянский¹, Н.Е. Ткаченко¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Вакцинация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом до назначения терапии моноклональным антителом к рецептору IL6 тоцилизумабом: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Ванькова Дарья Дмитриевна, аспирант ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел.: +7 (499) 134-14-94, e-mail: DD1201@mail.ru

Статья поступила: 26.06.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Обоснование. Инфекции являются основной причиной смерти пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. У взрослых пациентов с ревматоидным артритом смертность от респираторных инфекций в 2–5 раз выше, чем в популяции. Одним из частых инфекционных осложнений на фоне лечения тоцилизумабом — препаратом первого выбора для лечения системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) — является пневмония, течение которой отличаются скудная клиническая картина, нормальные значения лабораторных показателей активности болезни (СОЭ, С-реактивный белок) при выраженных изменениях в легких по данным компьютерной томографии. В случае развития острой респираторной инфекции у детей с системным ЮИА иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) отменяют. Часто это приводит к обострению основного заболевания и прогрессированию патологического процесса. В настоящее время в России вакцинация против пневмококковой инфекции не входит в стандарт ведения пациентов с ревматическими заболеваниями. Исследований по безопасности и эффективности вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ) пациентов с сЮИА, получающих генно-инженерные биологические препараты, не проводилось. **Описание клинического случая.** В статье представлен опыт иммунизации 13-валентной ПКВ девочки в возрасте 9 лет, выполненной в ходе научного исследования по изучению эффективности и безопасности вакцинации среди детей с сЮИА перед назначением ГИБП тоцилизумаба. Вакцинация не вызвала ухудшения течения основного заболевания (1 мес), привела к снижению частоты случаев острых респираторных инфекций (с 4 до 1 раза в течение 6 мес до и после вакцинации), прекращению использования антибактериальных препаратов в течение 6 мес после вакцинации. **Заключение.** Показаны безопасность 13-валентной ПКВ у ребенка с сЮИА с последующим снижением частоты респираторных заболеваний, их осложнений, применения антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: дети, пневмококковая инфекция, вакцинация, 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина, тоцилизумаб, системный ювенильный идиопатический артрит, клинический случай.

(Для цитирования: Ванькова Д. Д., Алексеева Е. И., Солошенко М. А., Дворянская Т. М., Исаева К. Б., Денисова Р. В., Мамутова А. В., Рудницкая М. Г., Маянский Н. А., Ткаченко Н. Е. Вакцинация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом до назначения терапии моноклональным антителом к рецептору IL6 тоцилизумабом: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (4): 322–327. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1926)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — гетерогенная группа болезней неизвестной этиологии со сложным иммуноагрессивным механизмом развития и непрерывно прогрессирующим течением, приводящим к ранней инвалидизации [1]. Наиболее тяжело протекает системный вариант заболевания (сЮИА), для

которого типичен широкий спектр внесуставных проявлений — фебрильная лихорадка, эритематозная сыпь, лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия [1, 2]. Большинство пациентов с сЮИА длительное время получают глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), что увеличивает риск развития инфекционных ослож-

нений [3]. В таких случаях иммунодепрессанты и ГИБП рекомендовано отменить [3, 4], однако такие действия чаще всего угрожают обострением основного заболевания и прогрессированием патологического процесса [5]. Более того, инфекционные осложнения являются основной причиной смерти у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Известно, например, что у взрослых пациентов с ревматоидным артритом смертность от респираторных инфекций в 2–5 раз выше, чем в популяции [6, 7].

Одной из наиболее частых причин респираторных инфекций у детей является пневмококк [7]. Для предупреждения развития пневмококковых инфекций эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют включить пневмококковые вакцины в программы иммунизации детей во всем мире [8]. Во многих странах рутинное применение пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) существенно сократило число случаев осложнений инфекционных заболеваний, вызванных этим микроорганизмом [7, 9]. При этом пневмококковые вакцины считаются достаточно безопасными [7, 8]. В России вакцинация против пневмококковой инфекции не входит в стандарт ведения детей, страдающих сЮИА, однако в исследовании, выполненном учеными НМИЦ здоровья детей, были показаны высокие эффективность и безопасность именно такой иммунизации [10]. Тем не менее остается неизвестным, является ли вакцинация с применением ПКВ эффективной и безопасной у детей с сЮИА, получающих ГИБП.

Цель описания клинического случая — представление данных по эффективности и безопасности вакцина-

ции против пневмококковой инфекции ребенка в дебюте сЮИА до назначения биологической терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка П., возраст 9 лет, постоянно проживает в Ямало-Ненецком автономном округе. Госпитализирована в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей (Москва) 07.11.2017 г. с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, распространенную пятнисто-папулезную сыпь, боль и припухлость голеностопных суставов.

Из анамнеза заболевания известно, что 19.10.2017 г. повышение температуры тела до 39,3°C сопровождалось распространенными полиморфными пятнисто-папулезными высыпаниями на коже. На фоне терапии антигистаминными средствами (какими — неизвестно, выписки нет) отмечалась кратковременная положительная динамика кожного процесса, однако с 30.10.2017 г. самочувствие ребенка ухудшилось: отмечены повышение температуры тела до 39,5°C, появление высыпаний на коже, артралгии, миалгии. Девочка госпитализирована в Салехардскую окружную клиническую больницу (30.10.2017 г.), был назначен преднизолон (доза неизвестна) с кратковременным положительным эффектом.

При обследовании в стационаре выявлены лейкоцитоз ($15,9 \times 10^9/\text{л}$ при норме до 11,5), анемия (гемоглобин 90 г/л при норме 120–145), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ; 56 мм/ч при норме до 20) и уровней (согласно записи участкового педиатра без уточнения значений показателей) С-реактивного белка

Daria D. Vankova¹, Ekaterina I. Alekseeva^{1,2}, Margarita A. Soloshenko¹, Tatiana M. Dvoriakovskaia^{1,2}, Ksenia B. Isaeva¹, Rina V. Denisova¹, Anna V. Mamutova¹, Mariya G. Rudnitskaya¹, Nikolay A. Mayansky¹, Natal'ya E. Tkachenko¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Experience of Vaccination of a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) with a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, prior to the Appointment of Therapy with Tocilizumab, an Anti-IL-6-Receptor Monoclonal Antibody

Background. Infections are the main cause of death for patients with autoimmune rheumatic diseases. In adult patients with rheumatoid arthritis (RA), mortality caused by respiratory infections is 2–5 times higher than in the population. One of the frequent infectious complications in the course of treatment with tocilizumab, the first-choice drug for treating systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA), is pneumonia characterized by a poor clinical picture, normal values of laboratory indices of the disease activity (ESR, C-reactive protein) with pronounced changes in the lungs revealed by computed tomography. In case of acute respiratory infection in children with systemic JIA, immunosuppressants and genetically engineered biological preparations (GEBP) are discontinued. This often leads to an exacerbation of the underlying disease and the progression of a pathological process. At present, vaccination against pneumococcal infection in Russia is not included in the standard for managing patients with rheumatic diseases. Studies of the safety and efficacy of vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in patients with sJIA receiving genetically engineered biological preparations were not conducted. **Clinical Case Description.** The article shares the experience of vaccination of a girl aged 9 years with a 13-valent PCV that was conducted in the course of a scientific investigation, which studied the efficacy and safety of vaccination of children with systemic JIA prior to prescription of GEBP tocilizumab. Vaccination did not cause a deterioration in the course of the main disease (1 month), led to a reduction in the incidence of acute respiratory infections (from 4 to 1 time within 6 months before and after vaccination), and discontinuation of antibacterial drugs within 6 months after vaccination. **Conclusion.** The safety of a 13-valent PCV in a child with sJIA and a decrease of the incidence of respiratory diseases after vaccination, their complications, and the use of antibacterial drugs have been shown.

Key words: children, pneumococcal infection, vaccination, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, tocilizumab, systemic juvenile idiopathic arthritis, clinical case.

(For citation: Vankova Daria D., Alekseeva Ekaterina I., Soloshenko Margarita A., Dvoriakovskaia Tatiana M., Isaeva Ksenia B., Denisova Rina V., Mamutova Anna V., Rudnitskaya Mariya G., Mayansky Nikolay A., Tkachenko Natal'ya E. Experience of Vaccination of a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) with a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, prior to the Appointment of Therapy with Tocilizumab, an Anti-IL-6-Receptor Monoclonal Antibody. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 322–327. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1926)

(СРБ) и антистрептолизина-О (АСЛО). В отделении девочка получала антибиотики (амоксциллин + 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 3200 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 в двух случаях с острым бронхитом, в лечении которых применялась антибактериальные препараты. Фебрильные судороги в анамнезе. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность без особенностей.

Физикальная диагностика

Объективно на момент госпитализации общее состояние тяжелое. Температура 37,6°C. Положение активное. Вес 24 кг. Рост стоя 133 см. Площадь поверхности тела 0,94 м². Состояние питания соответствует возрасту. Кожный покров бледный, сухой; имеется распространенная мелкопятнистая, линейная сыпь, на бедрах, в паховых областях и вокруг локтевых суставов — сливная. Слизистые оболочки чистые. Дужки зева не гиперемированы; миндалины чистые, без наложений. Подкожная клетчатка выражена достаточно, распределена равномерно. Лимфатическая система без системного увеличения. Костная система без видимых деформаций. Мышечный тонус удовлетворительный. Суставы: утренняя скованность до 30 мин, легкая припухлость, деформация и ограничение движений в голеностопных суставах. В остальных суставах без островоспалительных изменений, объем движений не ограничен. Энтезопатий, ригидности позвоночника нет. Органы дыхания: носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Органы кровообращения: область сердца не изменена. Границы сердца не расширены. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Мягкий систолический шум с P_{max} на верхушке сердца, экстракардиально не проводится. Органы пищеварения: аппетит хороший. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Стул оформленный, регулярный. Мочеполовая система сформирована по женскому типу, дизурии нет. Нервная система: без видимой патологии. Органы чувств: видит, слышит.

Предварительный диагноз

На основании клинической картины и данных анамнеза был заподозрен диагноз системного ювенильного идиопатического артрита.

Диагностические процедуры

По данным лабораторного обследования (от 08.11.2017 г.) выявлены повышение СОЭ (41 мм/ч), гипохромная анемия (гемоглобин 107 г/л), лейкоцитоз (лейкоциты $16,1 \times 10^9$ /л), повышение уровня СРБ (66 мг/мл при норме до 5) и АСЛО (762 Ед/мл при норме < 200), 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 г.) — 17 мм (в норме — отрицательный), на Диаскинтест (от 10.11.2017 г.) — отрицательная. Девочка проконсультирована фтизиатром, поставлен диагноз: «Инфицирована микобактериями туберкулеза с гиперергической реакцией на туберкулин». Осмотрена офтальмологом — исключен увеит.

Клинический диагноз

На основании результатов проведенного обследования поставлен диагноз: «Системный ювенильный идиопатический артрит. Инфицирование микобактериями туберкулеза».

Дифференциальная диагностика

При постановке диагноза юношеского артрита с системным началом необходимо было исключить гемобластозы, острую крапивницу, онкопатологию, аутовоспалительные синдромы. В ревматологическом отделении проведен полный комплекс обследований для исключения вышеперечисленных заболеваний.

Медицинские вмешательства

Учитывая форму заболевания, непрерывно-рецидивирующее течение, высокие лабораторные показатели активности заболевания, 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. С целью профилактики пневмококковой инфекции 17.11.2017 г. до начала биологической терапии ребенок был вакцинирован 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ). В тот же день отмечался подъем температуры тела до 38,7°C. В месте инъекции — гиперемия до 3 см в диаметре и отек мягкий тканей, которые сохранялись в течение 2 сут. 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 вырос, артралгии усилились. Новых жалоб ребенок не предъявлял. При лабораторном обследовании через 3 и 14 сут лабораторные показатели активности заболевания не выросли (табл. 1).

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

Динамика и исходы

01.12.2017 г. была иницирована терапия тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг: введено внутривенно 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. 2). Инфицирование микобактериями туберкулеза клинически не проявлялось, курс терапии ребенок перенес

Таблица 1. Лабораторные показатели активности системного ювенильного идиопатического артрита пациентки П. до и после введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины

Table 1. Laboratory indices of sJIA activity before and after administration of a 13-valent PCV

Показатели	До вакцинации, 08.11.2017 г.	После вакцинации	
		20.11.2017 г.	01.12.2017 г.
Гемоглобин, г/л	107	100	109
СОЭ, мм/ч	41	36	24
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	16,1	8,3	12,3
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	451	350	353
СРБ, мг/мл	66,6	75,4	62,3
Ферритин, нг/мл	177,2	206,8	82,7

Примечание (здесь и в табл. 2, 3). СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Note (here and in table 2, 3). СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein.

Таблица 2. Лабораторные показатели активности системного ювенильного идиопатического артрита пациентки П. на фоне терапии ингибитором IL6 тоцилизумабом

Table 2. Laboratory indices of sJIA activity in the course of therapy with tocilizumab, an IL-6 inhibitor

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

Таблица 3. Динамика показателей лабораторной активности системного ювенильного идиопатического артрита у пациентки П., вакцинированной 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной, на фоне биологической терапии тоцилизумабом

Table 3. Dynamics of laboratory indices of sJIA activity in a child vaccinated with a 13-valent PCV, in the course of biological therapy with tocilizumab

Показатели	До назначения терапии, 20.11.2017 г.	На фоне терапии (через 14 сут и 6 мес после первой инфузии)	
		15.12.2017 г.	04.05.2018 г.
Гемоглобин, г/л	100	111	124
СОЭ, мм/час	36	2	2
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,3	5,39	5,93
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	350	270	234
СРБ, мг/мл	75,37	< 1,00	< 1
Ферритин, нг/мл	206,3	32,35	24,76

хорошо, лабораторно проводился контроль безопасности терапии, контролировали показатели трансаминаз, креатинина, мочевины (все находились в пределах нормы).

19.12.17 г. девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии, назначенная терапия тоцилизумабом в режиме 1 раз в 2 нед была продолжена по месту жительства, препарат вводили регулярно. В течение последующих 6 мес состояние ребенка оставалось стабильным, обострений заболевания не зарегистрировано. Девочка перенесла острую респираторную инфек-

цию (1 эпизод), которая протекала в легкой форме, без осложнений, не потребовала назначения антибактериальной терапии. При плановой госпитализации в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей от 03.05.2018 г. жалоб не предъявляла, температура тела за время госпитализации не повышалась, при осмотре кожный покров был чистым от высыпаний, суставной синдром — вне обострения. При обследовании лабораторные показатели активности заболевания — соответствовали нормальным значениям (табл. 3).

Прогноз

Учитывая отсутствие активных системных проявлений болезни в течение 6 мес после назначения терапии и необходимости в назначении глюкокортикостероидов системного действия, прогноз для жизни пациентки благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ребенок поступил в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей через 20 сут с момента дебюта заболевания. Учитывая наличие длительной фебрильной лихорадки; распространенной пятнисто-папулезной, местами линейной, сыпи; артрита, артралгий, лабораторных признаков высокой активности заболевания (гипохромная анемия, тромбоцитоз, повышение СОЭ, СРБ) при отсутствии других причин (исключены гемобластозы, онкопатология, аутовоспалительные синдромы), ребенку был поставлен диагноз «M08.2. Системный ювенильный идиопатический артрит (по классификации ILAR)». Принято решение инициировать терапию моноклональным антителом к рецептору IL6 тоцилизумабом, продемонстрировавшим, по результатам ряда исследований, высокую эффективность и безопасность у детей с сЮИА [4, 5, 11]. При сборе анамнеза было установлено, что до дебюта сЮИА девочка по 4 раза в год болела острыми респираторными инфекциями, которые часто протекали в осложненной форме (острые бронхиты) и требовали назначения антибактериальных препаратов (по 2 курса). Принимая во внимание высокий риск развития инфекций, а в связи с этим необходимость временной отмены препарата и опасность частых обострений основного заболевания у часто болеющего ребенка, перед началом биологической терапии тоцилизумабом было принято решение вакцинировать ребенка 13-валентной ПКВ против пневмококковой инфекции. Вакцина включает 13 пневмококковых полисахаридов, полученных из бактерий *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, конъюгированных с белком-носителем CRM197 и адсорбированных на алюминия фосфате [12]. Введение 13-валентной ПКВ стимулирует выработку антител к капсулярным полисахаридам *S. pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекций, вызываемых включенными в вакцину серотипами этого микроорганизма [13]. Вакцина включает серотипы *S. pneumoniae*, вызывающие инвазивные пневмококковые инфекции по всему миру [12, 13]. Эффективность вакцины в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе пневмонии и острого среднего отита, была доказана в крупномасштабных клинических исследованиях [14].

Основанием для принятия решения о вакцинации пациентки П. явились данные исследований, которые подтверждают высокую эффективность и безопасность вакцинации против пневмококка [15]. В 35 центрах США было проведено двойное слепое в параллельных группах рандомизированное исследование (IV фаза), в которое включали пациентов с активным ревматоидным артритом, получавших метотрексат и тоцилизумаб [15]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу комбинированного лечения тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг в течение 4 нед и метотрексатом ($n = 61$) и группу монотерапии метотрексатом в режиме одного введения 1 раз/нед ($n = 30$). На 3-й нед терапии была собрана сыворотка крови для измерения довакцинального уровня антител, после чего пациенты были вакцинированы ПКВ23. Спустя 5 нед сыворотку собирали с целью измерения уровня посвакцинальных антител. В исследование был включен 91 пациент. Установлено,

что на 5-й нед после вакцинации 60 и 71% пациентов, находившихся на комбинированном лечении и монотерапии соответственно, ответили двукратным повышением уровня антител к серотипам 23-валентной ПКВ. Статистически значимых различий величины эффекта в группах не обнаружено: разница значений абсолютного риска составила 10,8% (95% доверительный интервал 33,7–12,0). Двое из 3 пациентов в группе комбинированной терапии, не ответивших на вакцинацию повышением титра антител, достигли защитных уровней к 8-й нед после вакцинации. В результате исследования были сделаны выводы, что кратковременное лечение, включавшее тоцилизумаб, существенно не меняет гуморальные реакции на 23-валентную пневмококковую вакцину.

В настоящее время во многих странах вакцинация больных ЮИА против пневмококка является обязательной [16–18]. У нашей пациентки вакцинация 13-валентной ПКВ продемонстрировала свою клиническую эффективность: при анализе заболеваемости в течение 6 мес после вакцинации частота случаев острых респираторных заболеваний снизилась, осложненных форм не отмечалось, антибактериальные препараты в лечении не применялись, в то время как до вакцинации ребенок относился к группе часто болеющих детей. Как следствие, ингибитор IL6 тоцилизумаб вводился регулярно, что обеспечило достижение клинико-лабораторной ремиссии основного заболевания. Наряду с высокой эффективностью представленный клинический пример демонстрирует хорошую переносимость и безопасность вакцины. Нежелательные реакции в виде гиперемии и легкого отека в месте инъекции отмечаются и у здоровых детей, вакцинированных 13-валентной ПКВ; обострения основного заболевания и его распространение в течение 6 мес после иммунизации не зарегистрировано. Высокая безопасность вакцинации нашей пациентки отражает результаты многолетних исследований, в которых показано, что вакцинация против пневмококка является эффективной и безопасной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует, что вакцинация против пневмококковой инфекции 13-валентной ПКВ пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом в дебюте заболевания не вызвала ухудшения общего состояния ребенка, не отмечалось новых жалоб и симптомов заболевания, лабораторные показатели активности заболевания не выросли. 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).

Путем вакцинации против пневмококковой инфекции детей с системным ЮИА, получающих биологические препараты, планируется снизить частоту острых респираторных заболеваний и их бактериальных осложнений, частоту применения антибактериальных препаратов и, соответственно, частоту временной отмены терапии основного заболевания и его обострений.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От отца пациентки получено письменное добровольное информированное согласие (от 03.05.2018 г.) на публикацию результатов ее обследования и лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Novartis.

Т. М. Дворяковская — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

К. Б. Исаева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Novartis.

Н. А. Маянский — чтение лекций для компаний Pfizer и GlaxoSmithKline.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alekseeva — receiving research funding from pharmaceutical companies Roche, Abbott, Pfizer, Novartis.

Tatiana M. Dvoriakovskaia — receiving research funding from pharmaceutical companies Roche, Pfizer.

Ksenia B. Isaeva — receiving research funding from pharmaceutical companies Roche, Novartis.

Nikolay A. Mayanskiy — receiving research funding and fees for being a speaker from pharmaceutical companies Pfizer and GlaxoSmithKline.

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

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

М. А. Солошенко <http://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. *Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения*. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. / Под общей ред. Баранова А.А. — М.: ВЕДИ; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenilnyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya*. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov. Ed by Baranov A.A. Moscow: VEDI; 2007. 368 p. (In Russ).]
2. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 1 — С. 78–94. [Alexeeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Current pediatrics*. 2015;14(1):78–94. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i1.1266.
3. Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(5):327. doi: 10.1007/s11926-013-0327-1.
4. Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, et al. A review of recent advances using tocilizumab in the treatment of rheumatic diseases. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):21–42. doi: 10.1007/s40744-018-0102-x.
5. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092.
6. Rakoczi E, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open*. 2017;3(2):e000484. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000484.
7. who.int [интернет]. Иммунизация, вакцины и биологические препараты. Пневмококковая инфекция. [Immunization, Vaccines and Biologicals. Pneumococcal disease. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/ru/>. Ссылка активна на 21.06.2018.
8. Berntson L, Fasth A, Andersson-Gare B, et al. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: a population based incidence study from the Nordic countries. International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. *J Rheumatol*. 2001;28(12):2737–2743.
9. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1849–1857. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::aid-anr22>3.0.co;2-f.
10. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В., и др. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей

- с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 6 — С. 493–501. [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Denisova RV, et al. Immunization with a pneumococcal polysaccharide vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations: a prospective study. *Current pediatrics*. 2017;16(6):493–501. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i6.1822.
11. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 1 — С. 37–56. [Baranov AA, Alexeeva EI, Bzarova TM, et al. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Current pediatrics*. 2013;12(1):37–56. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i1.557.
 12. Таточенко В.К., Намазова-Баранова Л.С. 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 2 — С. 44–47. [Tatochenko VK, Namazova-Baranova LS. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Current pediatrics*. 2012;11(2):44–47. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i2.209.
 13. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(6):485–489. doi: 10.1097/01.inf.0000129685.04847.94.
 14. chemeurope.com [Internet]. Pneumococcal conjugate vaccine [cited 2017 Jul 29]. Available from: http://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Pneumococcal_conjugate_vaccine.html.
 15. Bingham CO, 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818–822. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
 16. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1341–1348. doi: 10.1056/NEJMoa035060.
 17. Костинов М.П., Тарасова А.А. *Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях*. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoï infektsii i grippa pri autoimmunnykh zabolevaniyakh*. Moscow: MDV; 2009. 252 p. (In Russ).]
 18. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):100–121. doi: 10.1086/313608.