

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Д.Д. Ванькова<sup>1</sup>, Т.М. Дворяковская<sup>1, 2</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>,  
А.В. Мамутова<sup>1</sup>, А.М. Чомахидзе<sup>1</sup>, Н.А. Маянский<sup>1</sup>, Н.Е. Ткаченко<sup>1</sup>, М.В. Курдуп<sup>1</sup>,  
Т.В. Радыгина<sup>1</sup>, И.В. Зубкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

# Иммунизация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной и вакциной против гемофильной палочки типа b, конъюгированной со столбнячным анатоксином, пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающего тоцилизумаб: 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: 24.05.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

**Обоснование.** Охват вакцинацией пациентов с ревматическими заболеваниями остается крайне низким. При этом инфекции являются основной причиной смерти таких пациентов. У взрослых пациентов с ревматоидным артритом смертность от респираторных инфекций в 2–5 раз выше, чем в популяции. Одними из частых инфекционных осложнений на фоне лечения тоцилизумабом — препаратом первого выбора для лечения больных с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) — являются пневмония и острый синусит, течение которых отличаются скудной клинической картиной, нормальные значения лабораторных показателей активности болезни (СОЭ, С-реактивный белок) при выраженных изменениях в легких и придаточных пазухах носа по данным компьютерной томографии. Развитие инфекционного осложнения, в свою очередь, может вызвать обострение основного заболевания самостоятельно или вследствие временной отмены иммуноподавляющей терапии. **Описание клинического случая.** Представлен опыт иммунизации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) и вакциной против гемофильной палочки типа b, конъюгированной со столбнячным анатоксином, мальчика 1,5 лет с сЮИА, получающего терапию моноклональным антителом к рецептору IL6 тоцилизумабом. В результате вакцинации отмечено повышение уровня антител против пневмококка и гемофильной палочки более чем в 2 раза. При этом вакцинация не оказала негативного влияния на течение основного заболевания: уровни предикторов обострения основного заболевания — белка S100 и высокочувствительного С-реактивного белка — значимо не увеличились в сравнении с довакцинальным периодом. **Заключение.** Показана эффективность и безопасность иммунизации ПКВ13 и вакциной против гемофильной палочки типа b, конъюгированной со столбнячным анатоксином, ребенка с сЮИА на фоне терапии тоцилизумабом. **Ключевые слова:** дети, пневмококковая инфекция, вакцинация, 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина, вакцина против гемофильной палочки типа b, конъюгированная со столбнячным анатоксином, тоцилизумаб, системный ювенильный идиопатический артрит.

**(Для цитирования:** Алексеева Е. И., Ванькова Д. Д., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б., Денисова Р. В., Мамутова А. В., Чомахидзе А. М., Маянский Н. А., Ткаченко Н. Е., Курдуп М. В., Радыгина Т. В., Зубкова И. В. Иммунизация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной и вакциной против гемофильной палочки, конъюгированной со столбнячным анатоксином, пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающего тоцилизумаб: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (3): 180–186. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2035)

## ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — группа болезней со сложным иммуноагрессивным механизмом развития и непрерывно прогрессирующим течением [1]. Наиболее тяжело протекает системный вариант заболе-

вания (сЮИА), который отличается широким спектром внесуставных проявлений — сыпью, лихорадкой, лимфаденопатией, гепато- и/или спленомегалией [1, 2]. Большинство пациентов с сЮИА длительное время получают различные режимы иммуноподавляющей тера-

пии, в том числе генно-инженерные биологические препараты, что увеличивает риск развития инфекционных осложнений [3]. При присоединении инфекции терапии основного заболевания, как правило, отменяют [3, 4], что угрожает обострением основного заболевания [5]. Известно, что пневмония и сепсис, обусловленные чаще всего пневмококком и гемофильной палочкой, являются ведущими причинами смерти среди пациентов с ревматоидным артритом [6, 7].

Для профилактики этих инфекций Всемирная организация здравоохранения рекомендует включить пневмококковые и гемофильные вакцины в программы рутинной иммунизации детей [8]. Во многих странах применение пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) и вакцин против гемофильной инфекции в планах Национальной программы иммунизации существенно сократило число случаев осложнений инфекционных заболеваний, вызванных этими микроорганизмами [7, 9]. В России вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций не является обязательной для детей, страдающих ревматоидным артритом. Вместе с тем были показаны эффективность и безопасность иммунизации таких пациентов против пневмококка [10]. Тем не менее остается неизвестным, является ли вакцинация с применением ПКВ эффективной и безопасной у детей с сЮИА, получающих генно-инженерные биологические препараты. Исследований эффективности и безопасности вакцинации против гемофильной палочки пациентов с сЮИА в России не проводили.

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

ции против пневмококковой и гемофильной инфекций типа b ребенка с сЮИА, получающего лечение моноклональными антителами к рецептору интерлейкина 6 тоцилизумабом.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Мальчик Я., русский, 1 год, проживает в сельской местности Тюменской области. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с гестозом, острой респираторной инфекцией (ОРИ) в I триместре; роды на 40-й нед путем кесарева сечения (слабость родовой деятельности). Перенесенные ребенком заболевания: ОРИ в возрасте 9 мес, лечение — антибактериальная терапия (азитромицин); в 1 год 3 мес — повышение температуры (37,7°C), лечение — симптоматическое. Аллергоанамнез: с 3 мес сыпь на шерсть животных. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

#### Анамнез заболевания

Заболел остро в возрасте 11 мес с повышения температуры тела до 39°C. Осмотрен педиатром по месту жительства, назначены интерферон альфа-2b и ибупрофен без эффекта — ребенок продолжал лихорадить. Через 3 сут на коже появилась распространенная сыпь по типу крапивницы, мальчик был госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом «Острая респираторная вирусная инфекция. Аллергическая реакция неясного генеза. Анемия легкой степени». При обследовании

Ekaterina I. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, Dar'ya D. Van'kova<sup>1</sup>, Tatyana M. Dvoryakovskaya<sup>1, 2</sup>, Kseniya B. Isaeva<sup>1</sup>, Rina V. Denisova<sup>1</sup>, Anna V. Mamutova<sup>1</sup>, Aleksandra M. Chomahidze<sup>1</sup>, Nikolay A. Mayanskiy<sup>1</sup>, Natalya E. Tkachenko<sup>1</sup>, Maria V. Kurdup<sup>1</sup>, Tatyana V. Radygina<sup>1</sup>, Irina V. Zubkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and Haemophilus Influenzae-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Tocilizumab: Clinical Case

**Background.** Vaccination coverage in patients with rheumatic diseases remains extremely low. Moreover, infections are the leading cause of death in such patients. Respiratory infections mortality is 2–5 times higher in adults with rheumatoid arthritis than in overall population. The most frequent infectious complications in patients receiving Tocilizumab (first-line drug for treatment of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)) are pneumonia and acute sinusitis. Their clinical course differs: slight clinical presentation, reference ranges of laboratory tests of disease activity (ESR, C-reactive protein), significant changes in lungs and paranasal sinuses according to the computer tomography. Infectious complications development can cause aggravation of prior disease itself or due to temporary immunosuppressive therapy cessation. **Clinical Case Description.** The experience of immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine in the 1,5 years old boy with SJIA receiving interleukin-6 receptor monoclonal antibody Tocilizumab is presented. The result of such vaccination was increase of pneumococcal and haemophilus influenzae antibodies levels by more than two times. Meanwhile vaccination had no negative impact on the prior disease course: the levels of predictors of prior disease aggravation such as protein S100 and highly sensitive C-reactive protein did not increase significantly in comparison with the period before vaccination.

**Conclusion.** The efficiency and safety of immunization with PCV13 and haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine in the child with SJIA receiving Tocilizumab is presented.

**Key words:** children, pneumococcal disease, vaccination, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine, Tocilizumab, systemic juvenile idiopathic arthritis.

(For citation: Alekseeva Ekaterina I., Van'kova Dar'ya D., Dvoryakovskaya Tatyana M., Isaeva Kseniya B., Denisova Rina V., Mamutova Anna V., Chomahidze Aleksandra M., Mayanskiy Nikolay A., Tkachenko Natalya E., Kurdup Maria V., Radygina Tatyana V., Zubkova Irina V. 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and Haemophilus Influenzae-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Tocilizumab: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 180–186. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2035)

в клиническом анализе крови лейкоциты  $17,4 \times 10^9$ /л, сегментоядерные 73%, палочкоядерные 3%, тромбоциты  $460 \times 10^9$ /л, гемоглобин 108 г/л. Назначены амоксициллин в дозе 125 мг 3 раза/сут, супрастин по 0,1 мл внутримышечно, азитромицин по 100 мг 1 раз/сут № 3. На фоне лечения сохранялись субфебрильная температура тела, сыпь. Через 10 сут после госпитализации ребенок был выписан домой. Но уже на следующий день вновь отмечено повышение температуры тела до  $38^\circ\text{C}$ , усиление степени выраженности сыпи. Через двое суток амбулаторно был осмотрен отоларингологом, поставлен диагноз «Двусторонний средний отит». Назначены антибактериальная терапия (цефуросим), антигистаминные препараты. Через 1 нед состояние с ухудшением: подъем температуры тела до  $40^\circ\text{C}$ , распространение сыпи по всему телу. Спустя еще 5 сут госпитализирован в областную клиническую больницу г. Тюмени. При обследовании: лейкоцитоз ( $28,5 \times 10^9$ ), гемоглобин 98 г/л (при обследовании в динамике снижение до 82 г/л), С-реактивный белок (СРБ) в норме, ферритин  $> 1352$  нг/мл. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, по магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга патологии не выявлено. Выполнена пункция костного мозга (исключены гемобласты). Лечение по месту жительства после выписки из стационара: антибактериальная терапия, вводился дексаметазон. На фоне терапии дексаметазоном температура тела нормализовалась, сыпь исчезла. Направлен в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей (Москва) для дообследования и назначения терапии.

#### Физикальная диагностика

При поступлении в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей в возрасте 1 года состояние оценено как среднетяжелое. Температура тела ребенка в норме. При поступлении отмечались признаки острого ларинготрахеита, ринита без повышения температуры тела. При осмотре: бледность кожи, распространенная пятнисто-папулезная летучая сыпь (рис. 1), припухлость и умеренное ограничение движений в коленных и локтевых суставах. Утренней скованности, ригидности позвоночника и энтезопатий не было.

**Рис. 1.** Пациент Я., 1 год: при поступлении в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей отмечаются бледность кожи, распространенная пятнисто-папулезная летучая сыпь  
**Fig. 1.** Patient Ya., 1 year: at hospitalization in rheumatology department of NMRCC there was skin pallor, generalized maculopapular transient rash



#### Предварительный диагноз

Учитывая данные анамнеза заболевания и лабораторные показатели, поставлен предварительный диагноз: «Юношеский артрит с системным началом».

#### Динамика и исходы

Для уточнения диагноза в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей проведено лабораторно-инструментальное обследование.

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

**Биохимический анализ крови:** ревматоидный фактор  $< 20$  МЕд/мл (норма  $< 20$ ), СРБ 1,99 г/л (норма  $< 5$ ), ферритин 189,6 нг/мл (норма 12–80).

**Иммунологическое обследование:** антинуклеарные антитела, антитела (IgG) к двуспиральной ДНК, антитела (IgG и IgM) к кардиолипину, общие IgA, G и M, С3- и С4-компоненты комплемента — в пределах референсных значений.

**Серологическое исследование:** антитела к *Salmonella typhimurium/enteritidis*, *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis*, *Chlamydia sp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, антитела к лямблиям, токсоплазмам, аскаридам, вирусам Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу и вирусам герпеса 1, 2, 6-го типов не обнаружены.

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

По данным инструментальных обследований (приведены в порядке их выполнения в стационаре) исключены воспалительные изменения в легких, онкопатология, серозиты:

- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: признаки умеренной гепатоспленомегалии;
- УЗИ почек и мочевого пузыря: патологии не выявлено;
- эхокардиография: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме; данных за врожденный порок сердца нет;
- пункция костного мозга: костный мозг богат клеточными элементами, полиморфный;
- электрокардиография: высоковольтажный зубец R в левых грудных отведениях; синдром ранней реполяризации миокарда желудочков; нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков — умеренные, возможно, тахизависимые;
- МРТ всего тела: картина синовита локтевых и коленных суставов с умеренным неравномерным утолщением синовиальной оболочки; данных за наличие дополнительных образований в головном и спинном мозге, органах грудной и брюшной полостей, забрюшинном пространстве, позвоночнике не получено;
- КТ грудной клетки: убедительных данных за острый патологический процесс не получено.

**Осмотр ЛОР-врачом:** признаков острой ЛОР-патологии нет.

**Осмотр офтальмологом:** признаков увеита нет.

Учитывая наличие активного суставного синдрома неустановленной причины длительностью более

6 нед, развившегося в возрасте до 16 лет, при исключении другой причины патологии суставов, наличие системных проявлений заболевания (лихорадка, сыпь), повышение лабораторных показателей активности, был выставлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом, активность 2-й степени, функциональный класс 2».

Учитывая форму заболевания, непрерывно рецидивирующее течение, прогрессирующую инвалидизацию ребенка, на 44-е сут госпитализации в НМИЦ здоровья детей инициирована терапия моноклональным антителом к рецептору интерлейкина 6 тоцилизумабом в дозировке 12 мг/кг массы тела на введение. На фоне терапии тоцилизумабом состояние ребенка улучшилось: сыпь, лихорадка и суставной синдром были купированы, показатели лабораторной активности заболевания нормализовались (концентрация гемоглобина повысилась с 98 до 110 г/л, СОЭ снизилась с 26 до 15 мм/ч). Однако на следующий день после введения препарата как нежелательная реакция отмечалась нейтропения до  $800 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $> 1500$ ). Пациенту вводили филграстим (10 мкг/кг) с положительным эффектом. Через 2 нед от начала терапии тоцилизумабом дозировка препарата была снижена до 8 мг/кг — нежелательных побочных реакций не наблюдалось. По месту жительства тоцилизумаб вводился регулярно, при этом однократно отмечена нейтропения  $700 \times 10^9/\text{л}$ , в связи с чем вводился филграстим. Обострений суставного синдрома в течение последующих 6 мес не отмечалось, показатели лабораторной активности заболевания оставались в пределах нормы.

В возрасте 1 года 6 мес ребенок повторно госпитализирован в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей в соответствии с утвержденным протоколом «Персонализированная иммунизация детей с юношеским артритом против пневмококковой и гемофильной инфекции типа b (Hib-инфекции) в условиях лечения иммунодепрессантами и генно-инженерными биологическими препаратами на основе анализа вакцинального ответа, динамики показателей активности и предикторов обострения заболевания» для участия в клинической апробации вакцины против пневмококковой и гемофильной инфекций типа b с целью предупреждения осложненного течения инфекций.

При поступлении в отделение активных жалоб не было, состояние ребенка средней тяжести по основному заболеванию. Температура  $36,6^\circ\text{C}$ . Положение в постели активное. Вес 11 кг, рост 80 см, площадь поверхности тела 0,49. Состояние питания удовлетворительное. Кожные покровы бледные, умеренной влажности, чистые от патологических высыпаний. Слизистые оболочки чистые. Зев, миндалины: небные дужки не гиперемированы, миндалины 2-го размера, рыхлые, без наложений. Подкожная клетчатка выражена достаточно, распределена равномерно. *Лимфатическая система*: периферические лимфатические узлы не увеличены. *Костная система*: выраженных деформаций нет. *Мышцы, суставы*: мышечный тонус удовлетворительный. Островоспалительных изменений в суставах нет. Движения в суставах свободные, безболезненные. Утренней скованности, энтезопатий, ригидности позвоночника нет. *Органы дыхания*: носовое дыхание затруднено, слизистое отделяемое; в легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. *Органы кровообращения*: область сердца не изменена, границы сердца не расширены, тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. *Органы пищеварения*: аппетит сохранен,

живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. *Мочеполовая система*: мочеиспускание свободное, безболезненное. Дизурических явлений нет. *Нервная система*: менингеальной и общемозговой симптоматики нет.

С целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии, а также возможности проведения вакцинации в отделении выполнено *лабораторно-инструментальное обследование*. Показатели лабораторной активности заболевания (уровень лейкоцитов, СОЭ, тромбоцитов, гемоглобина, ферритина, СРБ) в пределах нормы. Микробиологическое исследование мазка из зева — найдена нормальная флора. УЗИ органов брюшной полости — признаки умеренной гепатоспленомегалии, реактивных изменений поджелудочной железы. УЗИ почек — патологии не выявлено. Эхокардиографическое исследование — полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме. Данных за врожденный порок сердца нет. КТ органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Осмотр офтальмологом: умеренные признаки ухудшения венозного оттока обоих глаз, признаки увеита не обнаружены. Осмотр ЛОР-врачом: острой ЛОР-патологии не выявлено.

На 2-е сут госпитализации ребенок был вакцинирован 13-валентной конъюгированной ПКВ и вакциной против гемофильной палочки, конъюгированной со столбнячным анатоксином. В раннем поствакцинальном периоде отмечался кратковременный отек мягких тканей в месте инъекции. После вакцинации как нежелательная реакция у ребенка наблюдались признаки ОРВИ с явлениями ларинготрахеита, что потребовало антибактериальной терапии (амоксциллин + клавулановая кислота по 40 мг/кг в сутки в течение 5 сут) с положительным эффектом.

За время наблюдения в ревматологическом отделении признаков обострения заболевания не отмечалось: температура тела оставалась нормальной, высыпаний на коже не было, суставной синдром оставался стабильным; при лабораторном обследовании в динамике показатели лабораторной активности заболевания находились в пределах нормы (табл. 1).

Для оценки эффективности вакцинации проводилось исследование динамики уровня антител против пневмококка и гемофильной палочки до и через 3 нед после вакцинации. Для оценки безопасности вакцинации измеряли уровни высокочувствительного СРБ и белка S100 (MR), являющихся предикторами обострения основного заболевания (табл. 2).

При оценке заболеваемости до и после вакцинации отмечено снижение частоты эпизодов ОРВИ. В частности, было известно, что в период с февраля 2019 по июнь 2019 г. ребенок не болел ОРВИ, поэтому не было необходимости в антибактериальной терапии. Введения тоцилизумаба ребенок не пропускал, и, со слов мамы, обострений основного заболевания не отмечалось.

### Прогноз

Учитывая ранее начало терапии, хороший ответ на лечение основного заболевания, снижение общего числа инфекционных событий после вакцинации против пневмококковой и гемофильной инфекций, прогноз для жизни благоприятный.

**Таблица 1.** Динамика лабораторных показателей активности заболевания до и после вакцинации ПКВ13 и вакциной против гемофильной палочки, конъюгированной со столбнячным анатоксином

**Table 1.** The dynamic of laboratory tests of disease activity before and after immunization with PCV13 and haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine

Показатели	До вакцинации 18.01.2019	После вакцинации 26.01.2019
Лейкоциты, $10^9$ /л	9,2	6,85
Гемоглобин, г/л	126	121
Тромбоциты, $10^9$ /л	426	197
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2	5
С-реактивный белок, г/л	< 1,0	< 1,0
Ферритин, нг/мл	21,25	42,85

**Таблица 2.** Оценка лабораторных показателей эффективности и безопасности вакцинации: до и через 3 нед после вакцинации

**Table 2.** The estimation of immunization efficiency and safety laboratory data before and three months after immunization

Показатели	До вакцинации	После вакцинации (через 3 нед)
Белок S100, мкг/мл	0,776	1,82
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	< 0,4	< 0,4
Антитела против пневмококка, Ед/мл	56,8	259
Антитела против гемофильной палочки, мкг/мл	0,182	4,25

### Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз представлены на рис. 2.

### Мнение пациента

Со слов мамы, вакцинация от пневмококковой и гемофильной инфекций благоприятно повлияла на состояние здоровья ребенка: число эпизодов ОРИ уменьшилось, частота применения антибактериальных средств также снизилась.

### ОБСУЖДЕНИЕ

сЮИА является наиболее тяжелой формой ювенильного ревматоидного артрита [11]. В настоящее время сЮИА рассматривают как аутовоспалительное, а не аутоиммунное заболевание [12, 13]. В основе патогенеза заболевания лежат активация механизмов врожденного иммунитета и гиперпродукция макрофагами провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (interleukin, IL) 1, 6, 18, фактора некроза опухоли альфа, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Последнее индуцирует возникновение системных клинических проявлений болезни (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, серозит, артрит, лимфаденопатия) и в конечном итоге развитие жизнеугрожающего осложнения — гемофагоцитарного синдрома [12, 14].

Высокую эффективность в терапии системных проявлений сЮИА и в качестве монотерапии показали ингибиторы IL6 (тоцилизумаб) и IL1 (канакинумаб) [15–17], одобренные к применению у детей старше 2 лет [15–17]. Наиболее заметным преимуществом тоцилизумаба является его эффективность в качестве монотерапии сЮИА [18]. Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к рецептору IL6. Препарат селективно связывает как мембранные, так и растворимые формы рецептора [19, 20]. Тоцилизумаб подавляет функцию нейтрофилов, Т-клеток, моноцитов, остеокластов, а также дифференцировку В-клеток [20, 21]. Ожидается, что тоцилизумаб увеличивает риск инфекционных событий с развитием вторичного иммунодефицитного состояния [21, 22], поэтому профилактика инфекционных осложнений на фоне терапии тоцилизумабом должна быть одной из приоритетных задач для специалистов, занимающихся лечением таких пациентов [23, 24].

Ребенок Я. поступил в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей спустя 1 мес от начала заболевания. Учитывая наличие длительной фебрильной лихорадки, распространенной пятнисто-папулезной, сыпи, артрита, артралгий, а также лабораторных признаков высокой активности заболевания (гипохромная анемия, тромбоцитоз, повышение СОЭ, СРБ) при отсутствии дру-

**Рис. 2.** Пациент Я.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз

**Fig. 2.** Patient Ya.: disease progression, key events and prognosis



гих причин (исключены гемобластозы, онкопатология, аутовоспалительные синдромы), ребенку был поставлен диагноз «M08.2 Системный ювенильный идиопатический артрит (по классификации ILLAR)». Учитывая форму заболевания, по жизненным показаниям, для предотвращения прогрессирования заболевания, развития деструктивных изменений суставов, а также жизнеугрожающего осложнения — синдрома активации макрофагов, ребенку была инициирована терапия тоцилизумабом. На фоне терапии состояние ребенка улучшилось: купировались лихорадка и суставной синдром, исчезла сыпь, нормализовались лабораторные показатели активности заболевания. При анализе случаев инфекций было выяснено, что до начала заболевания в течение года ребенок перенес 3 эпизода ОРИ, два из них потребовали антибактериальной терапии. Учитывая возраст пациента, форму заболевания, необходимость длительной иммуноподавляющей терапии, высокий риск развития осложненных форм инфекционных заболеваний, ребенка решено было привить от пневмококковой и гемофильной инфекций. Основанием для принятия решения о вакцинации пациента явились данные исследований, которые подтверждают высокую эффективность и безопасность иммунизации против пневмококка.

В Японии 190 пациентов с ревматоидным артритом были вакцинированы ПКВ23 [25]. Пациенты были рандомизированы в группы, получающие тоцилизумаб ( $n = 50$ ), тоцилизумаб + метотрексат ( $n = 54$ ), метотрексат ( $n = 62$ ), и контрольную группу ревматоидного артрита ( $n = 24$ ). Оценивали концентрации IgG и функциональную активность антител (опсофагоцитарный ответ) к серотипам пневмококка 6В и 23F, а также активность антител до и через 4–6 нед после вакцинации. Показано, что частота положительного ответа в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, была сопоставима с таковой в контрольной группе ревматоидного артрита для каждого серотипа. Метотрексат в комбинации с тоцилизумабом оказывал негативное влияние на эффективность вакцины по сравнению с группой, получавшей только тоцилизумаб: для серотипа 6В — отношение шансов 0,45 (95% доверительный интервал 0,25–0,82), для серотипа 23F — 0,56 (0,31–1,04); индекс опсонизации (показатель функциональной активности антител) для серотипа 23F — 0,54 (0,29–0,99). Многофакторный анализ подтвердил, что тоцилизумаб не связан с неадекватным иммунным ответом на серотипы пневмококка, входящие в состав вакцины [25].

У пациента Я. вакцинация против пневмококка и гемофильной инфекции показала свою высокую эффективность при оценке лабораторных показателей, а именно повышение уровня антител против этих инфекций в 2 и более раза. При этом не отмечалось негативного воздействия вакцинации на течение основного заболевания: наблюдение за состоянием ребенка в отделении не показало признаков обострения и/или ухудшения общего состояния, лабораторные показатели активности заболевания оставались нормальными. Местная реакция в виде кратковременного отека мягких тканей в месте инъекции ПКВ13 не отличалась от таковой в популяции здоровых сверстников [25]. За время наблюдения в отделении ребенок перенес 1 эпизод ОРИ с признаками ларинготрахеита, возникший на 5-е сут после вакцинации и потребовавший назначения антибактериального препарата. Через 21 сут были оценены пока-

затели-предикторы обострения ревматоидного артрита — высокочувствительный СРБ и белок S100 [24, 25]: их повышения по сравнению с довакцинальным периодом не отмечено.

За прошедшие 6 мес с момента вакцинации эпизодов ОРИ у ребенка не было, соответственно, тоцилизумаб вводился регулярно, что обеспечило непрерывное лечение основного заболевания без его обострений. Таким образом, вакцинация нашего пациента подтвердила результаты многолетних исследований, указывающих на эффективность и безопасность вакцинации против пневмококка и гемофильной палочки пациентов с ювенильным ревматоидным артритом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность и безопасность вакцинации против гемофильной и пневмококковой инфекций пациента с сЮИА, получающего биологическую терапию тоцилизумабом. Через 21 сут после вакцинации титр антител против этих инфекций был увеличен более чем в 2 раза, при этом повышения уровня предикторов обострения заболевания не отмечалось. При наблюдении за ребенком после вакцинации в отделении ревматологии признаков обострения основного заболевания не выявлено. Анализ частоты эпизодов ОРИ в течение 6 мес показал их снижение с 3 до 0, частоты применения антибактериальных средств — с 2 до 0.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От мамы пациента получено письменное информированное добровольное согласие (от 01.06.2019) на публикацию результатов обследования и лечения ребенка, а также фотографий.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

**Р. В. Денисова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

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

## CONFLICT OF INTERESTS

**Ekaterina I. Alexeeva** — receiving research grants from Roche, Pfizer, Centocor, Novartis companies.

**Tatyana M. Dvoryakovskaya** — receiving research grants from Roche, Pfizer companies.

**Rina V. Denisova** — receiving research grants from Roche, Centocor, Novartis companies.

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

## ORCID

**Е. И. Алексеева**

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

## 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. Pinheiro FA, Souza DC, Sato EI. A study of multiple causes of death in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2221–2228. doi: 10.3899/jrheum.150166.
7. Иммунизация, вакцины и биологические препараты. Пневмококковая инфекция [интернет]. — ВОЗ; 2014. [Immunization, vaccines and biologicals. *Pneumococcal disease* [Internet]. WHO; 2014. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/ru/>. Ссылка активна на 21.03.2019.
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<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. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
12. Клинические рекомендации «Юношеский артрит с системным началом» [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii "Yunosheskij artrit s sistemnym nachalom" [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recomend/58>. Ссылка активна на 12.04.2019.
13. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children (The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis»; 18–20 of September, 2013, St. Petersburg). *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.
14. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):5. doi: 10.1186/s12969-016-0130-4.
15. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(4):493–500. doi: 10.1080/14740338.2017.1303479.
16. Roszkiewicz J, Orczyk K, Smolewska E. Tocilizumab in the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis — single-centre experience. *Reumatologia*. 2018;56(5):279–284. doi: 10.5114/reum.2018.79497.
17. Grevich S, Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc Health Med Ther*. 2017;8:125–135. doi: 10.2147/AHMT.S109495.
18. Highlights of prescribing information. These highlights do not include all the information needed to use Actemra safely and effectively. See full prescribing information for Actemra [cited 2019 June]. Available from: [https://www.gene.com/download/pdf/actemra\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf).
19. Keyser FD. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7(1):77–87 doi: 10.2174/157339711794474620.
20. Henrickson SE, Ruffner MA, Kwan M. Unintended immunological consequences of biologic therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(6):46. doi: 10.1007/s11882-016-0624-7.
21. Burke RA, White ND. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *PSAP*; 2014. Chronic Illnesses II. Available from: [https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p14b2\\_m1ch.pdf](https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p14b2_m1ch.pdf).
22. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(11):66. doi: 10.1007/s11926-015-0542-z.
23. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):541–549. doi: 10.1093/rheumatology/kew370.
24. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):417–422. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004.
25. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1362–1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658.