

М.А. Солошенко¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, К.Б. Исаева¹,
Н.А. Маянский¹, Н.Е. Ткаченко¹, И.В. Зубкова¹, Д.А. Новикова¹, Т.А. Калюжная¹,
Ф.Ч. Шахтактинская¹, А.Г. Гайворонская¹, М.И. Броева¹, М.В. Федосеенко¹

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Опыт вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной пациентки с ювенильным идиопатическим артритом с частыми респираторными инфекциями на фоне терапии метотрексатом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 10.08.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Представлен опыт вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (13ПКВ) пациентки в возрасте 5 лет с олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), получавшей метотрексат в дозе 15 мг/м² в неделю подкожно. Лечение метотрексатом обеспечило ремиссию ЮИА, но сопровождалось частыми респираторными инфекциями — до 8 раз в год. При развитии инфекций инъекции метотрексата пропускались. Перерывы в лечении метотрексатом сопровождались обострением основного заболевания. Вакцинация пациентки 13ПКВ обеспечила снижение частоты респираторных инфекций до 2 раз в год, что сопровождалось развитием стойкой ремиссии заболевания. Нежелательных явлений и обострения ЮИА у ребенка на фоне вакцинации 13ПКВ не зарегистрировано.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, вакцинация, 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина.

(Для цитирования: Солошенко М.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Маянский Н.А., Ткаченко Н.Е., Зубкова И.В., Новикова Д.А., Калюжная Т.А., Шахтактинская Ф.Ч., Гайворонская А.Г., Броева М.И., Федосеенко М.В. Опыт вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной пациентки с ювенильным идиопатическим артритом с частыми респираторными инфекциями на фоне терапии метотрексатом. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (4): 287–293. doi: 10.15690/pf.v14i4.1760)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одна из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических болезней у детей [1]. Основным клиническим проявлением ЮИА является поражение суставов. Патологические изменения в суставах при ЮИА характеризуются болью, припухлостью, деформациями [1, 2]. Особенно агрессивно заболевание протекает у детей младшего возраста [2, 3]. Метотрексат является препаратом первого выбора для лечения больных ЮИА без системных проявлений [4–6]. При своевременном назначении (до возникновения деструктивных изменений в суставах и стойкой функциональной недостаточности) препарат позволяет значительно улучшить прогноз заболевания, а также качество жизни пациента за счет восстановления движений в поврежденных суставах [7–9]. Как показывает практика, отклонение от протоколов лечения, неадекватное дозирование препаратов влекут за собой развитие стойких деформаций

и контрактур, что в совокупности ведет к социальной и психологической дезадаптации детей [2, 10]. Одной из причин нарушения протокола лечения метотрексатом у детей с ЮИА могут быть инфекционные нежелательные явления: чаще всего это острые респираторные инфекции (тонзиллиты, отиты, пневмонии, риниты и т.д. [11]. Развитие инфекционных нежелательных явлений часто приводит к назначению антибиотиков и прекращению лечения метотрексатом. На данный момент проблема коморбидных инфекций у пациентов с ревматическими болезнями очень актуальна. Выходом из сложившейся ситуации представляется вакцинация этой группы детей с целью профилактики развития инфекционных осложнений на фоне противоревматической терапии. Представляем положительный опыт вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (13ПКВ) девочки с ЮИА без системных проявлений, лечившейся метотрексатом, с частыми инфекционными нежелательными явлениями.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка М., возраст 5 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Национального научно-практического центра здоровья детей (в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, НМИЦ здоровья детей, Москва) в течение 2 лет (с 2015 г.). Из анамнеза известно, что девочка родилась от второй физиологической беременности, вторых срочных родов. Масса тела при рождении составляла 3250 г, длина — 52 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. В раннем периоде физическое и психомоторное развитие соответствовали возрасту. Частота респираторных инфекций (тонзиллиты, отиты, синуситы и др.) до дебюта ЮИА составляла 3–4 раза в год.

Профилактические прививки проведены в соответствии с Национальным календарем. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Девочка заболела в возрасте 3 лет (2015 г.), когда без видимых причин появилась припухлость в левом коленном суставе, прихрамывание при ходьбе. Родители ребенка обратились к врачу-ортопеду-травматологу. Первоначально был установлен диагноз «Повреждение латерального мениска левого коленного сустава». В дальнейшем пациентке была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) левого коленного сустава. По данным МРТ выявлены структурные изменения латерального мениска, дегенеративные изменения передней кресто-образной связки, минимальный синовит. Поставлен диагноз: «Травма коленного сустава», назначены спиртовые компрессы, индовазиновая мазь. На фоне лечения клиническая симптоматика продолжала нарастать. У ребенка появилась утренняя скованность длительностью до 1 ч, сохранялись экссудативные изменения в суставе. Пациентка была проконсультирована детским спортивным врачом. Проведены 4 внутрисуставные инъекции глюкокортикостероида дексаметазона, назначены массаж и лечебная физкультура. На фоне лечения у ребенка несколько увеличился объем движений в пораженном суставе. Однако эффект от проводимой терапии был кратковременным. В течение 1 года

девочке проведены несколько курсов физиотерапии. Состояние ухудшилось: у пациентки сформировалась сгибательная контрактура левого коленного сустава, она стала постоянно хромать. Ребенок был направлен на консультацию к детскому ревматологу. Ревматолог по месту жительства установил диагноз «Пауциартикулярный юношеский артрит» и направил девочку на госпитализацию в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

При госпитализации в НМИЦ здоровья детей состояние ребенка расценено как средней тяжести. При осмотре отмечались экссудативно-пролиферативные изменения, сгибательная контрактура, ограничение функции в левом коленном суставе; удлинение левой ноги на 1,5 см (рис. 1); болезненность при пальпации в области сводов стоп, левой пяточной кости, гребня подвздошной кости справа; нарушение походки (девочка не наступала на левую стопу, ходила на цыпочках). Длительность утренней скованности составляла 30 мин.

Рис 1. Пациентка М. до терапии метотрексатом: экссудативно-пролиферативные изменения, сгибательная контрактура, ограничение функции в левом коленном суставе; удлинение левой ноги на 1,5 см

Fig 1. Patient M. before methotrexate therapy: exudative-proliferative changes, flexion contracture, function restriction in the left knee joint; lengthening of the left leg by 1.5 cm



Margarita A. Soloshenko¹, Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Ksenia B. Isaeva¹, Nikolay A. Mayansky¹, Natalya E. Tkachenko¹, Irina V. Zubkova¹, Darya A. Novikova¹, Tatyana A. Kalyuzhnaya¹, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya¹, Anna G. Gayvoronskaya¹, Marika I. Broeva¹, Marina V. Fedoseenko¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The Experience of Vaccination of a Patient With Juvenile Idiopathic Arthritis With Frequent Respiratory Infections With a Pneumococcal 13-Valent Conjugate Vaccine During Methotrexate Therapy

The article presents the experience of vaccination with a pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (PCV13) of a patient aged 5 years with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) receiving methotrexate at a dose of 15 mg/m² per week subcutaneously. Treatment with methotrexate provided a remission of JIA, but was accompanied by frequent respiratory infections — up to 8 times a year. During infection progression, methotrexate injections were omitted. Gaps in the treatment with methotrexate were accompanied by an exacerbation of the underlying condition. Vaccination of the patient with PCV13 reduced the frequency of respiratory infections to 2 times a year, which was accompanied by the development of persistent remission of the disease. Adverse events and exacerbation of JIA in a child after vaccination with PCV13 were not registered.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, vaccination, pneumococcal 13-valent conjugate vaccine.

(For citation: Soloshenko Margarita A., Alekseeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatyana M., Isaeva Kseniya B., Mayansky Nikolay A., Tkachenko Natalya E., Zubkova Irina V., Novikova Darya A., Kalyuzhnaya Tatyana A., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Gayvoronskaya Anna G., Broeva Marika I., Fedoseenko Marina V. The Experience of Vaccination of a Patient With Juvenile Idiopathic Arthritis With Frequent Respiratory Infections With a Pneumococcal 13-Valent Conjugate Vaccine During Methotrexate Therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (4): 287–293. doi: 10.15690/pf.v14i4.1760)

При обследовании в клиническом анализе крови были выявлены умеренно выраженная гипохромная анемия (Hb 105 мг/л, норма 120–140 мг/л), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 24 мм/ч (норма 2–20 мм/ч); в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 18 мг/л (норма до 5 мг/л). Девочке также был проведен иммуноферментный анализ с определением антител классов М, G, А в сыворотке крови к артритогенным инфекциям (*Chlamydia psittaci* / *pneumoniae* / *trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella typhimurium* / *enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* / *pseudotuberculosis*): результаты анализов были отрицательными. Для исключения онкологических заболеваний и туберкулеза выполнены компьютерная томография (КТ) органов грудной полости, КТ и МРТ левого коленного сустава, реакция Манту и Диаскинтест. По данным КТ органов грудной полости и коленного сустава патологических изменений не выявлено. По результатам МРТ пораженного сустава выявлены синовит с признаками утолщения синовиальной оболочки (паннус), деформация жирового тела. Реакция Манту и Диаскинтест были отрицательными.

Ребенок проконсультирован офтальмологом в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца: увеит исключен. Девочка консультирована врачом-оториноларингологом: выявлен хронический аденоидит 2-й степени, рекомендована вакцинация 13-валентной конъюгированной ПКВ.

На основании данных анамнеза, клинической картины, результатов обследования девочке подтвержден диагноз «Пауциартикулярный юношеский артрит, М08.4», по критериям ILAR — олигоартикулярный ЮИА, персистирующий [12]. Учитывая длительное течение заболевания, поздно установленный диагноз, выраженную функциональную недостаточность, наличие паннуса по данным МРТ, с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациентки в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению пауциартикулярного ЮИА девочке был назначен метотрексат в дозе 15 мг/м² в неделю (10 мг/нед) подкожно [13].

Нежелательных реакций на введение метотрексата у ребенка не было, инъекции препарата девочка

переносила хорошо. На фоне лечения метотрексатом состояние девочки улучшилось: уменьшились длительность и выраженность утренней скованности, экссудативные изменения в суставах, сгибательная контрактура, значительно вырос объем движений в суставе (рис. 2). Значения лабораторных показателей активности заболевания (СОЭ, сывороточной концентрации СРБ) нормализовались, активность болезни, согласно оценке врача, снизилась; состояние здоровья, по оценке пациента и его родителей, улучшилось (табл. 1).

Девочка лечилась метотрексатом в течение 1 года. На фоне терапии у ребенка отмечались частые (до 8 раз в год) инфекционные нежелательные явления — отиты, риниты, синуситы. По поводу каждого эпизода инфекционного нежелательного явления назначались антибактериальные препараты. Подкожные инъекции метотрексата в этой связи пропускались 5 раз, перерывы в терапии метотрексатом составляли до 2–3 нед. Перерывы в лечении метотрексатом трижды сопровождалась обострением заболевания, что не позволяло констатировать стадию неактивной болезни/ремиссию [14]. Обострения купировались возобновлением терапии метотрексатом. В связи с развитием частых инфекционных нежелатель-

Рис. 2. Пациентка М. на фоне 12-месячной терапии метотрексатом: уменьшились экссудативные изменения в суставах и сгибательная контрактура

Fig. 2. Patient M: during 12-month therapy with methotrexate: exudative joint changes and flexion contracture decreased



Таблица 1. Лабораторные показатели активности ювенильного идиопатического артрита у пациентки М. до и через 1 мес после вакцинации 13-валентной конъюгированной ПКВ

Table 1. Laboratory indices of the activity of juvenile idiopathic arthritis in patient M. before and 1 month after vaccination with 13-valent conjugate PCV

Показатель	Норма	До вакцинации	Через 1 мес
Гемоглобин, г/л	115–140	107	115
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,9–5,3	4,5	4,64
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,8–13,6	6,07	6,65
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	150–580	247	255
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0–5	0,22	0,15
Белок S100, мкг/л	0–10	1,5	1
IgG к пневмококку, мг/л	-	37	124
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2–20	12	14
С-реактивный белок, мг/л	<5,0	<1,0	<1,0

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Note. ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein.

Рис. 3. Пациентка М. через 12 мес после вакцинации: распространения суставного синдрома не отмечено
Fig. 3. Patient M. 12 months after vaccination: the spread of articular syndrome was not observed



ных явлений на фоне лечения метотрексатом и вынужденным прекращением противоревматической терапии с целью снижения частоты инфекционных осложнений и минимизации частоты пропуска инъекций иммунодепрессанта было принято решение о вакцинации ребенка 13-валентной конъюгированной ПКВ.

Вакцинация ребенка 13-валентной конъюгированной ПКВ проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне терапии метотрексатом в момент ремиссии заболевания. До вакцинации показатели СОЭ и СРБ находились в пределах нормальных значений. По критериям С. Wallace и Американской коллегии ревматологов у пациентки зарегистрирована стадия неактивной болезни и 90% улучшение соответственно (см. табл. 1, 2) [14].

Эффективность вакцинации оценивали по динамике содержания антител к капсульному полисахариду пневмококка через 1 мес после вакцинации. Иммуный ответ на вакцину расценивали как достаточный, если концентрация пневмококковых антител как минимум в 2 раза превышала исходные значения [15]. Антитела к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли в клинико-диагностической лаборатории НМИЦ здоровья детей методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов VaccZyme Anti*PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, Великобритания). Безопасность вакцинации и ее возможное влияние на активность ЮИА оценивали по сывороточной концентрации предикторов повышения активности/обострения заболевания, высокочувствительному СРБ и белку S100. Показатели анализировали до и через 1 мес после вакцинации.

Через 1 мес после вакцинации при клиническом обследовании у ребенка сохранялась ремиссия заболевания, воспалительных изменений в левом коленном суставе не выявлено; движения были в полном объеме, безболезненные. Распространения суставного синдрома не отмечено (рис. 3). Результаты лабораторного обследования показали повышение титров антипневмококковых антител более чем в 3 раза. Сывороточные уровни высокочувствительного СРБ, белка S100 и показатель СОЭ оставались в пределах нормальных значений (табл. 2). Наблюдение за ребенком проводилось в течение 1 года после вакцинации: за этот период обострений заболевания не зарегистрировано, отмечено снижение частоты респираторных инфекций до 2 случаев в год (дважды у девочки отмечался острый синусит легкой степени тяжести). После вакцинации респираторные инфекции у ребенка были кратковременными (4–5 сут) и не требовали длительной отмены метотрексата, что позволило избежать обострений заболевания за наблюдаемый период.

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей активности ювенильного идиопатического артрита у пациентки М. на фоне лечения (через 12 и 24 мес) метотрексатом (15 мг/м² в неделю)

Table 2. Dynamics of clinical and laboratory indices of the activity of juvenile idiopathic arthritis in patient M. during treatment (after 12 and 24 months) with methotrexate (15 mg/m² per week)

Показатель	Исходно	Через 12 мес	Через 24 мес
Длительность утренней скованности, мин	60	Нет	Нет
Число суставов с активным артритом, абс.	1	0	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	1	0	0
Субъективная оценка активности болезни врачом по ВАШ, баллы	47	7	0
Субъективная оценка боли пациентом по ВАШ, баллы	58	5	0
СОЭ, мм/ч	24	10	8
СРБ, мг/л	18	3	<1,00
Фаза неактивной болезни (по С. Wallace [14])	-	-	+
Ремиссия (по С. Wallace [14])	-	-	+
Обострения (в течение 1 года)	-	3	Нет
Улучшение по критериям АКР _{педи}	-	90%	90%

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (min — 0, max — 100), АКР_{педи} — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.
Note. VAS — visual analogue scale (min — 0, max — 100), ACR_{pedi} — pediatric criteria of the American College of Rheumatology.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует, что диагноз ребенку был поставлен на поздних сроках — через 1 год после дебюта заболевания. И это притом, что имеются клинические рекомендации, в которых четко прописан алгоритм диагностики и лечения ЮИА [2, 16]. Ребенок поступил в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей уже с выраженной функциональной недостаточностью. При сборе анамнеза было установлено, что до дебюта ЮИА девочка до 3–4 раз в год болела острыми респираторными инфекциями. По результатам консультации врача-оториноларинголога были выявлены аденоиды 2-й степени. Несмотря на неблагоприятный коморбидный фон, девочке был назначен метотрексат в стандартной для лечения ЮИА дозе — 15 мг/м² в неделю. Назначение метотрексата ребенку с моноартритом объяснялось уже достаточно длительно текущим заболеванием, сопровождающимся функциональной недостаточностью, формированием контрактуры в пораженном суставе и наличием паннуса, который, по данным МРТ, уже разрастался в коленном суставе. Паннус — агрессивная грануляционная ткань, которая формируется в суставах при ЮИА, разрушает сначала хрящ, а в дальнейшем и кость [17]. Предотвратить прогрессирующий рост паннуса и, соответственно, костно-хрящевую деструкцию может лишь патогенетическая терапия, в частности метотрексат. Метотрексат в стандартной дозировке (15 мг/м² в неделю) не обладает иммуноподавляющим эффектом, оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [18]. Из этого следует, что лечение метотрексатом не должно сопровождаться увеличением частоты инфекционных нежелательных явлений. Однако у нашей пациентки на фоне терапии метотрексатом частота инфекционных нежелательных явлений увеличилась, что, возможно, связано с наличием аденоидов 2-й степени/аденоидита. При этом препарат был высокоэффективен, лечение метотрексатом вывело в ремиссию заболевание и обеспечило полное восстановление функции в суставе. Однако частые инфекционные нежелательные явления приводят к назначению антибиотиков, временной отмене препарата и, как следствие, обострению заболевания.

Учитывая сложившуюся ситуацию, нами было принято решение о вакцинации ребенка 13-валентной конъюгированной ПКВ. Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная включает 13 пневмококковых полисахаридов, полученных из грамположительных бактерий *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированных с дифтерийным белком-носителем CRM197 и адсорбированных на алюминия фосфате [18]. Введение вакцины вызывает выработку антител к капсулярным полисахаридам *S. pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекций, вызываемых включенными в вакцину серотипами пневмококка [19]. Вакцина включает серотипы *S. pneumoniae*, вызывающие инвазивные пневмококковые инфекции по всему миру [20, 21]. Эффективность вакцины в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе пневмонии и острого среднего отита, была доказана в крупномасштабных клинических исследованиях [22–24].

Основанием для принятия решения о вакцинации нашей пациентки явились данные исследований, которые подтверждают высокую эффективность и безопасность вакцинации против пневмококка [25–27]. В настоящее время во многих странах вакцинация больных ЮИА

против пневмококка является обязательной [24–26]. Высокая распространенность инфекций у детей с ЮИА, получающих иммунодепрессанты, побудила к выполнению большого числа научных исследований в разных странах мира, составивших серьезную доказательную базу эффективности вакцинации [27, 28].

В педиатрической практике наиболее полномасштабное на данный момент исследование выполнено греческими учеными E. Farmaki и соавт. [29] с участием 63 детей с ЮИА. Первая группа (n=31) получала ингибитор фактора некроза опухоли альфа, вторая (n=32) — метотрексат. После введения первой дозы 7-валентной пневмококковой вакцины в обеих группах средние геометрические титры всех серотипов вакцины значительно (≥ 2 раза) увеличивались по сравнению с контрольной группой. Ни у одного пациента не выявлено серьезных побочных эффектов на фоне вакцинации [30].

У нашей пациентки вакцинация 13-валентной ПКВ также продемонстрировала свою эффективность. Однократное введение вакцины сопровождалось адекватным вакцинальным ответом, о чем свидетельствует нарастание титра антипневмококковых антител более чем в 3 раза через 1 мес после вакцинации. В течение 1 года после иммунизации число инфекционных нежелательных явлений у ребенка снизилось до 2 случаев в год, что способствовало повышению приверженности лечению метотрексатом, прекращению частых отмен препарата, развитию стойкой ремиссии заболевания.

Наряду с высокой эффективностью представленный клинический пример демонстрирует хорошую переносимость и высокую безопасность пневмококковой вакцины. Нежелательных явлений в ответ на вакцинацию и, что самое главное, обострения заболевания и его распространения в течение 1 года после иммунизации 13-валентной ППВ не зарегистрировано. Развитие заболевания мы мониторили по сывороточной концентрации высокочувствительного СРБ и белков S100, которые являются предикторами обострения [31]. Через 1 мес после вакцинации повышения этих показателей у ребенка не зарегистрировано.

Высокая безопасность вакцинации пневмококковой вакциной у нашей пациентки отражает результаты проведенных многолетних исследований, в которых показано, что вакцинальные реакции в виде отека, зуда, красноты, болезненности в месте введения вакцины отмечаются редко, а вакцинация против пневмококка не сопровождается обострением заболевания [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример продемонстрировал высокую эффективность и безопасность иммунизации 13-валентной конъюгированной ПКВ ребенка с ЮИА, неблагоприятным коморбидным фоном, лечившегося метотрексатом. Полученные нами положительные результаты свидетельствуют о необходимости более широкого внедрения вакцинации против пневмококка в российскую детскую ревматологическую практику.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка.

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 — получение исследовательских грантов, а также гонораров за выступление в качестве спикера от фармацевтических компаний Pfizer и GlaxoSmithKline.

М.А. Солошенко, Н.Е. Ткаченко, И.В. Зубкова, Д.А. Новикова, Т.А. Калужная, Ф.Ч. Шахтахтинская,

А.Г. Гайворонская, М.И. Броева, М.В. Федосеенко — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е.И. Алексеева

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

М.А. Солошенко

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

М. И. Броева

<http://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

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. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF, Baranov AA. *Yuvenil'nyi 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. 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.
5. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
6. 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.
7. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И., и др. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности метотрексата для подкожного введения у больных ювенильным идиопатическим артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т.12. — №4 — С. 38–46. [Alexeeva EI, Sleptsova TV, Valieva SI, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of hypodermic methotrexate injections in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Current pediatrics*. 2013;12(4):38–46. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i4.729.
8. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: An observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(9):1349–1356. doi: 10.1002/acr.21697.
9. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003;88(3):197–200. doi: 10.1136/adc.88.3.197.
10. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова ВА. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2006. — Т.5. — №5 — С. 13–18. [Bzarova TM, Alekseyeva EI, Peterkova VA. The impact of disease and antirheumatic therapy factors on growth

retardation in children suffering from juvenile rheumatoid arthritis. *Current pediatrics*. 2006;5(5):13–18 (In Russ).]

11. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–639. doi: 10.1002/acr.21641.

12. 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.

13. Alarcon GS. *Methotrexate: its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders*. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions. A text book of rheumatology*. Vol. 1. Baltimore, PA, London: Williams & Wilkins; 1997. pp. 679–698.

14. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–936. doi: 10.1002/acr.20497.

15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. doi: 10.1002/art.27584.

16. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 794 p.

17. 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.

18. 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.

19. Костинов М.П., Тарасова А.А. *Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях*. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii i grippa pri avtoimunnykh zabolevaniyakh*. Moscow: MDV; 2009. 252 p. (In Russ).]

20. 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.

21. chemurope.com [Internet]. Pneumococcal conjugate vaccine [cited 2017 Jul 29]. Available from: http://www.chemurope.com/en/encyclopedia/Pneumococcal_conjugate_vaccine.html.

22. 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.

23. 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.

24. Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9465):1139–1146. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71876-6.
25. Brenol CV, da Mota LMH, Cruz BA, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(1):4–23. doi: 10.1590/S0482-50042013000100002.
26. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H, et al. [Guidelines for vaccination of immunocompromised individuals. (In German).] *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128:S337–S376. doi: 10.1007/s00508-016-1033-6.
27. Prelog M. Vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving immunotherapies. *J Clin Cell Immunol*. 2013;S6:007. doi: 10.4172/2155-9899.S6-007.
28. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1704–1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193.

29. 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.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(34):1102–1106.
31. Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol*. 2001;169(3):429–435. doi: 10.1677/joe.0.1690429.
32. Bengtsson C, Kapetanovic MC, Kallberg H, et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1831–1833. doi: 10.1136/ard.2010.129908.



Цена без учета доставки 500 руб.

Карманный справочник ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

293

Карманный справочник предназначен для врачей, медицинских сестер и других работников здравоохранения, которые оказывают медицинскую помощь детям в учреждениях первичного звена. Данное издание, второе по счету, содержит недавно обновленные и опубликованные клинические рекомендации ВОЗ, которые перевели и адаптировали для читателей российские педиатры.

В справочнике приведены рекомендации как по стационарному, так и по амбулаторному лечению детей в условиях ограниченных ресурсов, т.е. в небольшой больнице с базовыми возможностями по лабораторной диагностике и самыми необходимыми лекарствами. В некоторых случаях эти рекомендации, могут использоваться в крупных медико-санитарных центрах первичного уровня, где оказывается амбулаторная медицинская помощь больным детям.

Рекомендации карманного справочника направлены на лечение болезней, которые являются основными причинами детской смертности в развивающихся странах. К таким причинам относятся болезни новорожденных, пневмония, диарея, малярия, менингит, септицемия, корь и связанные с ними состояния, тяжелое острое нарушение питания, ВИЧ/СПИД у детей. Также здесь приведены рекомендации по лечению в условиях небольшой больницы наиболее частых хирургических болезней.