

Оригинальная статья

DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2114>

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Д.Д. Ванькова¹, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹,
А.В. Мамутова¹, А.М. Чомахидзе¹, Т.В. Радыгина¹, И.В. Зубкова¹, Н.Е. Ткаченко¹, А.Н. Фетисова¹,
О.Л. Ломакина¹, Я.О. Орлова¹, М.К. Курдуп¹, М.С. Готье¹, Е.А. Крехова¹, М.Ш. Шингарова¹,
О.П. Галкина²

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

Эффективность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у больных системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб или канакинумаб): проспективное когортное исследование

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: 14.04.2020, принята к печати: 19.06.2020

Обоснование. Иммуногенность 13-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) остается неизученной. Противоречивыми остаются и оценки влияния генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на результаты пневмококковой вакцинации. **Цель исследования** — изучить эффективность ПКВ13 у пациентов с сЮИА при лечении моноклональными антителами к рецептору интерлейкина (IL) 6 (тоцилизумаб) или IL 1β (канакинумаб). **Методы.** В исследование включали больных в возрасте до 18 лет с сЮИА в стадии ремиссии или активного заболевания, вакцинированных ПКВ13. Вакцину вводили однократно, в дозе 0,5 мл, внутримышечно на фоне терапии ГИБП либо за 3 нед до назначения ГИБП впервые (у пациентов в стадии активного заболевания). Вакцинацию считали эффективной при достижении минимального защитного уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка (анти-SPP IgG; ≥ 7 Ед/мл) или нарастании концентрации анти-SPP IgG ≥ 2 раз через 4 нед после вакцинации. Уровень анти-SPP IgG детектировали с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** В исследование были включены 53 пациента (27 девочек) в стадии ремиссии сЮИА и 25 (16 девочек) — в стадии активной болезни, медиана возраста составила 13,3 и 10,8 года, тоцилизумаб/канакинумаб получали 43/10 и 18/7 больных соответственно. Через 4 нед после вакцинации минимальный значимый уровень анти-SPP IgG и двукратное увеличение уровня анти-SPP IgG были зафиксированы у 49/53 (92%) и 32/53 (60%) пациентов с сЮИА в стадии ремиссии, а также у 22/25 (88%) и 18/25 (72%) пациентов в стадии активного заболевания соответственно. Иммуногенность ПКВ13 у больных сЮИА в стадии ремиссии и активного заболевания, а среди последних — у исходно получавших и не получавших ГИБП, не различалась. **Заключение.** Иммунизация ПКВ13 позволяет достичь защитной концентрации антител у большинства пациентов с сЮИА детского возраста вне зависимости от стадии болезни и предшествующей терапии ГИБП.

Ключевые слова: пневмококковая вакцина, системный ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб, канакинумаб, иммуногенность, анти-SPP IgG

Для цитирования: Алексеева Е. И., Ванькова Д. Д., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б., Денисова Р. В., Мамутова А. В., Чомахидзе А. М., Радыгина Т. В., Зубкова И. В., Ткаченко Н. Е., Фетисова А. Н., Ломакина О. Л., Орлова Я. О., Курдуп М. К., Готье М. С., Крехова Е. А., Шингарова М. Ш., Галкина О. П. Эффективность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у больных системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб или канакинумаб): проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (3): 190–199. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2114

ОБОСНОВАНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — аутовоспалительное заболевание, характеризующееся быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом [1]. В патогенезе сЮИА заметную роль играет гиперпродукция интерлейкинов (IL) 1 и 6 активированными макрофагами [2]. Применение у больных сЮИА моноклональных антител к IL 1 β (канакинумаб) и рецептору IL 6 (тоцилизумаб) позволяет добиться индукции ремиссии более чем у 50% пациентов, а также снижения риска летального исхода болезни [3–5]. Однако такие результаты лечения могут быть достигнуты только при длительном применении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что, в свою очередь, ассоциировано с высоким риском развития инфекционных осложнений [4, 5]. Последние являются наиболее частым триггером обострения сЮИА и такого жизнеугрожающего осложнения, как гемофагоцитарный синдром [6].

Одним из инфекционных осложнений у пациентов, получающих ГИБП, является пневмококковая инфекция [7]. EULAR (European League Against Rheumatism) [8], ACR (American College of Rheumatology) [9] и IDSA (Infectious Diseases Society of America) [10] рекомендуют проводить вакцинацию против пневмококка всем детям, получающим иммуносупрессивные препараты. Иммуногенность

вакцинации против пневмококка у детей, больных сЮИА, подтверждена на примере 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ7) и 23-валентной полисахаридной вакцины (ППВ23) [11, 12], тогда как иммуногенность 13-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ13) остается неизученной. Вместе с тем в небольших исследованиях с участием взрослых больных ревматоидным артритом [13] и детей с ювенильным артритом [14], получавших этанерцепт в качестве монотерапии или в сочетании с метотрексатом, показано, что ПКВ13 индуцирует значимое увеличение титра пневмококковых антител. Похожие результаты получены при изучении иммуногенности ПКВ13 у больных системной красной волчанкой [15] и системными васкулитами [16].

Цель исследования: изучить эффективность ПКВ13 у пациентов с сЮИА при лечении моноклональными антителами к рецептору IL 6 (тоцилизумаб) или IL 1 β (канакинумаб).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

Условия проведения

Для участия в исследовании приглашали больных сЮИА, госпитализированных в период с октя-

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Dariya D. Vankova¹, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Ksenia B. Isaeva¹, Rina V. Denisova¹, Anna V. Mamutova¹, Aleksandra M. Chomakhidze¹, Tatyana V. Radygina¹, Irina V. Zubkova¹, Natalia E. Tkachenko¹, Anna N. Fetisova¹, Olga L. Lomakina¹, Yanina O. Orlova¹, Mariya K. Kurdup¹, Marina S. Gautier¹, Elizaveta A. Krekhova¹, Meyri S. Shingarova¹, Olga P. Galkina²

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

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

Efficacy of Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (13-valent, Adsorbed) in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Genetically Engineered Biologic Drugs (Tocilizumab or Canakinumab): Prospective Cohort Study

Background. Immunological potency of 13-valent pneumococcal vaccine (PCV-13) in children with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) is still unstudied. Estimates of the genetically engineered biologic drugs (GEBD) effects on pneumococcal vaccination results also remain controversial. **Objective.** The aim of the study was to explore the PCV-13 efficacy in patients with SJIA and who is on treatment with monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor (tocilizumab) and interleukin 8 receptor beta (canakinumab). **Methods.** The study included patients under the age of 18 with SJIA in remission or active form of disease vaccinated with PCV-13. The vaccine was administered in single dose of 0.5 ml intramuscularly in patients on treatment with GEBD or 3 weeks before GEBD administration for the first time (for patients with active disease). Vaccination was considered effective at achievement of the minimum protective level of antibodies to capsular polysaccharide of pneumococcus (anti-SPP IgG; ≥ 7 U/ml) or increase of anti-SPP IgG level ≥ 2 times in 4 weeks after vaccination. The anti-SPP IgG levels were measured with enzyme immunoassay. **Results.** The study included 53 patients (27 girls) in remission of SJIA and 25 (16 girls) in active disease. Median age was 13.3 and 10.8 years respectively. Tocilizumab/canakinumab was administered in 43/10 and 18/7 patients respectively. Minimum significant anti-SPP IgG level and two-fold increase in anti-SPP IgG level were recorded in 49/53 (92%) and 32/53 (60%) patients with SJIA in remission, as well as in 22/25 (88%) and 18/25 (72%) patients in active disease respectively. PCV-13 immunological potency in patients with SJIA in remission and in active disease (in those who were initially administered and who did not receive GEBD) did not differ. **Conclusion.** PCV-13 vaccination allows to achieve protective antibodies level in most of the patients with SJIA in children population regardless of the disease stage and the history of GEBD administration.

Key words: pneumococcal vaccine, systemic juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biologic drugs, tocilizumab, canakinumab, immunological potency, anti-SPP IgG

For citation: Alexeeva Ekaterina I., Vankova Dariya D., Dvoryakovskaya Tatyana M., Isaeva Ksenia B., Denisova Rina V., Mamutova Anna V., Chomakhidze Aleksandra M., Radygina Tatyana V., Zubkova Irina V., Tkachenko Natalia E., Fetisova Anna N., Lomakina Olga L., Orlova Yanina O., Kurdup Mariya K., Gautier Marina S., Krekhova Elizaveta A., Shingarova Meyri S., Galkina Olga P. Efficacy of Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (13-valent, Adsorbed) in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Genetically Engineered Biologic Drugs (Tocilizumab or Canakinumab): Prospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (3): 190–199. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2114

бря 2017 по декабрь 2019 г. в специализированное ревматологическое отделение Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) здоровья детей (Москва). Лабораторные исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории НМИЦ здоровья детей (Москва).

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включали больных сЮИА в стадии ремиссии или активного заболевания в возрасте до 18 лет, вакцинированных ПКВ13.

Критерии невключения:

- непереносимость компонентов вакцины в анамнезе;
- печеночная и/или почечная недостаточность;
- пневмококковая вакцинация в течение 3 лет до включения в исследование;
- признаки текущей острой инфекции ЛОР-органов и/или дыхательных путей.

Описание критериев соответствия

Диагноз сЮИА устанавливали по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [17], ремиссию сЮИА — в соответствии с критериями С. Wallace [18]: отсутствие у пациента суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии, лимфоаденопатии, активности болезни по общей оценке врача с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), при утренней скованности ≤ 15 мин и нормальных значениях скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). На фоне лекарственной терапии ремиссию устанавливали, если больной соответствовал всем перечисленным выше критериям в течение 6 мес подряд. Стадию активного заболевания фиксировали при наличии суставного синдрома, утренней скованности длительностью > 15 мин, системных проявлений заболевания и лабораторных признаков активности болезни (повышение СОЭ, концентрации СРБ, ферритина сыворотки крови, увеличение числа лейкоцитов крови). Перед вакцинацией проводили клинический анализ крови. Все пациенты были консультированы иммунологом и оториноларингологом.

Вакцинация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной (капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка — 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F) вакциной (Превенар 13, «Петровакс Фарм», Россия) проводилась однократно, в дозе 0,5 мл, подкожно, на фоне терапии основного заболевания, включавшей тоцилизумаб или канакинумаб, либо за 3 нед до назначения ГИБП впервые (у пациентов в стадии активного заболевания). Хранение вакцины осуществлялось в отделении вакцинопрофилактики НМИЦ здоровья детей (Москва) в соответствии с СП 3.3.2.3331-16 «Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов». Вакцинация проводилась на безвозмездной основе.

Исходы исследования

Основные показатели исследования

Вакцинацию считали эффективной при обнаружении в сыворотке крови пациентов с сЮИА (раздельно у пациентов в фазе ремиссии и активного заболевания) минимального защитного уровня или увеличения ≥ 2 раз

(от исходного) титра антител к капсульному полисахариду пневмококка (анти-SPP IgG) через 4 нед после вакцинации ПКВ13. Период отслеживания (4 нед) выбран в соответствии с рекомендациями [19].

Иммуноферментный анализ (ИФА)

Взятие образцов крови у участников исследования проводили в день вакцинации и через 4 нед после нее. Кровь в объеме 5 мл брали из вены, помещали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин в вертикальном положении. Затем пробирки центрифугировали при 2000 об./мин на протяжении 10 мин. Образцы сывороток помещали в эппендорфы (Deltalab S. L., Испания) и замораживали при -80°C (ULT Freezer, Haier, Китай) для последующего хранения. Перед проведением иммуноферментного анализа образцы сывороток размораживали при комнатной температуре, перемешивали несколько секунд на вортексе (Vortex, вихревой смеситель) и центрифугировали при 2000 об./мин в течение 10 мин. Для теста использовали образцы сыворотки в разведении 1:101.

Уровень анти-SPP IgG детектировали при помощи набора EIA PCP IgG (TestLine Clinical Diagnostics, Чехия). Нижний порог чувствительности набора (согласно инструкции производителя) составляет 2 Ед/мл (при результате ниже порога чувствительности указывали половину значения порога), коэффициенты вариации (согласно инструкции производителя) — 3,8% (intra-assay) и 8,1% (inter-assay). Фиксацию результатов ИФА (интенсивность окрашивания в реакционных ячейках) осуществляли с помощью планшетного ридера Infinite 200M (Tecan, Австрия) при 450 нм. Определяли суммарный уровень анти-SPP IgG к серотипам 1–5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19F, 19А, 20, 22F, 23F, 33F.

Минимальным защитным уровнем анти-SPP IgG у пациентов с сЮИА считали значения ≥ 7 Ед/мл (условно защитный уровень для здоровых лиц, согласно инструкции производителя теста, составляет 1 Ед/мл = 1 мг/л).

Дополнительные показатели исследования

Дополнительно изучали изменение:

- а) частоты случаев острой респираторной инфекции (ОРИ);
- б) осложненных форм ОРИ;
- в) частоты и продолжительности антибактериальной терапии ОРИ;
- г) частоты отмены ГИБП.

Для всех показателей изменение оценивали как разницу значений показателя в период 6 мес до и после вакцинации. Указанные исходы регистрировали по результатам очного опроса родителей детей, больных сЮИА, в день вакцинации и через 6 мес после ее проведения. Сведения, полученные от родителей, дополняли данными из медицинской документации (амбулаторные карты). Эпизодами ОРИ считали случаи повышения температуры тела $> 37^{\circ}\text{C}$ в сочетании с признаками респираторной инфекции (насморк, кашель, боль в горле), осложнениями ОРИ — случаи инфекций ЛОР-органов (отиты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и/или нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии).

Безопасность вакцинации

Безопасность вакцинации оценивали по частоте развития побочных проявлений после иммунизации (ПППИ),

зарегистрированных в течение 30 мин (немедленные ПППИ), и затем — на протяжении 4 нед после иммунизации, включая присоединение интеркуррентных заболеваний. ПППИ классифицировали на легкие и серьезные. К легким ПППИ относили местные (гиперемия, отек в месте инъекции) и общие (подъем температуры тела) симптомы; к серьезным ПППИ — случаи смерти, развитие жизнеугрожающих событий, а также иных состояний, требующих продления госпитализации (включая обострение основного заболевания) или приведших к стойкой или значительной нетрудоспособности либо инвалидности. Обострением сЮИА считали возможное появление после вакцинации системных проявлений заболевания (лихорадка, сыпь, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия), обострения суставного синдрома, повышение лабораторных показателей активности заболевания (СОЭ, лейкоциты, тромбоциты крови, концентрация СРБ, ферритина сыворотки крови). Регистрацию и оценку ПППИ, возникших сразу после вакцинации, а также в течение 4 нед после ее проведения, выполнял лечащий врач.

Анализ в подгруппах

Исходы исследования у пациентов с сЮИА в стадии активного заболевания изучили в подгруппах, сформированных по признаку терапии ГИБП в прошлом (до вакцинации), соответственно, у больных, получавших ГИБП на момент вакцинации, и тех, кому ГИБП был назначен впервые после вакцинации («наивные»).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS, v. 15.0 (SPSS Inc., США). Описание количественных показателей произведено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля) или, при описании концентрации анти-SPP IgG, с указанием среднего геометрического значения и стандартного отклонения. Разницу и отношение показателей связанных выборок описывали с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ). Изменение количественных показателей в клинических группах (больные сЮИА в фазе ремиссии или активного заболевания до-после вакцинации) ана-

лизировали с применением *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок (сравнивали распределение логарифмированных значений концентрации анти-SPP IgG), качественных показателей — с использованием критерия Мак-Нимара. Сравнение подгрупп (больные сЮИА в фазе активного заболевания, получавшие и не получавшие ГИБП) по количественным показателям выполнено при помощи *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Levene при неравенстве дисперсий, по качественным показателям — с использованием точного критерия Фишера. Все приводимые *p*-значения основаны на двусторонних тестах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования (№ 15) одобрен Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва) в октябре 2017 г. Перед началом исследования родители всех детей и дети в возрасте ≥ 15 лет подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включили 53 пациента в стадии лекарственной ремиссии сЮИА и 25 — в стадии активной болезни. Более половины пациентов в каждой группе были женского пола, в возрасте до 7 лет — 12 (23%) и 7 (28%), старше 14 лет — 21 (40%) и 8 (32%) больных соответственно. У 40% детей с сЮИА диагностировали хронические ЛОР-заболевания, у каждого пятого при микробиологическом исследовании носоглоточной слизи высевалась патогенная микрофлора. Анамнестическая характеристика больных, описание терапии и лабораторных показателей на момент вакцинации представлены в табл. 1. На момент вакцинации или через 3 нед после ее проведения большинство пациентов (в группе «наивных» больных сЮИА 6 из 8) получали тоцилизумаб.

В группе пациентов с сЮИА в фазе активного заболевания системные проявления болезни на момент вакцинации отмечены у 14 (56%), сыпь — у 12 (48%), лихорадка — у 9 (36%), лимфоаденопатия — у 5 (20%), гепатомегалия — у 8 (32%), спленомегалия — у 4 (16%), пневмонит — у 1 (4%), синдром активации макрофагов — у 3 (12%), асептический некроз — у 1 (4%) (так-

Таблица 1. Характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients with SJIA included in the study

Показатели	сЮИА, ремиссия (n = 53)	сЮИА, активный (n = 25)
Пол (женский), абс. (%)	27 (51)	16 (64)
Возраст, годы	13,3 (8,3; 15,0)	10,8 (6,3; 14,9)
Возраст дебюта сЮИА, годы	4,0 (1,9; 8,6)	5,3 (2,3; 8,9)
Длительность заболевания, мес	65 (27; 108)	23 (8; 64)
Длительность ремиссии, мес	27 (6; 53)	–
Хронические ЛОР-заболевания*, абс. (%)	22 (42)	10 (40)
Патогенная флора носоглотки**, абс. (%)	8 (15)	7 (28)
Терапия до вакцинации, абс. (%)		
• ГКС перорально	20 (38)	10 (40)
• ГКС внутривенно	36 (68)	15 (60)
• ГКС внутрисуставное введение	10 (19)	6 (24)
• метотрексат	34 (64)	15 (60)
• циклоспорин	25 (47)	8 (32)

Таблица 1. Продолжение

Показатели	сЮИА, ремиссия (n = 53)	сЮИА, активный (n = 25)
Терапия на момент вакцинации***, абс. (%)		
• метотрексат	15 (28)	8 (32)
• циклоспорин	6 (11)	6 (24)
• ГКС перорально	7 (13)	8 (32)
• тоцилизумаб	43 (81)	18 (72)
• канакинумаб	10 (19)	7 (28)
Лабораторные показатели на момент вакцинации		
• СОЭ, мм/ч	2 (2; 4)	5 (2; 23)
• лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,8 (5,7; 8,2)	7,3 (6,2; 11,2)
• тромбоциты, $\times 10^9$ /л	285 (236; 323)	319 (265; 430)
• ферритин, нг/мл (n = 29/17)	18 (12; 27)	129 (62; 266)
• СРБ, мг/л (n = 9/16)****	3,2 (2,3; 6,6)	7,0 (1,9; 39,2)
• гемоглобин, г/л	133 (124; 146)	117 (110; 136)

Примечание. сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит, ГКС — глюкокортикостероиды, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. * Хронические аденоидит, отит, риносинусит и/или тонзиллит (по результатам опроса родителей и изучения медицинской документации). ** *Acinetobacter junii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus spp.*), *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida*. *** У больных сЮИА в фазе активного заболевания, впервые получивших ГИБП (n = 8), терапия тоцилизумабом или канакинумабом была начата через 3 нед после вакцинации. **** У 44 (83%) и 9 (36%) больных концентрация СРБ была равна 0,5 мг/л; при расчете значений количественного показателя эти данные не учитывались.

Note. сЮИА (SJIA) — systemic juvenile idiopathic arthritis, ГКС — glucocorticosteroids, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ (CRP) — C-reactive protein. * Chronic adenoiditis, otitis, rhinosinusitis and/or tonsillitis (according to the results of the parents survey and the study of medical documentation). ** *Acinetobacter junii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus spp.*), *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida*. *** In patients with active SJIA who received genetically engineered biologic drugs for the first time (n = 8), therapy with tocilizumab or canakinumab was started in 3 weeks after vaccination. **** The CRP level was 0.5 mg/l in 44 (83%) and 9 (36%) patients; these data were not taken into account when calculating quantity values.

же у одного больного сЮИА в фазе ремиссии), миалгия — у 4 (16%). Болезненность в суставах обнаружена у 3 (6%) и 16 (64%) пациентов с сЮИА в фазе ремиссии и активного заболевания, припухшие суставы — у 4 (8%) и 14 (56%), ограничение движений в суставах — у 7 (13%) и 17 (68%), активный артрит — у 1 (2%) и 13 (52%) соответственно. Ненулевые значения общей оценки состояния здоровья по шкале CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) были зафиксированы у 1 (2%) и 15 (60%), оценки активности болезни врачом

по 100-мм ВАШ — у 1 (2%) и 18 (72%), оценки активности болезни пациентом (родителем у детей в возрасте до 12 лет) по ВАШ — у 1 (2%) и 18 (72%) больных в двух группах соответственно.

Основные результаты исследования

Через 4 нед после вакцинации минимальный значимый титр анти-SPP IgG (≥ 7 Ед/мл) был зафиксирован у большинства пациентов с сЮИА (табл. 2). Однако с учетом того что исходно минимальный значимый уровень

Таблица 2. Динамика концентрации анти-SPP IgG у пациентов с сЮИА и достижение минимального защитного и двукратного повышения уровня анти-SPP IgG через 4 нед после вакцинации ПКВ13

Table 2. Dynamics of anti-SPP IgG level in patients with SJIA and at achievement of the minimum protective level and two-fold increase of anti-SPP IgG level 4 weeks after PCV-13 vaccination

Показатели	сЮИА, ремиссия (n = 53)	сЮИА, активный (n = 25)*
Анти-SPP IgG, Ед/л		
• исходно	13,7 (3,5)	11,2 (3,4)
• через 4 нед	45,9 (2,8)	48,9 (3,4)
• отношение (95% ДИ)	3,4 (2,6–4,3)	4,5 (2,9–7,2)
<i>p</i>	< 0,001	< 0,001
Основные показатели исследования		
Анти-SPP IgG ≥ 7 Ед/мл, абс. (%)		
• исходно	32 (60)	16 (64)
• через 4 нед	49 (92)	22 (88)
• разница (95% ДИ)	32,1 (19,5–44,6)	24,0 (7,3–40,7)
<i>p</i>	0,001	0,031
Анти-SPP IgG ≥ 2 раз (через 4 нед), абс. (%)		
• 95% ДИ	32 (60) 47–72	18 (72) 52–86

Примечание. Описание количественных признаков выполнено с указанием среднего геометрического значения и (для концентрации анти-SPP IgG) стандартного отклонения (указано в скобках). * В одном случае исходная концентрация анти-SPP IgG была ниже порога чувствительности набора для ИФА (при анализе указывали половину значения порога чувствительности).

Note. The quantitative indicators were described with mean geometric value and (for anti-SPP IgG concentration) standard deviation (in brackets). * In one case the initial anti-SPP IgG concentration was below the sensitivity threshold of the set for enzyme immunoassay (half of the sensitivity threshold value was indicated in the analysis).

анти-SPP IgG присутствовал у половины больных, новые случаи такого повышения были выявлены лишь у 24–32% вакцинированных. Двукратное увеличение содержания анти-SPP IgG зарегистрировано более чем у половины пациентов в каждой группе. По основным показателям исследования группы пациентов с разной активностью сЮИА не различались (во всех случаях $p > 0,25$).

Дополнительные результаты исследования Острые респираторные инфекции, осложнения и антибактериальная терапия

В течение 6 мес до вакцинации хотя бы один эпизод ОРИ был отмечен почти у всех участников исследования, осложнения ОРИ — у 28–47%, применяли антибактериальные препараты около 70% больных (табл. 3). В течение 6 мес после вакцинации доля детей, перенесших ОРИ и их осложнения, а также применявших антибакте-

риальные препараты для лечения ОРИ, заметно снизилась в обеих группах. Статистически значимых различий между группами пациентов с разной активностью сЮИА по частоте случаев ОРИ, осложнений ОРИ, частоте и продолжительности антибактериальной терапии в течение 6 мес после вакцинации не установлено (во всех случаях $p > 0,10$).

Отмена ГИБП

В течение 6 мес после вакцинации в обеих группах пациентов с сЮИА ГИБП отменяли реже (в сравнении с показателем в течение 6 мес до вакцинации; статистически подтверждено для пациентов с сЮИА в фазе ремиссии) (см. табл. 3). При этом в течение 6 мес после вакцинации в группе пациентов, привитых в фазе ремиссии сЮИА, ГИБП 1 раз отменяли у 21 (54%) из 39, 2 раза — у 15 (38%), ≥ 3 раз (макс. — до 6 раз) — у 3 (8%)

Таблица 3. ОРИ, осложнения ОРИ, антибактериальная терапия и отмена ГИБП у пациентов с сЮИА в течение 6 мес до и после вакцинации ПКВ13

Table 3. ARI, complications of ARI, antibacterial therapy and cessation of GEBD in patients with SJA for 6 months before and after PCV-13 vaccination

Показатели	сЮИА, ремиссия (n = 53)	сЮИА, активный (n = 25)
Острые респираторные инфекции, абс. (%)		
6 мес до вакцинации	53 (100)	24 (96)
6 мес после вакцинации	38 (72)	14 (56)
Разница (95% ДИ)	28,3 (16,2–40,4)	40,0 (20,8–59,2)
p	–	0,002
Осложнения острых респираторных инфекций, абс. (%)		
6 мес до вакцинации	25 (47)	7 (28)
6 мес после вакцинации	10 (19)	2 (8)
Разница (95% ДИ)	28,3 (13,2–43,4)	20,0 (0,8–39,2)
p	0,001	0,125
Антибактериальная терапия, абс. (%)		
6 мес до вакцинации	37 (70)	17 (68)
6 мес после вакцинации	16 (30)	4 (16)
Разница (95% ДИ)	39,6 (24,5–54,7)	52,0 (26,9–77,1)
p	0,001	0,002
Продолжительность антибактериальной терапии, сут*		
6 мес до вакцинации	10 (7; 14)	7 (7; 14)
6 мес после вакцинации	0 (0; 7)	0 (0; 0)
Разница (95% ДИ)	7 (7–10)	7 (6–14)
p	0,001	0,004
Отмена ГИБП, абс. (%)**		
6 мес до вакцинации	50 (94)	13/17 (76)
6 мес после вакцинации	39 (74)	9/17 (53)
Разница (95% ДИ)	20,7 (7,6–33,9)	23,5 (-7,1...54,2)
p	0,007	0,289

Примечание. ГИБП — генно-инженерные биологические препараты. * Рассчитано для лиц, получавших антибактериальные препараты (хотя бы один эпизод) в течение 6 мес до вакцинации. ** В группе больных сЮИА показатель рассчитан для 17 больных, получавших ранее ГИБП. В группе «наивных» по ГИБП больных в течение 6 мес после вакцинации (препарат начали применять через 3 нед после вакцинации) об отмене ГИБП (хотя бы один эпизод) сообщили в 6 из 8 случаев.

Note. ГИБП (GEBD) — genetically engineered biologic drugs. * Calculated for persons who received antibacterial drugs (at least one episode) for 6 months before vaccination. ** In the group of patients with SJA the indicator was calculated for 17 patients who previously received GEBD. GEBD withdrawal (at least one episode) was reported in 6 out of 8 cases in the group of «naive» GEBD patients within 6 months after vaccination (the drug was administrated in 3 weeks after vaccination).

пациентов. В группе детей, иммунизированных в фазе активного заболевания, ГИБП 1 раз отменяли у 14 (88%) из 16, 2 раза — у 2 (12%) больных. Суммарно в группе пациентов, привитых в фазе ремиссии сЮИА, в течение 6 мес до вакцинации было отмечено 115 эпизодов отмены ГИБП, в течение 6 мес после вакцинации — 64; в группе пациентов, иммунизированных в фазе активного заболевания (без учета «наивных» больных сЮИА), — 37 и 18 эпизодов соответственно. Статистически значимых различий между группами больных с разной активностью сЮИА по частоте случаев отмены ГИБП в течение 6 мес после вакцинации не зафиксировано ($p > 0,25$).

Побочные проявления после иммунизации

Во время вакцинации и в течение 4 нед поствакцинального периода все участники исследования находились на стационарном лечении. Немедленные ПППИ развились у 22/53 (41%) больных сЮИА, привитых в период ремиссии, и у 7/25 (28%) — в период активного заболевания (табл. 4). Наиболее частыми реакциями на вакцинацию были отек и/или болезненность в месте инъекции — у 19/53 (35%) и 7/25 (28%) детей соответственно. Лихорадка (температура тела $\geq 37^\circ\text{C}$) в течение 3 сут после вакцинации зарегистрирована у 9/53 (16%) и 6/25 (24%) больных, $\geq 38^\circ\text{C}$ — у 2/53 (3%) и 3/25 (12%), гиперемия в области инъекции — у 6/53 (11%) и 4/25 (16%) соответственно. Все эпизоды лихорадки

купировались без лекарственной терапии в течение 3 сут после вакцинации.

На следующие сутки после вакцинации у 1 больного сЮИА в фазе ремиссии (терапия тоцилизумабом) было зарегистрировано серьезное ПППИ — обострение заболевания с гемофагоцитарным синдромом на фоне латентно протекающего пансинусита. Гемофагоцитарный синдром купировали введением дексаметазона (20 мг/м^2 в сут с постепенным снижением), пансинусит — на фоне антибактериальной терапии (цефтриаксон $1,0 \times 2$ раза/сут).

Анализ в подгруппах

В начале исследования уровень анти-SPP IgG в сыворотке крови был выше у пациентов с сЮИА в фазе активного заболевания, не получавших на момент вакцинации ГИБП (табл. 5). Через 4 нед после вакцинации (у пациентов, не получавших исходно ГИБП, через 1 нед после начала терапии) указанное различие сохранилось. Вместе с тем кратность повышения концентрации анти-SPP IgG в результате вакцинации в сравниваемых группах была сопоставимой. Минимальный защитный титр анти-SPP IgG (≥ 7 Ед/мл) был зафиксирован у всех детей, не получавших ГИБП и привитых в фазе активного заболевания, как исходно, так и через 4 нед после иммунизации ПКВ13. В группе пациентов с сЮИА, получавших ГИБП и вакцинированных в фазе активного заболевания, к концу 4-й нед после вакцинации доля лиц с мини-

Таблица 4. Частота развития побочных проявлений после иммунизации, зарегистрированных в течение 4 нед после введения ПКВ13
Table 4. Frequency of adverse effects registered within 4 weeks after PCV-13 vaccination

Показатели	сЮИА, ремиссия (n = 53), % (95% ДИ)	сЮИА, активный (n = 25), % (95% ДИ)
Легкие ПППИ	42 (29–55)	28 (14–35)
• отек/болезненность в месте инъекции	36 (24–49)	36 (20–55)
• гиперемия в месте инъекции	11 (5–23)	
• лихорадка (температура тела $\geq 37^\circ\text{C}$)	21 (12–33)	
Серьезные ПППИ	2 (0,3–10)	0

Примечание. ПППИ — побочные проявления после иммунизации (все медицинские события, местные (отек/болезненность, гиперемия в месте инъекции) и общие (лихорадка), возникшие в течение 4 нед после введения вакцины ПКВ13; подробнее см. раздел «Методы»). Во всех случаях приведено значение частоты событий и 95% ДИ, число событий приведено в тексте.
Note. ПППИ — adverse effects (all medical events, local (edema/soreness, injection site hyperaemia) and general (fever) occurring within 4 weeks after PCV-13 vaccination; see Methods for more information). In all cases the event rate value and 95% CI are given, the number of events is given in the text.

Таблица 5. Уровень анти-SPP IgG в сыворотке крови у больных сЮИА исходно и через 4 нед после вакцинации ПКВ13
Table 5. Anti-SPP IgG level in serum of patients with SJIA initially and in 4 weeks after PCV-13 vaccination

Показатели	сЮИА, активный		p
	Исходно на терапии ГИБП (n = 17)	Исходно без ГИБП (n = 8)	
Анти-SPP IgG, Ед/л			
• исходно	7,4 (3,1)	27,2 (2,5)	0,013
• через 4 нед	31,5 (3,3)	124,2 (1,7)	0,001
• отношение (95% ДИ)	4,5 (2,4–8,3)	4,6 (2,1–10,3)	0,967
Анти-SPP IgG ≥ 7 Ед/мл, абс. (%)			
• исходно	8 (47)	8 (100)	0,022
• через 4 нед	14 (82)	8 (100)	0,527
Анти-SPP IgG ≥ 2 раз (через 4 нед), абс. (%)	12 (71)	6 (75)	1,000

Примечание. Описание количественных признаков выполнено с указанием среднего геометрического значения и (для концентрации анти-SPP IgG) стандартного отклонения (указано в скобках).
Note. The quantitative indicators were described with mean geometric value and (for anti-SPP IgG concentration) standard deviation (in brackets).

мальным защитным титром антител увеличилась до 82%. Кратность повышения концентрации анти-SPP IgG, равно как и доля лиц с двукратным повышением анти-SPP IgG к концу 4-й нед после вакцинации, в сравниваемых группах статистически не различались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Вакцинация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной пациентов с сЮИА, получавших ГИБП (тоцилизумаб/канакинумаб), сопровождалась достижением минимального защитного титра IgG к капсульному полисахариду пневмококка или двукратным повышением уровня антител более чем у 50% пациентов. В течение 6 мес после вакцинации отмечено снижение частоты развития ОРИ, в т.ч. осложненных форм, а также частоты назначения и длительности применения антибактериальных препаратов, отмены ГИБП (в группе больных, вакцинированных в фазе ремиссии сЮИА). ПППИ (местные и общие) отмечены у каждого третьего больного сЮИА, в большинстве своем — легкие. Только в одном случае зафиксировано серьезное жизнеугрожающее осложнение (обострение сЮИА), потребовавшее медицинского вмешательства.

Ограничения исследования

Однозначно оценить сопоставимость выборки настоящего исследования с общей популяцией больных сЮИА, получающих ГИБП, и, соответственно, генерализуемость полученных результатов вакцинации с применением ПКВ13 невозможно. И хотя в России ведется регистр пациентов с сЮИА [20], специальный анализ (описание) подгруппы пациентов, получающих ГИБП, ранее не проводился.

В исследовании в качестве параметров иммунной защиты учитывали два: минимальный защитный уровень анти-SPP IgG и двукратное его повышение через 4 нед после вакцинации. И тот и другой исходы могут быть использованы в качестве конечных точек исследований иммуногенности вакцин [21]. Вместе с тем неизвестно, обуславливают ли эти исходы снижение риска развития пневмококковой инфекции у больных сЮИА, хотя на примере пневмококковой вакцинации детей в общей популяции это не вызывает сомнений [22]. Здесь необходимо отметить, что в настоящем исследовании мы не изучали иммуногенность вакцины в отношении отдельных серотипов *Streptococcus pneumoniae*.

Снижение частоты ОРИ после вакцинации (и, соответственно, частоты развития осложнений ОРИ и назначения антибактериальной терапии) может иметь следующие объяснения. Эффективность пневмококковой вакцинации оценивалась, в т.ч., по случаям ОРИ (включая осложнения), без дополнительного изучения случаев заболеваний, вызванных *S. pneumoniae*. По этой причине невозможно однозначно связать факт вакцинации с уменьшением доли детей, перенесших ОРИ в течение 6 мес после иммунизации. Необходимо также учитывать, что у детей, вакцинированных в период с февраля по июнь, из предыдущих 6 мес два или три приходились на зимние месяцы, неблагоприятные в эпидемиологическом отношении. Соответственно, у таких детей заболеваемость в предыдущие 6 мес должна быть выше, а у вакцинированных в августе-декабре — ниже, чем в последующие 6 мес. В первом случае это может быть причиной переоценки влияния пневмококковой вакци-

нации на частоту ОРИ за счет естественной отрицательной динамики заболеваемости, во втором — недооценки. В настоящем исследовании в период с февраля по июнь был вакцинирован 51 (65%) из 78 больных сЮИА, т.е. у большинства больных, включенных в исследование, эффект вакцинации на частоту ОРИ и связанные события мог быть переоценен.

По данным проведенного нами исследования невозможно оценить частоту возникновения относительно редких ($< 1/100$) или очень редких ПППИ ($< 1/1000$). Это необходимо учитывать при экстраполяции представленных нами результатов по безопасности ПКВ13 на всю популяцию больных сЮИА.

Обсуждение основного результата исследования

Пневмококковая вакцинация существенно снижает частоту инвазивных пневмококковых болезней [23]. Обобщая результаты международных исследований и рекомендаций, можно с уверенностью сделать вывод о положительном эффекте вакцинации против пневмококка у больных сЮИА [23]. Однако сомнения врачей в безопасности вакцинации пациентов с аутоиммунными заболеваниями, равно как и других больных с иммунодефицитом или получающих иммунодепрессанты, а также отсутствие четкого алгоритма действия в подобных ситуациях приводят к тому, что медицинские работники часто отказываются от вакцинации «сложных» пациентов [24].

Результаты проведенного нами исследования согласуются с результатами исследования VISARA, в котором было показано, что ППВ23 индуцировала иммунный ответ у пациентов с ревматоидным артритом, получавших тоцилизумаб в комбинации с метотрексатом, в той же мере, что и у пациентов на монотерапии метотрексатом [25]. В нашем исследовании ПКВ13 у больных сЮИА в фазе активного заболевания в условиях лечения моноклональными антителами к рецептору IL 6 (тоцилизумаб) и IL 1 β (канакинумаб) иммунологически была столь же эффективна, как и у «наивных» по ГИБП пациентов (38% из которых получали метотрексат). С другой стороны, это противоречит данным о негативном влиянии ГИБП на иммуногенность ПКВ7 и ППВ23 при их применении у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [26–28]. В связи с этим были высказаны предположения о целесообразности ревакцинации каждые 3 года, тогда как в инструкции по применению вакцины фигурирует 5-летний интервал [28]. Существуют также рекомендации CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США) и ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Европа) для детей, пожилых и пациентов высокого риска развития пневмококковой инфекции, включающие поэтапную пневмококковую вакцинацию: усиление ПКВ13 с помощью ППВ23 при введении последней с интервалом не менее 8 нед между двумя вакцинациями. Исследования в общей популяции [29, 30] и с участием пациентов с вирусом иммунодефицита человека [31] показали, что комбинированная вакцинация усиливает иммунный ответ. Похожий результат был продемонстрирован в рандомизированном контролируемом исследовании с участием пациентов с ревматоидным артритом [32]. Было установлено, что комбинированная вакцинация (первичная вакцинация ПКВ13 с введением через 16–24 нед ППВ23) позволяет добиться достаточного иммунного ответа через 4 нед почти у 90% пациентов, получающих синтетические и биологические болезньюмодифицирующие противоревмати-

ческие препараты. Вместе с тем отмечен недостаточный иммунный ответ у пациентов, получавших ритуксимаб [32]. Долгосрочные исследования персистенции гуморального ответа и иммунологической памяти у больных с ревматическими заболеваниями после пневмококковой вакцинации не проводились. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости дальнейших исследований влияния режимов биологической терапии и различных схем вакцинации (до/после назначения ГИБП) на иммуногенность ПКВ13 у детей с ревматоидным артритом.

В исследовании эффективности и безопасности ПКВ13 и ППВ23 у 68 пациентов с CAPS-синдромом (регистр CONFIDENT), получавших канакинумаб, у 2 пациентов после иммунизации манифестировали симптомы, соответствующие системному воспалению, в связи с реактивацией CAPS [33]. В своих выводах авторы исследования отметили, что ПКВ13 и ППВ23, в отличие от вакцин, применяемых для профилактики столбняка, дифтерии и гриппа, могут вызвать тяжелые местные и системные реакции у пациентов с CAPS, получающих канакинумаб. Вместе с тем авторы считают, что у пациентов с CAPS ПКВ13 может быть более безопасной по сравнению с ППВ23 (все ПППИ были зарегистрированы именно после применения последней) [33]. В нашем исследовании у одного пациента после вакцинации зафиксировано обострение заболевания с развитием гемофагоцитарного синдрома на фоне латентно протекающего пансинусита. В связи с этим для минимизации рисков обострения сЮИА может быть рекомендован поиск очагов хронической инфекции (осмотр оториноларинголога, компьютерная томография придаточных пазух носа и легких) и их санация перед вакцинацией. Также следует учитывать, что пневмококковые антигены содержат лиганды TLR2 и TLR4, которые могут индуцировать обострение болезни у пациентов, генетически склонных к гиперактивации инфламасом [33]. Тем не менее в 2019 г. EULAR внесла обновления в рекомендации, состоящие в строгих показаниях необходимости вакцинации против пневмококка всех пациентов, получающих иммуноподавляющую терапию (степень доказательности Ib-III; сила рекомендации B-C) [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация детей с сЮИА ПКВ13 в условиях лечения моноклональными антителами к рецептору IL 6 (тоцилизумаб) и IL 1 β (канакинумаб) сопровождалась достижением минимального защитного и/или двукратного повышения титра антител у большинства пациентов. Иммунологическая эффективность ПКВ13 у больных сЮИА с активным заболеванием, иммунизированных

на фоне и до инициации терапии ГИБП, была сопоставимой. После пневмококковой вакцинации пациентов с сЮИА отмечено снижение частоты ОРИ, в т.ч. осложненных форм, а также частоты назначения и длительности применения антибактериальных препаратов, отмены ГИБП. ПППИ (в большинстве случаев — легкие и местные) после вакцинации возникают у каждого третьего больного сЮИА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Вакцина ПКВ13 была приобретена за счет средств региональной общественной организации «Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка» (Москва). Организация не участвовала в планировании и проведении настоящего исследования, а также в подготовке и публикации статьи.

FINANCING SOURCE

PCV-13 was purchased out of the funds of regional public organization «The League of Clinical Research» (Moscow). The organization was not involved in the planning and conducting of the present study, nor in the preparation and publication of the article.

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 pharmaceutical companies Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

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

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

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Е. И. Алексеева

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.]
2. *Юношеский артрит с системным началом*. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016. [Yunosheskij artrit s sistemnym nachalom. Klinicheskie rekomendatsii [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ.) Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recomend/58>. Ссылка активна на 12.02.2019.
3. 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.
4. Roszkiewicz J, Orczyk K, Smolewska E. Tocilizumab in the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis — singlecentre experience. *Reumatologia*. 2018;56(5):279–284. doi: 10.5114/reum.2018.79497.
5. 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.

6. 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.
7. Davies HD; Committee on infectious diseases. Infectious complications with the use of biologic response modifiers in infants and children. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20161209. doi: 10.1542/peds.2016-1209.
8. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414–422. doi: 10.1136/ard.2010.137216.
9. 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.
10. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 794 p.
11. 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.
12. Aikawa NE, Franca IL, Ribeiro AC, et al. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. *Vaccine*. 2015;33(5):604–609. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.030.
13. Rakoczi E, Perge B, Vegh E, et al. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine* 2016;83:675–679. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.1.
14. 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.
15. Nagel J, Saxne T, Geborek P, et al. Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus*. 2017;26(10):1072–1081. doi: 10.1177/0961203317695465.
16. Nived P, Nagel J, Saxne T, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy. *Vaccine*. 2017;35(29):3639–3646. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.044.
17. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
18. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2013. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s yuvenil'nyim artritom [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2013. (In Russ.)] Доступно по: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/_kr_ua.pdf. Ссылка активна на 04.07.2020.
19. *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines-proposed replacement of TRS 927, Annex 2, ECBS, 19 to 23 October 2009*. Available online: <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/pneumo/en>. Accessed on June 01, 2020.
20. Алексеева Е.И., Ломкина О.Л., Валиева С.И. и др. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 1. — С. 59–67. [Alexeeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Features of the drug therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis: analysis results of the All-Russian register of the Union of pediatricians of Russia. *Current Pediatrics*. 2016;15(1):59-67. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i1.1500.
21. *Guideline on clinical evaluation of vaccines*. EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf. Accessed on June 30, 2020.
22. Voysey M, Sadarangani M, Pollard AJ, Fanshawe TR. Computing threshold antibody levels of protection in vaccine clinical trials: An assessment of methodological bias. *PLoS One*. 2018;13(9):e0202517. doi: 10.1371/journal.pone.0202517.
23. Harris JG, Maletta KI, Ren B, Olson JC. Improving Pneumococcal Vaccination Rate in the Pediatric Rheumatology Clinic. *Pediatrics*. 2015;136(3):e681–686. doi: 10.1542/peds.2014-2512.
24. Никитюк Н.Ф., Глушенко В.А., Панин И.В. Организация иммунопрофилактики лиц с нарушениями в состоянии здоровья // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. — 2016. — Т. 16. — № 1. — С. 35–42. [Nikityuk NF, Glushchenko VA, Panin IV. Scientific and methodical approaches to organizing and conducting immunization in patients with health disorders. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(1):35–42. (In Russ.)] doi: 10.30895/2221-996X-2016-16-1-35-42.
25. Bingham CO, 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*. 2014;74(5):818–822. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
26. Hua C, Barnetche T, Combe B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1016–1026. doi: 10.1002/acr.22246.
27. 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.
28. 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.
29. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364–2374. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.002.
30. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013;31(35):3594–3602. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.084.
31. Lesprit P, Pedrono G, Molina J-M. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS*. 2007;21(18):2425–2434. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282887e91.
32. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, et al. Initial serological response after prime-boost pneumococcal vaccination in rheumatoid arthritis patients: results of a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2017;44(12):1794–803. doi: 10.3899/jrheum.161407
33. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1484–1491. doi: 10.1093/rheumatology/kex185.
34. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.