

DOI: 10.15690/vsp.v18i2.2012

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Д.Д. Ванькова¹, М.А. Солошенко¹, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, А.В. Мамутова¹, А.М. Чомахидзе¹, Н.А. Маянский¹, Н.Е. Ткаченко¹

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

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

Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих биологическую терапию: обзор международного опыта

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: 04.04.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

В обзоре обобщен международный опыт иммунизации против пневмококка пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА), получающих биологическую терапию. Показана высокая эффективность и безопасность пневмококковых вакцин у детей с сЮИА. Многочисленные исследования демонстрируют адекватный иммунный ответ после вакцинации, в том числе на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Профилактика пневмококковой инфекции у больных сЮИА снижает риск развития осложненных форм пневмококковых заболеваний.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, вакцинация, пневмококковая инфекция, профилактика, эффективность, безопасность, биологическая терапия, генно-инженерные биологические препараты.

(Для цитирования): Алексеева Е. И., Ванькова Д. Д., Солошенко М. А., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б., Денисова Р. В., Мамутова А. В., Чомахидзе А. М., Маянский Н. А., Ткаченко Н. Е. Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих биологическую терапию: обзор международного опыта. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (2): 101–108. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2012

Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Dariya D. Van'kova¹, Margarita A. Soloshenko¹, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Kseniya B. Isaeva¹, Rina V. Denisova¹, Anna V. Mamutova¹, Aleksandra M. Chomahidze¹, Nikolay A. Mayanskiy¹, Natalya E. Tkachenko¹

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

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

Pneumococcal Vaccine in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Biologic Therapy: International Practice Review

International practice of immunization against pneumococcus in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) receiving biological therapy is generalized in this review. High efficiency and safety of pneumococcal vaccines in children with SJIA is presented. Numerous researches show the adequate immune response after vaccination as well as alongside with genetically engineered biologic drugs therapy. Prevention of pneumococcal disease in patients with SJIA reduces the risk of development of pneumococcal diseases severe complications.

Key words: children, systemic juvenile idiopathic arthritis, vaccination, pneumococcal disease, prevention, efficiency, safety, biologic therapy, genetically engineered biologic drugs.

(For citation): Alekseeva Ekaterina I., Van'kova Dariya D., Soloshenko Margarita A., Dvoryakovskaya Tatyana M., Isaeva Kseniya B., Denisova Rina V., Mamutova Anna V., Chomahidze Aleksandra M., Mayanskiy Nikolay A., Tkachenko Natalya E. Pneumococcal Vaccine in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Biologic Therapy: International Practice Review. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (2): 101–108. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2012

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из ведущих причин смертности детского населения во всем мире является пневмония. В 2015 г. в мире от этого заболевания умерло более 920 тыс. детей. При этом пневмонией обусловлены 16% всех смертей среди детей в возрасте до 5 лет [1]. В Российской Федерации заболеваемость детей пневмонией в возрасте от 0 до 14 лет в 2016 и 2017 гг. составила 774 и 827 на 100 000 населения соответственно. Самые высокие показатели детской смертности от пневмонии зарегистрированы в группе детей до 1 года. Так, в 2016 г. от пневмонии умерло 346 младенцев (55% всех случаев смерти детей от этой причины), младенческая смертность составила 18,2 на 100 000 населения соответствующего возраста (2,2 на 100 000 всего детского населения) [2]. Стоимость диагностики и антибактериального лечения пневмонии в 2015 г. в 66 странах мира, предоставляющих отчеты для Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составила 109 млн долларов США [1].

Инфекционным возбудителем около 1/3 всех пневмоний с альвеолярным уплотнением, подтвержденных рентгенографией грудной клетки, является пневмококк [3]. По оценкам ВОЗ, *Streptococcus pneumoniae* ежегодно является причиной смерти около полумиллиона детей в возрасте до 5 лет во всем мире, большинство этих смертей происходит в развивающихся странах [4].

Бактерии *S. pneumoniae*, представители условно-патогенной флоры слизистой оболочки верхних дыхательных путей человека, вызывают инвазивные (например, пневмония с плевритом или деструкцией, фебрильная бактериемия без видимого очага инфекции, менингит) и неинвазивные (мукозальные) заболевания [5, 6]. В структуре тяжелых пневмококковых инфекций пневмония превышает 95% [7]. В настоящее время выделено 96 серотипов *S. pneumoniae* в зависимости от структуры полисахарида клеточной стенки [6], который защищает бактерии от фагоцитоза клетками иммунной системы человека и является наиболее важным фактором вирулентности возбудителя. Серотип определяет вирулентность пневмококка, его устойчивость к антибиотикам и, в конечном итоге, форму и тяжесть заболевания [5]. Источником инфекции является больной человек — бактерионоситель вирулентного штамма. Начальным звеном патогенеза всех форм пневмококковой инфекции является формирование носительства, оно также служит основным триггером распространения антибиотикоустойчивых штаммов [8].

Показатели заболеваемости пневмококковой инфекцией выше в группе пациентов с заболеваниями, основной патогенеза которых являются нарушения иммунной системы [9, 10]. Известно также, что пневмонии и сепсис являются ведущими причинами смерти пациентов с ревматоидным артритом [9–11]. Следовательно, вакцинация таких пациентов является особенно актуальной мерой по предупреждению развития инфекционных заболеваний. В этой связи в ряде стран разработаны рекомендации по безопасной вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями [12], предназначенной в том числе для предупреждения инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам пневмококками [1, 9].

Значительного снижения заболеваемости пневмококковой инфекцией удалось достичь в течение последнего десятилетия в странах, которые ввели в календарь вакцинации пневмококковую полисахаридную конъюгированную вакцину (ПКВ). В программе ВОЗ и UNICEF «Интегрированный глобальный план действий по борьбе с пневмонией и диареей до 2025 года» вакцинация представлена одним из ключевых элементов [13]. Настоятельно рекомендуется включить пневмококковые вакцины для детей во все национальные программы иммунизации. В странах, которые внедрили ПКВ, наблюдалось значительное снижение бремени инвазивных пневмококковых заболеваний [14, 15]. В частности, в США с началом вакцинации 7-валентной ПКВ (ПКВ7) заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией, вызванной 7 серотипами, снизилась со 100 случаев на 100 000 человек в 1998 г. до 9 в 2015. Для ПКВ13 показано снижение заболеваемости с 91 случая на 100 000 человек в 1998 г. до 2 в 2015 [2, 3, 9].

По состоянию на март 2018 г. 142 страны из 194 государств-членов ВОЗ включили ПКВ в свою национальную программу иммунизации на национальном или субнациональном уровнях [16]. Постепенное расширение охвата вакцинацией и даже неполный охват существенно снижают частоту инвазивных пневмококковых болезней во всех возрастных группах, а также способствуют формированию популяционного иммунитета, снижая уровень вирулентного бактерионосительства [5, 12, 17].

В Российской Федерации вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 мес до 5 лет, детей из групп риска, а также лиц, достигающих призывного возраста, включена в Национальный календарь профилактических прививок в конце 2014 г. (с изменениями от 2017 г.). Плановая иммунизация здоровых детей проводится с использованием ПКВ13 по схеме 2 и 4,5 мес с ревакцинацией в 1,5 года; при нарушении графика вакцинации предложены схемы догоняющей иммунизации [18]. По данным Роспотребнадзора [19], в 2016 г. против пневмококковой инфекции привито более 2,2 млн населения, из них детей 1,8 (82,5%). Отмечено, однако, что вакцинация часто проводится несвоевременно (сдвиг на более старший возраст) даже среди здоровых детей [19, 20].

ВАКЦИНАЦИЯ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Вакцинация пациентов с аутоиммунными заболеваниями крайне важна, поскольку патология иммунной системы и применение иммуноподавляющей терапии ассоциированы с повышенным риском развития инфекций, в т.ч. предупреждаемых с помощью вакцин [21]. Такие пациенты чаще контактируют с вирулентными внутрибольничными штаммами вследствие регулярных госпитализаций [21]. Охват вакцинацией иммунокомпрометированных пациентов в настоящее время остается крайне низким [22]. Отчасти это связано с отсутствием исчерпывающей и точной информации у врачей о безопасности, эффективности и противопоказаниях к вакцинации таких пациентов, отчасти с отсутстви-

ем необходимых условий для вакцинации пациентов из группы риска [23].

Данные о безопасности и эффективности вакцин для популяции людей с ослабленным иммунитетом ограничены. В регистрационные исследования вакцинных препаратов иммунокомпрометированных пациентов, как правило, не включают, а в пострегистрационных исследованиях число таких больных невелико. Именно поэтому нет достаточного количества достоверных данных, позволяющих оценить побочные эффекты вакцинации [21, 24]. Детей, имеющих постоянные медицинские отводы от вакцинации, в среднем по России не более 1% [23]. Дети с аутоиммунными заболеваниями могут вакцинироваться в период компенсации основного заболевания, когда они должны получить весь необходимый объем иммунизации с целью профилактики тяжелых инфекционных заболеваний и обострений основного заболевания на фоне инфекционного процесса [23].

Охват вакцинацией больных ревматическими заболеваниями был оценен путем опроса 929 участников — пациентов двух ревматологических центров Великобритании [25]. Установлено, что только 44% были вакцинированы против пневмококка. За 12 мес до опроса 7,7% респондентов вспомнили хотя бы один эпизод тяжелой инфекции, требующей госпитализации; почти 40% сообщили о получении хотя бы одного курса антибиотиков. Эти данные подтверждают, что инфекции распространены у пациентов с ревматоидным артритом, и ревматологам необходимо вовремя выявлять факторы риска инфекционных осложнений [25].

В настоящее время Американской ассоциацией педиатров разработаны подробные рекомендации по скринингу, мониторингу и профилактике инфекционных осложнений. Даны инструкции по вакцинации иммунокомпрометированных лиц с учетом проводимой иммуносупрессии, ее степени. Также рекомендована вакцинация лиц, осуществляющих постоянный уход за ними [21, 24]. Схема вакцинация детей с хроническими воспалительными заболеваниями, к которым относится и ювенильный ревматоидный артрит, такова:

- 1) в возрасте от 2 до 5 лет ребенка следует привить однократно ПКВ13, если он привит трехкратно ПКВ7 или ПКВ13 до 24 мес жизни; привить двукратно ПКВ13, если полная вакцинация не завершена к 2 годам;
- 2) в возрасте 6–18 лет детей, которые не привиты ПКВ13, следует привить этой вакциной однократно;
- 3) детей необходимо прививать 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной с 2 лет, не ранее чем через 8 нед от последнего введения ПКВ13; вторая доза полисахаридной вакцины должна быть получена через 5 лет.

Проведение вакцинации рекомендовано до инициации иммуносупрессивной терапии. Если она уже начата, то вакцинацию против пневмококка проводят при иммуносупрессии как низкого (преднизолон < 2 мг/кг в сутки и максимум ≤ 20 мг/сут; метотрексат ≤ 0,4 мг/кг в неделю; азатиоприн ≤ 3 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин ≤ 1,5 мг/кг в сутки), так и высокого (дозы препаратов, перечисленных выше, более высокие; терапия любыми генно-инженерными препаратами) уровня [21].

В Российской Федерации до настоящего времени остро стоит проблема вакцинации хронически больных, а также детей, получающих иммуносупрессивную терапию или имеющих иммунодефицит, т.к. эта группа пациентов имеет высокие риски развития инфекционных заболеваний, против которых разработаны средства вакцинопрофилактики [22]. Хотя отсутствуют научные обоснования повышенного риска вакцинации таких детей, тем не менее в результате отсутствия уверенности врача в безопасности вакцинации и четкого алгоритма действия в данной ситуации медицинские работники чаще отказываются от прививания «сложных» пациентов [26]. Еще один вопрос, который стоит перед специалистами отечественного здравоохранения, — это кто и когда должен заниматься вакцинацией иммунокомпрометированных лиц. Традиционно вакцинацией занимается участковый врач-педиатр, однако дети с хроническими заболеваниями наблюдаются у профильных специалистов, их терапия подбирается в условиях стационара. Следовательно, проводить вакцинацию пациента, давать рекомендации по ее продолжению на амбулаторном этапе лечения должны именно те специалисты, кто инициирует и проводит иммуносупрессивную терапию [22, 26, 27]. При этом особое внимание должно быть уделено пациентам, получающим генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). С одной стороны, ГИБП позволяют лучше контролировать заболевание, чем небиологические болезньюмодифицирующие противоревматические препараты [28], с другой — применение ГИБП сопряжено с высоким риском туберкулеза, инфекции *S. pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, обострения хронических вирусных инфекций (гепатит В или С, герпес и ветряная оспа) [29–31]. Следует также учитывать, что восприимчивость к инфекционным болезням у пациентов с аутоиммунными заболеваниями повышается в фазе активной болезни [32].

Эффективность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции иммунокомпрометированных лиц, в т.ч. больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), изучены в ряде научных исследований [33–35]. Однако эти исследования проведены на небольших когортах пациентов, что ограничивает трактовку полученных данных и диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

СИСТЕМНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ: ТЕРАПИЯ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Одной из форм ювенильного ревматоидного артрита, согласно классификации ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [36], является системный ЮИА (сЮИА). В настоящее время его рассматривают не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание [37, 38]. В основе патогенеза этого заболевания лежит активация механизмов врожденного иммунитета и гиперпродукция макрофагами провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (interleukin, IL) 6, 1, 18, фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNFα), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Последние индуцируют возникновение системных

клинических проявлений болезни (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, серозит, артрит, лимфаденопатия) и, в конечном итоге, развитие жизнеугрожающего осложнения — гемофагоцитарного синдрома [37–39]. Высокую эффективность в терапии системных проявлений и соответствие подходу «*treat-to-target*» при сЮИА показали ингибиторы IL1 (канакинумаб) и IL6 (тоцилизумаб) [40–42], одобренные в США для детей старше 2 лет с системным ревматоидным артритом.

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL6. Препарат селективно связывает как мембранные, так и растворимые формы рецептора. Блокируя IL6, индуктор реакций острой фазы воспаления [43–45], тоцилизумаб воздействует на функцию нейтрофилов, Т-клеток, моноцитов и остеокластов, дифференцировку В-клеток. Терапевтические эффекты блокады IL6 ожидаемо ассоциированы с развитием вторичного иммунодефицитного состояния [44, 46], отклонением от нормы значений лабораторных показателей (лейкопения с нейтропенией, тромбоцитопения), а также высоким риском инфекционных осложнений (в частности, бактериальных пневмоний) [47–49]. Предполагается, что инфекционные события могут служить триггером синдрома активации макрофагов [48, 50]. При этом важно, что тоцилизумаб может маскировать симптомы гемофагоцитарного синдрома [51], а также инфекционных осложнений (катаральные явления, лихорадка, повышение уровня С-реактивного белка при нейтропении) [48, 52]. В этой связи профилактика инфекционных осложнений и контроль лабораторных параметров (количества нейтрофилов и тромбоцитов) на фоне терапии тоцилизумабом должны быть приоритетной задачей ведения больных сЮИА.

Риск инфекций на фоне терапии тоцилизумабом изучен в метаанализе 6 клинических испытаний. Показана более высокая частота инфицирования при терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед в сочетании с метотрексатом по сравнению с группой контроля (только метотрексат): отношение шансов (ОШ) 1,30, доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,58 [53]. При монотерапии не было показано статистически значимого увеличения инфекционной заболеваемости [53]. В исследовании, проведенном в США, не выявлено различий в частоте госпитализаций в связи с инфекционными событиями у пациентов с юношеским артритом, получающих тоцилизумаб [54].

В метаанализе 6 РКИ и 5 долгосрочных расширенных исследований, проведенных в Японии с участием 601 пациента, частота инфекций составила 6,2 на 100 пациенто-лет; доля больных, перенесших хотя бы одно инфекционное событие, в группе тоцилизумаба была не выше, чем в контрольной, — 41,9 и 37,6% соответственно [55].

Уровень заболеваемости серьезными инфекциями, потребовавшими назначения антибактериальной терапии или госпитализации, в реестре REGATE (Франция) составил 4,7 на 100 пациенто-лет, что было сопостави-

мо с результатами других исследований, посвященных изучению безопасности терапии тоцилизумабом [56]. В числе факторов риска инфицирования у лиц, получающих тоцилизумаб, были отмечены отсутствие антител против цитруллинированных белков (отношение рисков, ОР, 1,79; 95% ДИ 1,15–2,78), количество нейтрофилов > 5 тыс./мкл до начала терапии (ОР 1,94; 95% ДИ 1,32–2,85), сопутствующая терапия лефлуномидом (ОР 2,18; 95% ДИ 1,22–3,88). Было также показано, что снижение уровня нейтрофилов вдвое снижает риск инфицирования. При этом сопутствующая терапия метотрексатом не влияла на риск инфицирования и развития инфекционных осложнений [56].

Канакинумаб

Канакинумаб — человеческое моноклональное антитело к IL1 β , блокирующее связывание цитокина с рецептором, IL1 β -индуцированную активацию генов и синтез медиаторов воспаления [57]. Препарат был одобрен в США в 2013 г. в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом для пациентов старше 2 лет с активным сЮИА и неадекватным ответом на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами или системными глюкокортикостероидами [58]. Эффективность канакинумаба была продемонстрирована в многоцентровом открытом исследовании II фазы с участием 23 пациентов с активным сЮИА [59]. Ответ по педиатрической шкале ACR50 после первой дозы канакинумаба был достигнут на 15-е сут у 60% детей. Было показано, что доза канакинумаба 4 мг/кг связана с быстрым и устойчивым клиническим улучшением. При этом доза глюкокортикостероидов может быть снижена до 50% через 1 мес от начала терапии [59].

При использовании канакинумаба отмечалось увеличение риска развития вирусных и бактериальных инфекций по сравнению с группой контроля (плацебо) [60]. При терапии блокаторами IL1 (канакинумаб, анакинра) возможно развитие быстропрогрессирующих бактериальных инфекций, что предполагает необходимость регулярного и тщательного мониторинга состояния пациентов, получающих препараты этой группы [51]. Так, среди 245 пациентов с сЮИА, включенных в регистр BIKER (Германия) [61], в период наблюдения отмечено 110 случаев инфекционных событий, 11 из них были квалифицированы как серьезные: 3 — среди больных, получавших этанерцепт (2 пациента с сепсисом, один с гастроэнтеритом), 2 — на фоне тоцилизумаба (1 пациент с опоясывающим герпесом и 1 — с пневмонией), 6 — на фоне блокаторов IL1 (канакинумаб или анакинра) (1 пациент с пневмонией, 1 с тонзиллитом, 1 с энтеритом, 1 с простудой, 2 с бронхитом). Уровень общей инфекционной заболеваемости был выше в 11 и 7 раз соответственно в группе пациентов, получавших тоцилизумаб и блокаторы IL1, по сравнению с группой этанерцепта. Инфекции были наиболее частым триггером развития гемофагоцитарного синдрома даже у пациентов с хорошим контролем сЮИА [61]. В observational исследовании, проведенном во Франции в период с января 2011 по январь 2013 г. с участием 189 пациентов (из них 27 с сЮИА, 21 с периодической

болезнью, связанной с CAPS, 14 с семейной средиземноморской лихорадкой, 12 с мевалонат-киназным дефицитом, 35 с болезнью Стилла), получающих анакинру или канакиумаб, не было сообщений о повышении риска инфекционных заболеваний [62].

ИММУНИЗАЦИЯ ПРИ сЮИА НА ФОНЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Имеются ограниченные данные об иммуногенности и безопасности пневмококковых вакцин (в частности ПКВ13), вводимых в условиях иммуносупрессии. Проводились исследования с участием ВИЧ-инфицированных [63] и больных хроническим лимфоцитарным лейкозом [64]. В первом исследовании было показано значимое (в 2 и более раз [35]) увеличение титра антител у 50% привитых больных ВИЧ-инфекцией, во втором — у 58% пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом [64]. Данных об эффективности, иммуногенности и безопасности пневмококковых вакцин у пациентов с ревматическими заболеваниями, получающими иммуносупрессивную терапию (метотрексат, ингибиторы TNF α , ингибиторы IL1 и IL6), также немного [10, 65, 66]. Так, J. Nagel и соавт. в 2008–2009 гг. однократно прививали ПКВ7 взрослых пациентов ($n = 505$) с ревматоидным артритом и спондилоартритом, получающих иммуносупрессивную терапию (в т. ч. ГИБП) [67]. В результате не обнаружено статистически значимых различий в частоте инфекционных событий среди вакцинированных и невакцинированных. В другом исследовании [68] было показано, что вакцинация ПКВ7 пациентов с ревматоидным артритом сопровождалась снижением риска развития пневмококковой инфекции на протяжении 4 лет после иммунизации. В числе предикторов развития инфекции после вакцинации были отмечены более старший возраст пациентов (исследование проводилось во взрослой популяции) и применение преднизолона перорально. Пациенты, привитые против пневмококка, получавшие метотрексат, имели более низкие уровни антител к пневмококку после вакцинации по сравнению с пациентами без метотрексата. Привитые против пневмококков пациенты с системной красной волчанкой, получавшие в дополнение к стандартному лечению белимуаб (ГИБП, стимулятор В-лимфоцитов), не показали недостаточного ответа к антигенам 12 серотипов пневмококка по сравнению с пациентами с системной красной волчанкой, получавшими стандартное лечение.

В Японии 190 больных ревматоидным артритом были вакцинированы ПКВ23 [69]. Пациенты были рандомизированы на группы, получающие тоцилизумаб ($n = 50$), тоцилизумаб + метотрексат ($n = 54$), метотрексат ($n = 62$), и контрольную группу (не получающую никаких лекарств; $n = 24$). Оценивали концентрации иммуноглобулина G и функциональную активность антител (опсофагоцитарный ответ) к серотипам пневмококка 6B и 23F 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 эффектив-

ность вакцины по сравнению с группой, получавшей только тоцилизумаб: для серотипа 6B — ОШ 0,45; 95% ДИ 0,25–0,82, для серотипа 23F — ОШ 0,56; 95% ДИ 0,31–1,04; индекс опсонизации (показатель функциональной активности антител) для серотипа 23F — ОШ 0,54; 95% ДИ 0,29–0,99. Многофакторный анализ подтвердил, что тоцилизумаб не связан с неадекватным иммунным ответом на серотипы пневмококка, входящие в состав вакцины [69].

Схожие результаты оценки эффективности вакцинации против пневмококка пациентов, получающих тоцилизумаб, были показаны Т. Tsuru и соавт. в исследовании с участием 38 пациентов [70]. Пациенты с ревматоидным артритом, использующие тоцилизумаб и/или болезнь-модифицирующие противоревматические препараты ($n = 21$), получили 23-валентную полисахаридную пневмококковую вакцину. Титры антител измеряли каждые 4 нед в общей сложности 12 нед после вакцинации. Пневмококковые титры антител увеличились как минимум в 2 раза к 9 из 12 серотипов, иммунный ответ сохранился более 12 нед у всех пациентов.

Влияние тоцилизумаба на эффективность иммунизации пациентов с ревматоидным артритом изучалось в исследовании VISARA [71]. Пациенты ($n = 91$) с неадекватным ответом на предшествующую терапию основного заболевания были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы тоцилизумаб + метотрексат и только метотрексат. Через 3 нед были получены контрольные образцы сыворотки крови и проведена вакцинация ПКВ23. На 8-й нед 60% пациентов на комбинированной терапии и 71% на монотерапии метотрексатом выработали защитный уровень антител более чем к 6 из 12 серотипов ПКВ23. Были сделаны выводы о том, что кратковременное лечение тоцилизумабом не влияет на гуморальные реакции, связанные с ПКВ23: разница 10,8% (ДИ от -33,7 до 12,0) [71].

Эффективность и безопасность вакцинации при лечении канакиумабом оценена у 68 пациентов с CAPS-синдромом (реестр β -CONFIDENT) [72]. Пациенты получили в общей сложности 159 инъекций вакцин: 107 против гриппа, 19 от пневмококка, 12 против столбняка/дифтерии, 21 инъекцию других вакцин. Как минимум одна нежелательная реакция была показана для 14% инъекций. Все 5 серьезных побочных эффектов вакцинации были связаны с пневмококковой вакцинацией. Реакции наблюдались в 70% случаев при вакцинации против пневмококка по сравнению с 7% при вакцинации против гриппа и 17% против столбняка/дифтерии (ОШ 31; 95% ДИ 8–119 и 11; 95% ДИ 2–74 соответственно). Реакции после пневмококковой вакцинации были более тяжелыми и продолжались значительно дольше (до 3 нед) по сравнению с вакцинами сравнения. У 2 пациентов пневмококковая вакцинация вызвала симптомы, соответствующие системному воспалению из-за реактивации CAPS. В своих выводах авторы исследования отметили, что пневмококковые вакцины в отличие от других вакцин часто вызывают тяжелые местные и системные реакции у пациентов с CAPS, получающих канакиумаб. В связи с этим пациентам с CAPS рекомендована ПКВ13 [72].

В настоящее время лицам с аутоиммунными заболеваниями, находящимся в условиях иммуносупрессии, рекомендована вакцинация инактивированными вакцинами [21]. Возможности иммунизации живыми вакцинами пока ограничены и сильно зависят от режима иммуносупрессии [24]. В январе 2016 г. Европейское общество детской ревматологии (European league against rheumatism, EULAR) совместно с Международным обществом по системным аутовоспалительным заболеваниям (International society of systemic auto-inflammatory diseases, ISSAID) объединились для поиска потенциальных пациентов для вакцинации живыми вакцинами. Было проведено ретроспективное многоцентровое исследование, в которое включали данные о пациентах, получивших живую аттенуированную вакцину на фоне терапии блокаторами IL1 или IL6 [73]. Всего проанализированы результаты вакцинации 17 пациентов (7 с сЮИА, 5 с CAPS, 4 с дефицитом мевалонат-киназы, 1 с семейной средиземноморской лихорадкой). Возникновение побочных эффектов отмечено у 3 пациентов, из них два случая серьезных побочных эффектов (случай ветряной оспы после вакцинации против ветряной оспы и случай пневмонии после вакцинации MMR). У 1 пациента была диарея после оральной вакцины против полиомиелита. Кроме того, у 7 пациентов отмечены обострения основных заболеваний легкой степени тяжести. Всего побочные эффекты и/или обострения отмечены у 9 (53%) из 17 пациентов. Результаты этого исследования не являются основанием для изменения существующих руководств. Однако ясно, что необходимы дальнейшие проспективные испытания для того, чтобы получить больше информации о безопасности и эффективности вакцинации живыми вакцинами больных ревматическими заболеваниями [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая данные международных исследований и рекомендаций, можно сделать вывод о положительном влиянии вакцинации против пневмококка в группе пациентов с наиболее тяжелой формой ЮИА. Риск инфекционных заболеваний у детей с системным ЮИА, предотвращаемых такой эффективной и экономичной мерой, как вакцинопрофилактика, должен быть минимальным с современным миром. При отсутствии инфекционных заболеваний у ребенка с аутоиммунным или

аутовоспалительным заболеванием снижается риск обострения основного заболевания. На фоне стабильного состояния пациент имеет возможность получать патогенетическое лечение регулярно, что увеличивает соответствие траектории его лечения к подходу «*treat to target*», признанному во всем мире, целью которого является улучшение исходов заболевания при снижении степени инвалидизации, повышение качества жизни пациента.

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.

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

Kseniya B. Isaeva — receiving research grants from Roche, 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. who.int [Internet]. Health topics: Pneumonia. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
2. *Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2016 году*. Стат. справочник. — М., 2017. — 254 с. [*Mediko-demograficheskie pokazateli Rossijskoj Federatsii v 2016 godu*. Stat. spravochnik. Moscow: 2017. 254 p. (In Russ).]
3. World Health Organization [Internet]. Measuring impact of streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae type b conjugate vaccination [cited 2017 August 12]. WHO; 2017. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
4. cdc.gov [Internet]. Pneumococcal disease. Surveillance and reporting. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html>.
5. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. Harrison's manual of medicine. Harrison's principles of internal medicine 19th ed. New York: McGraw Hill Education Medical; 2016.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 3. — С. 200–211. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Brico NI, et al. Vaccinal prevention of pneumococcal infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15(3):200–211. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i3.1899.
7. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374(9693):893–902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.

8. Schrag SJ, Beall B, Dowell S; World Health Organization. Communicable diseases cluster. Resistant pneumococcal infections: the burden of disease and challenges in monitoring and controlling antimicrobial resistance. WHO; 2001. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/66846>.
9. Rakoczi E, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open*. 2017;3(2):e000484. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000484.
10. 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.
11. Таточенко В.К., Озеретсковский Н.А. *Иммунопрофилактика-2018. Справочник*. 13-е изд., расш. — М.: Боргес; 2018. — 274 с. [Tatochenko VK, Ozeretskivskii NA. *Immunoprofilaktika-2018. Spravochnik*. 13th ed., enlarged. Moscow: Borges; 2018. 274 p. (In Russ).]
12. Ventola CL. Immunization in the United States: recommendations, barriers, and measures to improve compliance: part 1: childhood vaccinations. *PubFacts*. 2016;41(7):426–436.
13. WHO/UNICEF. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). 2013.
14. Pilshvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32–41. doi: 10.1086/648593.
15. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31(52):6232–6238. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.032.
16. cdc.gov [Internet]. Pneumococcal disease — global pneumococcal disease and vaccine. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/global.html>.
17. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. *Vaccine*. 2018;36(50):7744–7752. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.026.
18. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям», с изменениями и дополнениями от 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г. [The order of the Ministry of Health № 125n of 21 marta 2014 g. «Ob utverzhenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam» (s izmeneniyami i dopolneniyami) dated 16 June 2016, 13 April 2017. (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/191961/>. Ссылка активна на 10.12.2018.
19. Брико Н.И., Цапкова Н.Н., Сухова В.А., и др. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т. 16. — № 5. — С. 16–21. [Brico NI, Tsapkova NN, Sukhova VA, et al. Epidemiological assessment of the first results of the national program of immunization of young children against pneumococcal infection in Russia. *Epidemiology Vaccinal Prevention*. 2017;16(5):16–21. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-16-21.
20. Филатов Н.Н., Костинов М.П., Елагина Т.Н., и др. Факторы, влияющие на охват вакцинацией против пневмококковой инфекции детей первого года жизни на начальных этапах вакцинации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т. 16. — № 3. — С. 78–83. [Filatov NN, Kostinov MP, Elagina TN, et al. Factors that influence the coverage of vaccination against pneumococcal infections of children up to 1 year old of age at the starting phase of vaccination. *Epidemiology Vaccinal Prevention*. 2017;16(3):78–83. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-3-78-83.
21. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309–318. doi: 10.1093/cid/cit816.
22. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — Т. 7. — № 2. — С. 6–24. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK. Scientific justification for vaccination of children with health disturbances. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(2):6–24. (In Russ).]
23. Никитюк Н.Ф., Глущенко 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.
24. Davies HD; Committee on infectious diseases. Infectious complications with the use of biologic response modifiers in infants and children. *Pediatrics*. 2016;138(2). pii: e20161209. doi: 10.1542/peds.2016-1209.
25. Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, et al. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:322. doi: 10.1186/s12891-016-1187-4.
26. Симонова Е.Ю., Полевиченко Е.В. Характеристика внутрибольничного регистра детей с аспенией, проживающих в Ростовской области, и анализ охвата их вакцинацией против пневмококковой инфекции // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина»*. — 2010. — № 4. — С. 456–458. [Simonova EY, Polevichenko EV. The characteristic of the hospital register of children with asplenia, living in the Rostov region and the estimation of its role in the prophylactic of the pneumococcal infection. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya «Meditsina»*. 2010;(4): 456–458. (In Russ).]
27. Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М. Вакцинация в ревматологии: эволюция взглядов на проблему // *Медицинский совет*. — 2017. — № 5. — С. 142–147. [Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM. Vaccination in rheumatology: evolution of views on the problem. *Meditsinskij sovet*. 2017;(5):142–147. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2017-5-142-147.
28. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C. Textbook of pediatric rheumatology. 6th Edition. Elsevier Science, 2010. 800 p.
29. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):19–27. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.023.
30. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258–265. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
31. 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.
32. Maddur MS, Vani J, Lacroix-Desmazes S, et al. Autoimmunity as a predisposition for infectious diseases. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001077. doi: 10.1371/journal.ppat.1001077.
33. Yokota S, Tanaka T, Kishimoto T. Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(6):387–397. doi: 10.1177/1759720X12455960.
34. 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 vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010;28(31):5109–5113. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.080.
35. Kapetanovic MC, Nagel J, Nordstrom I, et al. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2017;35(6):903–908. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.068.
36. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
37. 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/#!/recomend/58>. Ссылка активна на 12.02.2019.

38. 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.org/10.15690/vsp.v13i2.973.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. De Keyser F. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7(1):77–87. doi: 10.2174/157339711794474620.
44. 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.
45. Burke RA, White ND. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs [Internet]. PSAP; 2014. Available from: https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p14b2_m1ch.pdf.
46. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:66. doi: 10.1007/s11926-015-0542-z.
47. gene.com [Internet]. Medication Guide for tocilizumab. Available from: https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf.
48. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):258–267. doi: 10.1080/14397595.2018.1546357.
49. Moorts 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.
50. 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.
51. Jones G, Panova E. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(10):195–199. doi: 10.1177/1759720X18798462.
52. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol*. 2018;10:117–128. doi: 10.2147/OARRR.S151013.
53. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552–562. doi: 10.1093/rheumatology/keq343.
54. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):56–66. doi: 10.1002/art.39399.
55. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Modern Rheumatol*. 2010;20(3):222–232. doi: 10.1007/s10165-010-0279-5.
56. Morel J, Constantin A, Baron G, et al. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French registry REGATE. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1746–1754. doi: 10.1093/rheumatology/kex238.
57. Toplak N, Blazina S, Avcin T. The role of IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1633–1643. doi: 10.2147/DDDT.S114532.
58. Hoy SM. Canakinumab: a review of its use in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *BioDrugs*. 2015;29:133. doi: 10.1007/s40259-015-0123-8.
59. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheumat*. 2012;64:557–567. doi: 10.1002/art.33342.
60. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360:2416–2425. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
61. Horneff G, Schulz AC, Klotsche J, et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):256. doi: 10.1186/s13075-017-1462-2.
62. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:19. doi: 10.1186/s13023-015-0228-7.
63. Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. *AIDS*. 2015;29:1345–1354. doi: 10.1097/QAD.0000000000000689.
64. Pasiarski M, Rolinski J, Grywalska E, et al. Antibody and plasmablast response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in chronic lymphocytic leukemia patients — preliminary report. *PLoS One*. 2014;9:e114966. doi: 10.1371/journal.pone.0114966.
65. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):317–328.
66. Liang Y, Meng FY, Pan HF, Ye DQ. A literature review on the patients with autoimmune diseases following vaccination against infections. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2274–2280. doi: 10.1080/21645515.2015.1009337.
67. Nagel J, Geborek P, Saxne T, et al. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(4):271–279. doi: 10.3109/03009742.2014.984754.
68. Nagel J. Pneumococcal vaccination in inflammatory rheumatic disease. Antibody response and protection against infections. Lund: Lund University, Faculty of Medicine; 2018.
69. 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.
70. Tsuru T, Terao K, Murakami M, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014;24(3):511–516. doi: 10.3109/14397595.2013.843743.
71. 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.
72. 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.
73. Jeyaratnam J, Ter Haar NM, Lachmann HJ, et al. The safety of live-attenuated vaccines in patients using IL-1 or IL-6 blockade: an international survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):19. doi: 10.1186/s12969-018-0235-z.