

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, М.А. Солошенко<sup>1</sup>, Т.М. Дворяковская<sup>1, 2</sup>, О.Л. Ломакина<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, А.В. Карасёва<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом: предварительные результаты проспективного открытого исследования

## Контактная информация:

Солошенко Маргарита Александровна, младший научный сотрудник отделения ревматологии ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-14-94, e-mail: margosoloshenko@mail.ru

Статья поступила: 03.04.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее частых и инвалидирующих ревматических заболеваний в детском возрасте. Дети, страдающие ЮИА и получающие иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты, относятся к группе высокого риска развития бактериальных и вирусных инфекций, в т. ч. управляемых средствами вакцинопрофилактики. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность 13-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ) у детей с ЮИА. **Методы.** В проспективном открытом сравнительном исследовании эффективность вакцинации определяли по уровню специфических антипневмококковых антител IgG к *Streptococcus pneumoniae* в сыворотке крови у пациентов с ЮИА. Безопасность вакцинации оценивали путем определения высокочувствительного С-реактивного белка, белка S100, а также по числу нежелательных явлений, количеству инфекций верхних дыхательных путей и пневмоний, числу суставов с активным артритом. Вакцинация 13-валентной ППВ проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне терапии основного заболевания метотрексатом/этанерцептом, либо за 3 нед до назначения метотрексата/этанерцепта. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 1 года. **Результаты.** В исследование было включено 42 ребенка с ЮИА, из них 21 с активной стадией заболевания, 21 — в ремиссии заболевания. В результате вакцинации уровень антипневмококковых антител IgG увеличился в группе детей с ЮИА в активной стадии с 26,1 (14,3; 52,1) до 73,0 (52,5; 156,0) мг/л ( $p = 0,001$ ), с ЮИА в фазе ремиссии — с 27,4 (18,2; 59,1) до 54,6 (35,3; 96,0) мг/л ( $p = 0,029$ ). Увеличения концентрации белка S100 — предиктора обострения повышения активности болезни — после вакцинации не отмечено ( $p = 0,192$ ). Эпизодов обострения ЮИА не зафиксировано ни у одного больного. Серьезные нежелательные явления в ходе исследования не отмечались. **Заключение.** Вакцинация 13-валентной ППВ детей с ЮИА высокоэффективна, не сопровождается обострением/повышением активности заболевания и развитием серьезных нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, вакцинация, антитела к пневмококку, пневмококковая вакцина, дети.

**(Для цитирования:** Алексеева Е. И., Солошенко М. А., Дворяковская Т. М., Ломакина О. Л., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Карасёва А. В. Эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом: предварительные результаты проспективного открытого исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (2): 142–147. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1715)

## ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит с неустановленной причиной болезни, продолжительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении любой другой патологии суставов [1]. Для лечения ЮИА применяются глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Именно иммунодепрессанты и ГИБП могут изменить прогресси-

рование ЮИА и предотвратить развитие инвалидизации пациентов [2]. Однако дети, в т. ч. получающие ГИБП, имеют более высокий риск возникновения сопутствующих инфекций. Среди пациентов с ревматическими заболеваниями лидирующее место в структуре коморбидных инфекций занимают пневмонии. Летальность от пневмонии при ревматических заболеваниях составляет 11–22%, при ревматоидном артрите у взрослых — 8–22% [3]. Частое применение антибактериальных пре-

паратов с целью снижения этих рисков у детей, получающих иммунодепрессанты, приводит к развитию устойчивости возбудителей [3].

Решить проблему коморбидных инфекций у пациентов с ревматическими болезнями только с помощью антибиотиков не представляется возможным. Реальным выходом их сложившейся ситуации является вакцинация детей с ревматическими болезнями с целью профилактики развития инфекционных осложнений на фоне противоревматической терапии. На протяжении многих лет сформировалось мнение об опасности вакцинации, большой частоте поствакцинальных осложнений, неэффективности иммунизации на фоне иммуносупрессивной терапии, что привело к практике систематических отводов от профилактических прививок на длительные сроки [4]. Тем не менее в настоящее время имеются рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [5], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [6], Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) [7], которые настоятельно рекомендуют проводить вакцинацию против пневмококка всем детям с ЮИА.

Целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность 13-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ) у детей с ЮИА.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное открытое исследование.

## Критерии соответствия

**Критерии включения:** диагноз ЮИА, соответствующий критериям EULAR/ACR (2011) [6]; наличие в анамнезе  $\geq 2$  случаев острых инфекций нижних дыхательных путей; возраст младше 18 лет.

**Критерии невключения:** непереносимость компонентов вакцины в анамнезе; симптоматика выраженной печеночной и/или почечной недостаточности; пневмококковая вакцинация в предыдущие 3 года; наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей.

## Условия проведения

Исследование проводилось в период с 2015 по 2016 г. на базе специализированного ревматологического отделения ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, Москва (далее ННПЦЗД).

## Описание медицинского вмешательства

Вакцинация 13-валентной ППВ (Pfizer, США) проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне терапии основного заболевания метотрексатом/этанерцептом (у больных в стадии ремиссии) либо за 3 нед до назначения метотрексата/этанерцепта (у больных в стадии активного заболевания).

## Исходы исследования

### Основной исход исследования

Эффективность вакцинации оценивали по динамике уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка через 1 мес после вакцинации.

Ekaterina I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, Margarita A. Soloshenko<sup>1</sup>, Tatiana M. Dvoryakovskaya<sup>1, 2</sup>, Olga L. Lomakina<sup>1</sup>, Rina V. Denisova<sup>1</sup>, Kseniya B. Isaeva<sup>1</sup>, Anna V. Karasyova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

# Efficacy and Safety of Immunization With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: Preliminary Results of a Prospective Open-Label Study

**Background.** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most frequent and most disabling rheumatic diseases in children. Children with JIA receiving immunosuppressive and genetically engineered biologic drugs belong to the high-risk group for the development of bacterial and viral infections, including those administered by preventive vaccines. **Objective:** Our aim was to evaluate the efficacy and safety of 13-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) in children with JIA. **Methods.** In a prospective open-label comparative study, the efficacy of vaccination was determined by the level of specific anti-pneumococcal antibodies (anti-SPP)IgG to *Streptococcus pneumoniae* in the blood serum in patients with JIA. The safety of vaccination was assessed by determining a high-sensitivity C-reactive protein and S-100 protein as well as by the number of adverse events, by recording the number of infections of the upper respiratory tract and pneumonias, by the number of joints with active arthritis. Vaccination with 13-valent PPV was performed subcutaneously with one dose of 0.5 ml during therapy of the main disease with methotrexate or etanercept or 3 weeks before the appointment of methotrexate or etanercept. Patients were followed up for 1 year. **Results.** The study included 42 children with JIA: 21 with JIA in the active phase of the disease, 21 in remission of the disease. As a result of vaccination, the level of anti-pneumococcal antibodies (anti-SPP)IgG increased in the group of children with JIA in the active phase from 26.1 (14.3; 52.1) to 73.0 (52.5; 156.0) mg/l ( $p = 0.001$ ), with JIA in remission — from 27.4 (18.2; 59.1) to 54.6 (35.3; 96.0) mg/l ( $p = 0.029$ ). The concentration of the predictor of S-100 protein high activity after vaccination was not increased ( $p = 0.192$ ). JIA aggravation episodes were not fixed in any patient. Serious adverse events were not observed during the trial. **Conclusion.** The vaccination of children with JIA with 13-valent PPV is highly effective, not accompanied by exacerbation/increase in the activity of the disease and the development of serious adverse events.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, vaccination, antibodies to pneumococcus, pneumococcal vaccine, children.

**(For citation):** Alexeeva Ekaterina I., Soloshenko Margarita A., Dvoryakovskaya Tatiana M., Lomakina Olga L., Denisova Rina V., Isaeva Kseniya B., Karasyova Anna V. Efficacy and Safety of Immunization With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: Preliminary Results of a Prospective Open-Label Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 142–147. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1715

### Дополнительные исходы исследования

Влияние вакцинации на активность ЮИА оценивали по динамике лабораторных и клинических показателей через 1 мес после вакцинации в сравнении с исходными значениями:

- концентрации белка S100 в сыворотке крови;
- концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови;
- числа суставов с активным артритом;
- частоты возникновения инфекций ЛОР-органов (отиты, риниты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и нижних дыхательных путей.

### Методы регистрации исходов

#### Лабораторные исследования

Лабораторные исследования выполнены в клинико-диагностической лаборатории ННПЦЗД. Уровни антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов VacciZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (Binding Site Group Ltd, Birmingham, Великобритания). Уровень белка S100 определяли методом иммуноферментного анализа с применением коммерческого набора Buhlmann MRP8/14 ELISA (Buhlmann Laboratories AG., Швейцария). За нормы принимались показатели от 0 до 150 мкг/л. Концентрация высокочувствительного СРБ определялась методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов High Sensitivity C-Reactive Protein Enzyme Immunoassay Test Kit (Biomerica Inc., США, Калифорния). Нормальными считали значения показателя от 0 до 5 мг/л.

#### Клинические показатели

Активный артрит устанавливали при наличии припухших суставов, суставов с болью при пальпации и движении, суставов с нарушением функции, при длительной утренней скованности. Подсчитывали число суставов с активным артритом.

Ремиссию ЮИА как критерий включения в исследование устанавливали согласно критериям С. Wallace [7]:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;
- отсутствие активного увеита;
- нормальный уровень скорости оседания эритроцитов и/или концентрации СРБ;

- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по визуальной аналоговой шкале);
- утренняя скованность < 15 мин.

Проводился анализ частоты инфекций ЛОР-органов (отиты, риниты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и нижних дыхательных путей в течение 12 мес до (ретроспективная фаза) и после (проспективная фаза) вакцинации.

#### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ННПЦЗД (протокол № 1 от 23.01.2015). Перед началом исследования родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше подтверждали участие письменным информированным согласием.

#### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Для переменных с количественными данными в качестве описательной статистики использовалась медиана (25-й; 75-й перцентили). Для сравнения двух независимых выборок с распределением, отличным от нормального, применяли тест Манна–Уитни. Для сравнения двух связанных выборок (значения до/после) использовали тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Участники исследования

В исследование было включено 42 пациента (30 девочек; 71%) с ЮИА, из них 21 ребенок с активной стадией заболевания, 21 — в ремиссии. Возраст пациентов на момент включения в исследование варьировал от 1,5 до 15 лет, длительность болезни — от 3 мес до 7 лет (табл. 1). У всех пациентов, включенных в исследование, диагностировали ЮИА без системных проявлений: олигоартрит в стадии ремиссии — более чем у половины пациентов, в стадии обострения — у 2/3; полиартрит — у половины пациентов в стадии ремиссии, у 1/4 — в стадии обострения.

В группе больных ЮИА в стадии ремиссии 11 детей получали метотрексат, 10 — этанерцепт. Медиана длительности ремиссии составила 12 мес (6; 18) (min — 6 мес, max — 3 года); медиана длительности терапии метотрексатом/этанерцептом — 15 мес (6; 25) (min — 6 мес, max — 30 мес). На момент включения в исследование у всех пациентов была зарегистрирована ремиссия заболевания по критериям С. Wallace.

Таблица 1. Характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом

Table 1. Characteristics of patients with JIA

Показатель	ЮИА в стадии ремиссии, n = 21	ЮИА в стадии обострения, n = 21
Девочки, абс.	16	14
Возраст, годы	6 (3; 9)	4 (3; 10)
Длительность ремиссии, мес.	12 (6; 18)	-
Длительность терапии, мес.	15 (6; 25)	-
Диагноз, абс. (%)		
олигоарткулярный ЮИА	11 (52)	16 (76)
полиарткулярный ЮИА	10 (48)	5 (24)

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis.

В группе больных ЮИА в стадии обострения с активным суставным синдромом медиана числа припухших суставов составила 2 (1; 4), числа суставов с болью при пальпации и движении — 2 (1; 3), числа суставов с функциональной недостаточностью — 2 (1; 4). Длительность утренней скованности достигала 45 мин (15; 60). Пациентам этой группы через 3 нед после вакцинации была инициирована следующая терапия: 8 детям — метотрексат, 13 — этанерцепт.

### Основные результаты исследования

Уровень антител у пациентов в обострении и ремиссии ЮИА перед вакцинацией не различался ( $p = 0,772$ ). Через 4 нед после вакцинации зарегистрировано более чем двукратное увеличение уровня антипневмококковых антител: в группе больных в ремиссии заболевания с 27,4 (18,2; 59,1) до 54,6 (35,3; 96,0) мг/л, в группе больных с ЮИА в стадии обострения с 26,1 (14,3; 52,1) до 73,0 (52,5; 156) мг/л (рис. 1).

Анализ вакцинального ответа у пациентов, находившихся в стадии ремиссии, получавших метотрексат/этанерцепт, показал, что у детей, лечившихся иммунодепрессантами, исходный уровень антипневмококковых

антител был ниже, чем у больных, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$  (рис. 2).

### Дополнительные результаты исследования

#### Лабораторные показатели активности заболевания

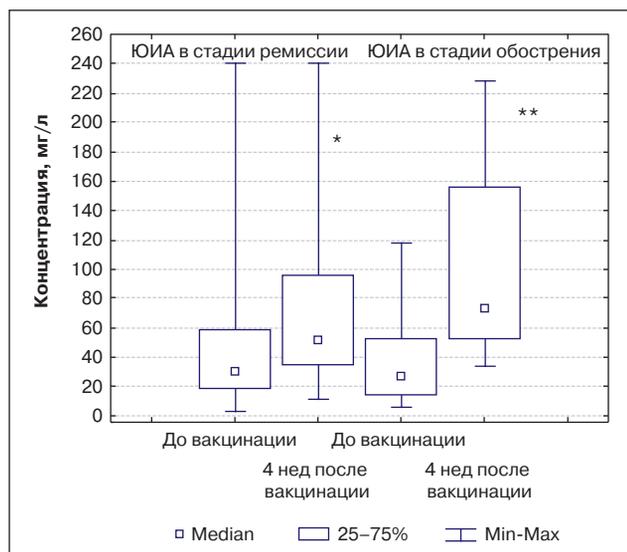
Исходная сывороточная концентрация СРБ у всех пациентов в ремиссии ЮИА была в пределах нормы (табл. 2). Через 4 нед после вакцинации уровень СРБ у больных этой группы также оставался в пределах нормальных значений. В группе детей, находившихся до вакцинации в обострении заболевания, на фоне терапии метотрексатом/этанерцептом отмечено существенное снижение сывороточной концентрации СРБ. После вакцинации не выявлено повышения концентрации белка S100 ни у пациентов, находящихся в стадии ремиссии, ни у детей, которых вакцинировали в стадии обострения ЮИА (см. табл. 2).

#### Клинические показатели активности заболевания

Анализ безопасности вакцинации 13-валентной ППВ пациентов с ЮИА в стадии ремиссии и обострения показал, что обострения/повышения активности болезни

**Рис. 1.** Динамика изменения содержания антипневмококковых антител IgG

**Fig. 1.** Dynamic pattern of the content of anti-SPP IgG in patients with JIA in the acute phase



*Примечание.* \* —  $p = 0,029$ , \*\* —  $p = 0,001$  при сравнении с исходным значением (до вакцинации). ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.  
*Note.* \*  $p = 0,029$ , \*\*  $p = 0,001$  when compared with the baseline value (before vaccination).

**Таблица 2.** Маркеры активности воспаления

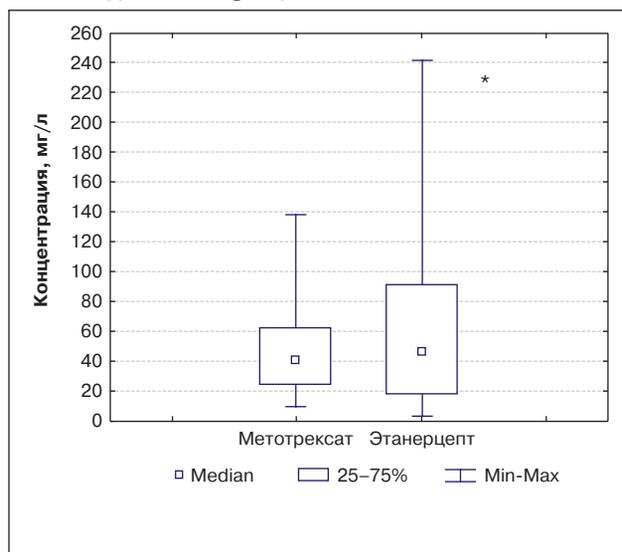
**Table 2.** Markers of inflammation levels

Показатель	ЮИА в стадии ремиссии, $n = 21$		$p$	ЮИА в стадии обострения, $n = 21$		$p$
	До вакцинации	Через 4 нед		До вакцинации	Через 4 нед	
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0,11 (0,10; 0,13)	0,10 (0,10; 0,19)	0,671	4,0 (1,0; 7,0)	0,1 (0,1; 2,0)	0,019
Белок S100, мкг/л	2,6 (1,3; 9,6)	1,7 (0,9; 2,9)	0,192	3,2 (2,5; 4,6)	2,0 (1,3; 4,5)	0,213

*Примечание.* ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.  
*Note.* ЮИА — juvenile idiopathic arthritis

**Рис. 2.** Содержание антипневмококковых антител IgG у больных ЮИА в стадии ремиссии на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами

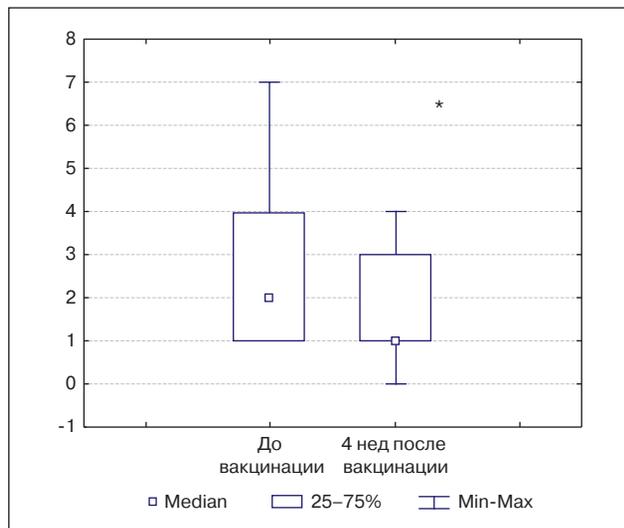
**Fig. 2.** The content of anti-SPP IgG during therapy with immunosuppressive drugs in patients with JIA in remission



*Примечание.* \* —  $p = 0,01$  при сравнении с показателем в группе больных, получавших метотрексат. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.  
*Note.* \*  $p = 0,01$  when compared with the indicator in the group of patients receiving methotrexate.

**Рис. 3.** Число суставов с активным артритом у пациентов с ЮИА в стадии обострения (до вакцинации)

**Fig. 3.** The number of joints with active arthritis in patients with JIA in remission (before vaccination)



Примечание. \* —  $p = 0,001$  при сравнении с исходными (до вакцинации) значениями показателя.

Note. \*  $p = 0.001$  when compared with the baseline (before vaccination) indicator values.

не зарегистрировано ни у одного пациента. Через 4 нед после вакцинации число суставов с активным артритом у пациентов в стадии ремиссии соответствовало нулю, у пациентов в стадии обострения (до вакцинации) — уменьшилось ( $p = 0,001$ ), что связано с противовоспалительным действием назначенных через 3 нед после вакцинации метотрексата/этанерцепта (рис. 3).

Анализ частоты инфекций ЛОР-органов (отиты, риниты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и нижних дыхательных путей до и через 12 мес после вакцинации показал ее статистически значимое снижение. В группе ЮИА в стадии ремиссии заболевания этот показатель составлял 4 (3; 7) случая в год, после вакцинации отмечено его снижение до 2 (1; 2) ( $p = 0,001$ ). Аналогичная ситуация наблюдалась и в группе детей с обострением заболевания: до вакцинации медиана числа случаев инфекции ЛОР-органов составляла 4 (3; 4), в течение 12 мес после вакцинации показатель снизился до 1 (1; 2) случая ( $p = 0,001$ ). Пневмония и/или бронхит в течение 1 года после вакцинации не зарегистрированы ни у одного больного.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Результаты исследования свидетельствуют о значимом повышении уровня антител против пневмококка у всех больных ЮИА в стадии ремиссии и обострения. При этом нарастания маркеров активности воспаления не происходило.

### Обсуждение основного результата исследования

Иммунизация пневмококковой вакциной рекомендована всем больным ревматическими заболеваниями [8]. Результаты многочисленных исследований подтверждают эти рекомендации, а также эффективность и безопасность вакцинации против пневмококка [9, 10]. Очевидно,

что необходимо информировать врачей о необходимости вакцинации пациентов с ЮИА в соответствии с рекомендациями EULAR [5]. В России существует мнение об опасности вакцинации, большой частоте поствакцинальных осложнений, неэффективности вакцинации на фоне проведения иммуносупрессивной терапии, хотя в отечественных публикациях эта проблема освещена недостаточно [11].

Предварительные результаты нашего исследования демонстрируют хорошую клиническую эффективность 13-валентной ППВ у больных ЮИА, которая проявляется достаточным иммуногенным ответом у всех пациентов, в т.ч. и в группе, длительно получавшей метотрексат/этанерцепт. Наши данные согласуются с результатами исследования М. Капетанович и соавт. [12], в котором участвовали 149 больных ревматоидным артритом. Максимальный поствакцинальный ответ на штаммы пневмококка 23F и 6B зарегистрирован у пациентов, получавших монотерапию анти-TNF (инфликсимаб, этанерцепт), по сравнению с теми, кто лечился ГИБП с метотрексатом или только метотрексатом.

В нашем исследовании низкий уровень антител был зарегистрирован у пациентов, получавших метотрексат. Результаты собственного исследования соответствуют данным других работ, свидетельствующих о значительном ингибирующем влиянии метотрексата на иммунный ответ после вакцинации [13, 14]. Вместе с тем, у всех детей, включенных в наше исследование, антитела к пневмококку значимо превышали исходные более чем в 2 раза.

Результаты некоторых исследований у пациентов с ревматическими заболеваниями показывают, что не всегда удается добиться достаточной концентрации антипневмококковых антител, особенно в отдаленные сроки [15]. В этой связи высказываются предположения о целесообразности ревакцинации каждые 3 года, тогда как в инструкции по применению вакцины фигурирует 5-летний срок [16]. Обращает на себя внимание отсутствие какого-либо негативного влияния иммунизации на течение основного заболевания, что подтверждено отсутствием повышения концентрации предикторов воспаления (белка S100 и высокочувствительного СРБ) в ответ на вакцинацию. Данное обстоятельство свидетельствует о возможности вакцинации детей с ЮИА как в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса с последующим назначением иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов. Последнее указывает на возможность лучшего контроля течения болезни, поскольку отсутствие пневмококковых инфекций обеспечивает приверженность к противовоспалительной терапии в непрерывном режиме.

### Ограничения исследования

На результаты исследования мог отрицательно повлиять небольшой объем выборки.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о безопасности применения 13-валентной ППВ у больных ЮИА. Для более детальной оценки эффективности и безопасности вакцины в зависимости от сроков иммунизации необходимы дальнейшие клинические исследования.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке организации «Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка».

## FINANCING SOURCE

The study has been carried out with the financial support of the League for Assistance to Clinical Trials and Protection of Pharmaceutical Market Participants.

## 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.

**М. А. Солошенко, О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, А. В. Карасёва** подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

**Ekaterina I. Alekseeva** — obtaining research grants from pharmaceutical companies Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

**Tatiana M. Dvoryakovskaya** — obtaining research grants from pharmaceutical companies Roche, Pfizer.

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

**Margarita A. Soloshenko, Olga L. Lomakina, Kseniya B. Isaeva, Anna V. Karasyova** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф., Баранов А.А. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общей ред. Баранова А.А. — М.: ВЕДИ; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF, Baranov AA. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov*. Ed by Baranov A.A. Moscow: VEDI; 2007. 368 p. (In Russ).]
2. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 1 — С. 78–94. [Alexeeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Current pediatrics*. 2015;14(1):78–94. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i1.1266.
3. Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(5):327. doi: 10.1007/s11926-013-0327-1.
4. Файнгерц Г.Б., Шамшева О.В., Горбунов М.А., и др. Клинико-иммунологическое обоснование вакцинации против гриппа детей с хронической соматической патологией // *Детские инфекции*. — 2006. — Т. 5. — № 4 — С. 41–43. [Faingerts GB, Shamsheva OV, Gorbunov MA, et al. Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie vaksinatсии protiv grippa detei s khronicheskoi somaticheskoi patologiei. *Detskie infektsii*. 2006;5(4):41–43. (In Russ).]
5. 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.
6. 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):625–39. doi: 10.1002/acr.21641.
7. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 794 p
8. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic

- review. *Pediatrics*. 2014;134(2):325–337. doi: 10.1542/peds.2014-1079.
9. Consolaro A, Calandra S, Robbiano C, Ravelli A. Treating juvenile idiopathic arthritis according to JADAS-based targets. *Ann Paediatr Rheumatol*. 2014;3(1):4–10. doi: 10.5455/apr.031720141940.
10. 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.
11. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomized controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818–822. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
12. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexat, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):106–111. doi: 10.1093/rheumatology/kei193.
13. Костинов М.П., Тарасова А.А. *Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях*. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoii infektsii i grippa pri autoimmunnykh zabolevaniyakh*. Moscow: MDV; 2009. 252 p. (In Russ).]
14. Bengtsson C., Kapetanovich M.C., Kallberg H. et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1831–1833. doi: 10.1136/ard.2010.129908.
15. 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.
16. 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.