

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1691

М.А. Солошенко¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹,
О.Л. Ломакина¹, Е.М. Кащенко¹, А.В. Карасёва¹

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

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

Вакцинация пациентов с ювенильным идиопатическим артритом против пневмококка: обзор международного опыта

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, чл.-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ННПЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 20.02.2017 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

В обзоре обобщен международный опыт иммунизации пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) против пневмококка. Показана высокая эффективность и безопасность пневмококковых вакцин у детей с ЮИА. Многочисленные исследования демонстрируют адекватный иммунный ответ после вакцинации даже на фоне терапии иммуносупрессивными и генно-инженерными биологическими препаратами. Профилактика пневмококковой инфекции позволяет предотвратить развитие пневмоний у больных ЮИА.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, вакцинация, пневмококковая инфекция, профилактика, безопасность.

(Для цитирования: Солошенко М. А., Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Исаева К. Б., Денисова Р. В., Ломакина О. Л., Кащенко Е. М., Карасёва А. В. Вакцинация пациентов с ювенильным идиопатическим артритом против пневмококка. Обзор международного опыта. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (1): 24–28. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1691)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — гетерогенная группа болезней, как правило, с неизвестной этиологией, сложным иммуноагрессивным патогенезом и неуклонно прогрессирующим течением. Ювенильный артрит характеризуется развитием деструкции хрящевой и костной ткани, а также возникновением широкого

спектра тяжелых внесуставных проявлений, приводящих к ранней инвалидизации больных [1]. Дети, страдающие ЮИА, относятся к группе высокого риска развития бактериальных и вирусных инфекций, в т.ч. управляемых средствами вакцинопрофилактики [2, 3].

Профилактика инфекционных заболеваний у детей с ЮИА приобретает особое значение, поскольку требует

Margarita A. Soloshenko¹, Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Tatiana M. Bzarova^{1, 2}, Kseniya B. Isaeva¹,
Rina V. Denisova¹, Olga L. Lomakina¹, Elena M. Kaschenko¹, Anna V. Karaseva¹

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

Pneumococcal Vaccination of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Review of International Experience

This review summarizes the international experience of pneumococcal immunization of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). The high efficiency and safety of pneumococcal vaccines in children with JIA is shown. Numerous studies have demonstrated an adequate immune response after vaccination even during therapy with immunosuppressive and genetically engineered biological agents drugs. Prevention of the pneumococcal infection helps avoid the development of pneumonia in patients with JIA.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, vaccination, pneumococcal infection, prevention, safety.

(For citation: Soloshenko Margarita A., Alekseeva Ekaterina I., Bzarova Tatiana M., Isaeva Kseniya B., Denisova Rina V., Lomakina Olga L., Kaschenko Elena M., Karaseva Anna V. Pneumococcal Vaccination of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Review of International Experience. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (1): 24–28. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1691)

решения вопроса выхода из порочного круга. С одной стороны, длительное применение иммунодепрессантов у большинства пациентов с ЮИА повышает вероятность развития осложнений и тяжесть течения интеркуррентных инфекций [4–6]. С другой — отмена, иногда на достаточно длительное время, патогенетической терапии (иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты) в случае развития острой инфекции в большинстве случаев угрожает пациентам с ЮИА обострением основного заболевания и прогрессированием патологического процесса [7].

ИММУНИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Принятие решения о вакцинации ребенка с ЮИА требует от педиатров и ревматологов особой ответственности. Длительная антивакцинальная пропаганда сформировала предубежденность в отношении прививок не только у населения страны, но и у многих врачей, в том числе и ревматологов. На настоящий момент довольно распространена практика систематических отводов от профилактических прививок на длительные сроки в группах пациентов с хроническими заболеваниями [8]. Так, несмотря на наличие современных инструкций по использованию вакцин и публикацию руководств для врачей, где рекомендована расширенная иммунизация лиц, страдающих хроническими заболеваниями, и пациентов с вторичным иммунодефицитом, в том числе на фоне длительной иммуносупрессивной терапии, информации о качестве формирующегося противоинфекционного иммунного ответа, безопасности процедуры и ее дальнейшего влияния на ревматическую патологию недостаточно [9, 10]. С другой стороны, отсутствуют и достоверные эпидемиологические данные о связи прививок с развитием аутоиммунных заболеваний [8].

На сегодняшний день заболевания, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, остаются глобальной проблемой общественного здравоохранения [11]. Пневмококки могут вызвать развитие пневмонии, менингита и бактериемии, отита, синусита, бронхита. Пневмококки передаются при непосредственном контакте с выделениями из дыхательных путей пациентов и здоровых носителей. Рост устойчивости пневмококка к обычным антибиотикам подчеркивает необходимость вакцинации, которая будет использоваться для управления пневмококковой инфекцией.

Несмотря на имеющиеся международные рекомендации по иммунизации против пневмококковых заболеваний, отмечается разная профилактическая активность между странами и в целом низкая распространенность вакцинации от этой инфекции среди пациентов с ревматоидным артритом [12]. Пневмококковые вакцины предназначены для защиты от серотипов, наиболее часто вызывающих тяжелые пневмококковые инфекции. В настоящее время на международном рынке имеются три пневмококковые вакцины, охватывающие разное число серотипов: конъюгированные 10-и 13-валентные (ПКВ10 и ПКВ13) и неконъюгированная 23-валентная полисахаридная (ППВ23). Последняя показана для

использования у детей в возрасте старше 2 лет и взрослых, имеющих высокий риск тяжелых (инвазивных) пневмококковых заболеваний [13], ПКВ10 — у детей в возрасте до 5 лет [14], а ПКВ13 может применяться с 2 мес жизни и далее без ограничения по возрасту [15].

Большинство пациентов с ЮИА обычно получают иммунодепрессанты, и в соответствии с рекомендациями Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) им должна проводиться иммунизация пневмококковой конъюгированной вакциной [16]. Исследований специфической эффективности вакцинации у данных пациентов относительно немного.

В наблюдательном проспективном исследовании J. Nagel и соавт. изучен риск возникновения тяжелой пневмококковой инфекции у 505 взрослых больных с ревматоидным артритом [17]. С использованием диагностических кодов Международной классификации болезней 10-го пересмотра проанализирована заболеваемость пневмококковой этиологии за 4 года до вакцинации и в течение 4,5 лет после. В исследовании оценивался риск развития тяжелых инфекций. К ним относили пневмонии, другие инфекции нижних дыхательных путей, менингит, сепсис, септический артрит. Относительный риск развития инфекции был рассчитан как частное число инфекционных событий до и после вакцинации. Пациенты с ревматоидным артритом вакцинировались ПКВ7, которая была предшественницей ПКВ13. Результаты анализа показали, что иммунопрофилактика обеспечила снижение риска предполагаемых серьезных пневмококковых инфекций примерно на 45% по сравнению с невакцинированными пациентами.

В другом исследовании этого же автора у взрослых пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритом сравнивались уровни антител после вакцинации ПКВ7 с уровнем заболеваемости серьезными пневмококковыми инфекциями [18]. В исследование были включены 497 пациентов, из них с ревматоидным артритом — 248, со спондилоартритом — 249; 85 больных получали метотрексат, 169 — комбинацию метотрексата и ингибитора фактора некроза опухолей (Tumor necrosis factor, TNF) α , 157 — один ингибитор TNF α , 85 — нестероидные противовоспалительные препараты/анальгетики. Всем пациентам вводилась 1 доза ПКВ7. Уровни антител к серотипам пневмококка 6В и 23F анализировались с использованием стандартного иммуноферментного анализа до и через 4–6 нед после вакцинации. Результаты исследования показали, что у пациентов с тяжелыми инфекциями после вакцинации титры поствакцинальных антител как к серотипу 6В, так и к серотипу 23F были значительно ниже средних значений в когорте. Пациенты с высокими титрами поствакцинальных антител реже переносили серьезные инфекции.

В исследовании М. С. Karpetanovic и соавт. 88 взрослых больных ревматоидным артритом, которые получали ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом, были вакцинированы ПКВ7 [19]. Уровень специфических иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) класса G к серотипам пневмококка 23F и 6В был измерен до вакцинации и через 4–6 нед

после нее. Иммуный ответ определяли как частное значение уровня антител после вакцинации к их уровню до иммунизации, и он считался положительным при соотношении ≥ 2 . В когорте больных, получавших ритуксимаб ($n = 26$) и абатацепт ($n = 17$), было выявлено снижение иммунного ответа по сравнению с группой, получавшей тоцилизумаб, метотрексат, и контрольной группой.

В дальнейшем эти результаты были подтверждены в более широком исследовании, в котором все пациенты ($n = 505$) были разделены на шесть групп. В первую группу были включены больные ревматоидным артритом, получавшие метотрексат, во вторую — метотрексат в комбинации с ингибиторами TNF α , в третью — монотерапию ингибиторами TNF α , в четвертую — больные спондилоартритом, получавшие метотрексат в комбинации с ингибиторами TNF α , в пятую — пациенты, лечившиеся только ингибиторами TNF α . В контрольную группу были включены пациенты со спондилоартритом, получавшие нестероидные противовоспалительные препараты/анальгетики. Результаты исследования показали, что у пациентов, лечившихся ингибиторами TNF α , среднегеометрическое отношение антител до и после вакцинации не отличалось от значения в контрольной группе [20]. У пациентов, получавших метотрексат или его комбинацию с ингибитором TNF α , отмечалось снижение уровня вакцинального ответа по сравнению с контрольной группой.

В работе М. Karpetanovic и соавт. было показано, что среди 149 взрослых больных ревматоидным артритом лучшая продукция антител в ответ на вакцинацию против пневмококка отмечена в группе, получающей только ингибитор TNF α (инфликсимаб, этанерцепт) в отличие от групп пациентов, в лечении которых были использованы комбинация ингибиторов TNF α с метотрексатом или только метотрексат [21].

К. L. Winthrop и соавт. провели два исследования (А и В) у пациентов с ревматоидным артритом, у которых в 2011/2012 гг. применяли ППВ23 [22]. В исследовании А были включены 200 пациентов, которые получали метотрексат. Больные были рандомизированы на 2 группы, получавшие в комбинации с метотрексатом либо тофацитиниб, либо плацебо. В группе пациентов, находящихся на комбинированной терапии метотрексатом с тофацитинибом, титры антипневмококковых антител были ниже в сравнении с группой контроля. В исследовании В ($n = 183$) пациенты получали тофацитиниб, либо его комбинацию с метотрексатом. После рандомизации на 2 группы пациенты первой продолжали получать тофацитиниб, во второй препарат был отменен. Пациентов обеих групп вакцинировали ППВ23 и вакциной против гриппа. Титр антипневмококковых антител оценивался спустя 35 сут. После вакцинации серотипспецифические IgG у пациентов во всех группах были значительно увеличены [22].

По данным К. Migita и соавт., при вакцинации ППВ23 пациентов с ревматоидным артритом, получавших такролимус, иммунный ответ в виде продукции специфических IgG и индекса опсонизации был в несколько раз ниже у больных, лечившихся метотрексатом с такролимусом, чем в группе монотерапии такролимусом [23].

В исследовании Е. Coulson и соавт. было показано, что однократное введение ППВ23 в дебюте ревматоидного артрита до назначения терапии обеспечивает защиту против пневмококковой пневмонии в течение 10 лет у пациентов с ЮИА на фоне терапии метотрексатом [24].

В многоцентровом контролируемом сравнительном исследовании С. O. Bingham и соавт. иммунизацию больных ревматоидным артритом, получавших ритуксимаб в сочетании с метотрексатом или только метотрексат (группа сравнения), проводили через 24 (столбнячный анатоксин, Т-зависимый антиген) и 28 нед (ППВ23, Т-независимые антигены) после начала лечения ритуксимабом [25]. Сообщается, что по сравнению с контролем поствакцинальный ответ и среднегеометрические концентрации IgG через 4 нед после иммунизации ППВ23 были существенно ниже в группе пациентов, получавших ритуксимаб [25].

В исследовании ARRIVE изучалась эффективность и переносимость ППВ23 у 21 взрослого больного ревматоидным артритом, получавших абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела внутривенно в сочетании с метотрексатом. Всех пациентов вакцинировали за 7 сут до введения очередной дозы абатацепта. Положительный иммунный ответ через 1 мес после вакцинации на 1 и более серотипов зарегистрирован у 81% больных, на 2 и более — у 71%, на 3 и более — у 48%, на 4 и более — у 33%. Авторы указывают на необходимость проверки полученных результатов в крупномасштабных исследованиях [26].

В исследовании N. E. Aikawa и соавт. больные ЮИА были разделены на две группы: пациенты первой получали этанерцепт ($n = 17$), второй — метотрексат ($n = 10$). Всем пациентам провели однократную иммунизацию ППВ23 [27]. Клинические и лабораторные параметры ЮИА оценивались до и после вакцинации. Спустя 2 мес у всех пациентов удалось добиться адекватного ответа на вакцинацию (сероконверсия $\geq 50\%$ от всех серотипов). Уровни специфических IgG были сходными в группах пациентов с/без ингибиторов TNF [27].

В педиатрической практике на данный момент существует небольшое число исследований по эффективности и безопасности вакцинации против пневмококка. Одно из них выполнено греческими учеными Е. Farmaki и соавт. с участием 63 детей с ЮИА. Первая группа ($n = 31$) получала ингибитор TNF α , во второй ($n = 32$) — проводили стандартную противоревматическую терапию [28]. После введения первой дозы ПКВ7 в обеих группах средние геометрические титры всех серотипов вакцины были значительно увеличены. У детей, получающих ингибиторы TNF α , отмечалась значительно более низкая средняя геометрическая концентрация титров антител против серотипов 4, 14 и 23F. Ни у одного пациента не выявлено серьезных побочных эффектов на фоне вакцинации.

Обобщая изложенный материал, необходимо отметить, что, по данным различных исследований, почти 2000 детей и подростков с ревматическими заболеваниями были привиты инактивированными вакцинами. Ни в одном из 30 ранее опубликованных исследований

не выявлено никаких признаков обострения основного заболевания [29].

В соответствии с рекомендациями EULAR при проведении вакцинации больных с ревматическими заболеваниями важно учитывать следующие положения [30]:

- вакцинация осуществляется в неактивной фазе основного заболевания;
- проведение иммуносупрессивной терапии в средних терапевтических дозах (метотрексат, преднизолон, их комбинация и другие препараты) снижает иммунный ответ на пневмококковую вакцинацию при сохранении способности к сероконверсии;
- пациентам, которым планируется терапия ритуксимабом, вакцинация должна быть проведена до начала лечения. Если же лечение уже начато, то вакцинацию необходимо осуществить как минимум через 6 мес от начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 нед до следующего курса;
- при явной необходимости иммунизация инактивированными вакцинами возможна в любое время;
- пациентам с ревматическими заболеваниями иммунизация против пневмококковой инфекции настоятельно рекомендована, поскольку риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей у них достоверно высок.

Эксперты EULAR считают возможным назначение вакцинации на фоне иммуносупрессивной и биологической терапии. Необходимы дальнейшие исследования для разработки более четких показаний к вакцинации и оценки влияния на ее результаты различных противоревматических препаратов у пациентов с ревматическими болезнями, в том числе в российской популяции пациентов.

В 2013 г. Бразильское общество ревматологов опубликовало рекомендации по вакцинации. Согласно этим рекомендациям, пневмококковая вакцина должна быть введена всем пациентам с ЮИА. Вакцинация безопасна и вызывает адекватный иммунный ответ. Живые ослабленные вакцины можно вводить пациентам, если они не получают высокие дозы иммуносупрессивных или

биологических препаратов (в этих случаях данных о безопасности не достаточно). Таким образом, вакцинацию живыми ослабленными вакцинами рекомендуется рассматривать в индивидуальном порядке [31].

Лондонское общество ревматологов также настаивает на пневмококковой вакцинации пациентов на иммуносупрессивной терапии с целью предупреждения развития инфекций [32]. В Германии рекомендуется вакцинация пациентов не менее чем за 3 мес до инициации биологической терапии [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая данные международных исследований и рекомендаций, мы сделали вывод о положительном влиянии вакцинации против пневмококка в группе пациентов с ЮИА. Проведенные исследования показали эффективность иммунного ответа, а также снижение частоты и степени тяжести инфекций дыхательных путей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Т. М. Бзарова — 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.

М. А. Солошенко, О. Л. Ломакина, Е. М. Кащенко, А. В. Карасёва — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. *Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общей ред. А.А. Баранова.* — М.: ВЕДИ; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *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. Гольдштейн А.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции // *Вакцинация.* — 2004. — № 2 — С. 10–11. [Gol'dshtein AV. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii. Vaktsinatsiya.* 2004;(2):10–11. (In Russ).]
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287–2293. doi: 10.1002/art.10524.
4. Лыскина Г.А. Вторичная инфекция и возможности ее лечения и профилактики при системных заболеваниях

соединительной ткани у детей / Сб. тезисов IX Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». — М.; 2002. [Lyskina GA. *Vtorichnaya infektsiya i vozmozhnosti ee lecheniya i profilaktiki pri sistemnykh zabolovaniyakh soedinitel'noi tkani u detei.* In: (Conference proceedings) *Sb. tezisov IX Rossiiskogo Natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo».* Moscow; 2002. (In Russ).]

5. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И., и др. Безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли во взрослой и детской ревматологической практике // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010. — Т. 9. — № 1 — С. 82–94. [Bzarova TM, Alexeeva EI, Valieva SI, et al. Safety of tumor necrosis factor blockers in adult's and children's rheumatologic practice. *Current pediatrics.* 2010;9(1):82–94. (In Russ).]

6. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(9):1163–1172. doi: 10.1007/s10067-011-1720-7.

7. Thakur A, Pedersen LE, Jungersen G. Immune markers and correlates of protection for vaccine induced immune responses. *Vaccine*. 2012;30(33):4907–4920. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.049.
8. Репина И.Б., Галкина Л.А. *Вакцинация детей с осложненным преморбидным фоном. Учебное пособие*. — М.: ГБУЗ МО МОНИКИ; 2015. — 32 с. [Repina IB, Galkina LA. *Vaktsinatsiya detei s oslozhnennym premorbidnym fonom. Uchebnoe posobie*. Moscow: GBUZ MO MONIKI; 2015. 32 p. (In Russ).]
9. Шамшева О.В., Скачкова Л.О., Поляков В.Г., Михайлова С.Н. Вакцинация детей с хронической патологией // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. Спецвыпуск «Инфекционные болезни у детей». — 2001. — С. 67–72. [Shamsheva OV, Skachkova LO, Polyakov VG, Mikhailova SN. *Vaktsinatsiya detei s khronicheskoi patologiei. Pediatrii. Spetsvypusk «Infektsionnye bolezni u detei»*. 2001;67–72. (In Russ).]
10. Костинов М.П., Тарасова А.А. *Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей*. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. / Kostinov M.P., Tarasova A.A. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoii infektsii i gripa pri autoimmunnykh zabolevaniyakh. Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: MDV; 2009: 252 p. (In Russ).]
11. Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(14):129–144.
12. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine*. 2015;33(12):1446–1452. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.065.
13. 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 Sep 3; 59(34):1102-6.
14. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей. — М.; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike pnevmokokkovoii infektsii u detei. Moscow; 2015. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pnev.pdf. Ссылка активна на 21.02.2017.
15. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. *Weekly Epid. Rec*. 2007; 82 (12): 93–104.
16. Muller-Ladner C, Muller-Ladner U; European League Against Rheumatism. [Vaccinations in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases--EULAR recommendations for pediatric and adult patients. (In German).] *Med Monatsschr Pharm*. 2012;35(10):353–366.
17. 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.
18. Nagel J, Geborek P, Saxne T, et al. The association between antibody levels before and after 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization and subsequent pneumococcal infection in chronic arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:124. doi: 10.1186/s13075-015-0636-z.
19. Kapetanovic MC, Saxne T, Jonsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358.
20. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, et al. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3723–3732. doi: 10.1002/art.30580.
21. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):106–111. doi: 10.1093/rheumatology/kei193.
22. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687–695. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191.
23. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:149. doi: 10.1186/s13075-015-0662-x.
24. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1289–1291. doi: 10.1136/ard.2010.144451. (Erratum in *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):158. Long, Kin So [corrected to So, Kin Long]. <http://ard.bmj.com/content/70/7/1289.long>)
25. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthr Rheum*. 2010;62(1): 64–74. doi: 10.1002/art.25034.
26. Schiff M, Kaell A, Tay L, et al. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(Suppl II):437.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1704–1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193.
31. Brenol CV, da Mota LM, Cruz BA, et al. [2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. (In English, Portuguese).] *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(1):4–23. doi: 10.1590/S0482-50042013000100002.
32. Prelog M. Vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving immunotherapies. *J Clin Cell Immunol*. 2013;S6:007. doi: 10.4172/2155-9899.S6-007.
33. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H, et al. [Guidelines for vaccination of immunocompromised individuals. (In German).] *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128 Suppl 4:337–376. doi: 10.1007/s00508-016-1033-6.