

Оценка клинической эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом

М.С.Наумцева, Б.С.Белов, Е.Н.Александрова, Г.М.Тарасова, А.А.Новиков, Д.Е.Каратеев, Е.Л.Лучихина, М.В.Черкасова, Ю.В.Муравьев

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

Резюме

Цель. Изучение клинической эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных ревматоидным артритом (РА). **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ($n = 95$: 75 женщин и 20 мужчин в возрасте 23–70 лет), больные РА ($n = 68$) и лица ($n = 27$) без системных воспалительных ревматических заболеваний (контрольная группа), имеющие в ближайшем анамнезе ≥ 2 случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). На момент включения все больные получали противовоспалительные препараты: 48 – метотрексат (МТ), 10 – лефлуномид (ЛЕФ), 10 – МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Вакцинация ППВ-23 «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur, Франция) проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ, либо за 3–4 нед. до назначения ингибиторов TNF- α . Во время контрольных визитов (через 1, 3 и 12 мес. после введения вакцины) проводились клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровни антител (АТ) к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов *VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit* (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, Великобритания). **Результаты.** В течение периода наблюдения (12 мес.) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА и в группе контроля отмечено более чем 2-кратное значимое повышение содержания пневмококковых АТ через 1 год после вакцинации. Переносимость вакцинации была хорошей у 63 (66 %) человек; у 25 (26 %) пациентов отмечена боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции вакцины, у 7 (8 %) – субфебрилитет. Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечено. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о хорошей клинической эффективности, достаточной иммуногенности и хорошей переносимости ППВ-23 у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания, пневмония, бронхиты, пневмококковая вакцина, вакцинация, коморбидные инфекции, коморбидность, иммуногенность, эффективность, переносимость.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-720-724

Assessment of clinical and immunological efficacy and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis

M.S.Naumtseva, B.S.Belov, E.N.Aleksandrova, G.M.Tarasova, A.A.Novikov, D.E.Karateev, E.L.Luchikhina, M.V.Cherkasova, Yu.V.Murav'ev

V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe roadway, Moskva, 115522, Russia

Summary

The objective of this trial was to assess clinical efficacy, immunogenicity, and safety of 23-valent pneumococcal vaccine (PPV23) in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods.** The trial enrolled 95 patients (75 women and 20 men aged 23 to 70 years) including 68 patients with RA and 27 subjects without systemic inflammatory rheumatic diseases (a control group) who had a recent history of ≥ 2 episodes of lower respiratory tract infection. At enrollment, all the patients received anti-inflammatory therapy with methotrexate (MT) ($n = 48$), leflunomide (LEF) ($n = 10$), or MT + tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors ($n = 10$). A single 0.5-ml dose of PPV23 (Pneumo-23, Sanofi Pasteur) was administered subcutaneously under the regular therapy with MT or LEF or 3–4 weeks before TNF- α inhibitor administration. During follow-up (1 and 3 months and 1 year after the vaccination), the patients underwent physical examination and routine clinical and laboratory investigations. Anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies were measured in the serum using ELISA assay with commercial *VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit* (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, UK). **Results.** No-one case of pneumonia was registered in vaccinated patients during 12-month follow-up. A two-fold increase in anti-pneumococcal antibody level was found 1 year after the vaccination in RA patients and the control group. The vaccine was well tolerated by 63 patients (66%); 25 patients (26%) experienced pain, swelling and hyperemia at the area of vaccine injection and 7 patients (8%) had low-grade fever. Neither RA exacerbation nor new autoimmune disorders were diagnosed during the follow-up. **Conclusion.** The findings suggest that PPV23 showed good clinical efficacy, adequate immunogenicity and good tolerability in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, pneumonia, bronchitis, pneumococcal vaccine, vaccination, comorbid infections, comorbidity, immunogenicity, efficacy, tolerability.

В последние годы значимость проблемы коморбидных инфекций в практической медицине, в частности в ревматологии, существенно возросла. Это связано с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препа-

ратов (ГИБП), действие которых направлено на специфичные звенья патогенеза ревматических заболеваний (РЗ). Данные препараты вошли в клиническую практику относительно недавно, в начале XXI века, при этом продемонстрирована высокая

эффективность. Однако более широкое применение ГИБП сопровождалось повышением частоты инфекционных осложнений. На сегодняшний день ведущее место в структуре коморбидных инфекций среди пациентов с РЗ занимают пневмонии. По данным разных авторов, частота последних колеблется у больных РА от 30 до 43 % [1, 2]. Летальность от пневмонии при РЗ в целом составляет 11–22 %, при РА – 8–22 % [3].

В арсенале врачей имеется достаточное количество противоинфекционных препаратов, но только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других областях медицины, невозможно. Выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. В течение последних 4 лет опубликованы рекомендации международных и других национальных организаций, включая EULAR и ACR, по применению различных вакцин при РЗ [4–6].

Однако многими практикующими врачами аутоиммунные заболевания по-прежнему рассматриваются как противопоказание для вакцинации. Вероятно, такая позиция обусловлена неверной и недостаточной информированностью последних в отношении эффективности и безопасности иммунизации, что является одной из причин низкого охвата вакцинацией больных ревматоидного профиля [7–9].

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur, Франция) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование были включены пациенты ($n = 95$: 75 женщин и 20 мужчин в возрасте 23–70 лет), больные РА ($n = 68$) и лица ($n = 27$) без системных воспалительных ревматических заболеваний (контрольная группа), имеющие в ближайшем анамнезе ≥ 2 случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). Критериями включения служили достоверный диагноз РА, соответствующий критериям EULAR / ACR (2010) [10], наличие в анамнезе ≥ 2 случаев острых инфекций нижних дыхательных путей. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». У всех участников исследования получено информированное согласие.

Критериями исключения являлись: переносимость компонентов вакцины в анамнезе, симптоматика выраженной печеночной и / или почечной недостаточности, факт пневмококковой вакцинации в течение 3-летнего периода до момента включения в исследование, наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей, а также беременность и кормление грудью.

На момент включения у всех больных в качестве противовоспалительной терапии применялись следующие препараты: у 48 пациентов – метотрексат (МТ), у 10 – лефлуномид (ЛЕФ), у 10 – МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Вакцинация ППВ-23 «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur, Франция) проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ, либо за 3–4 нед. до назначения и TNF- α . При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначались антигистаминные препараты за 2 дня до и через 2 дня после введения вакцины. Во время контрольных визитов (через 1, 3 и 12 мес. после введения вакцины) проводились клинический осмотр больного и общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровни антител (АТ) к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов *VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, Великобритания)*. Иммуный ответ на вакцину расценивался как достаточный, если уровни пневмококковых АТ как минимум в 2 раза превышали исходные на протяжении периода наблюдения. Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica* (версия 7.0, компания *StatSoft*) с использованием параметрических и непараметрических методов оценки результатов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона).

Результаты и обсуждение

В течение периода наблюдения (12 мес.) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае.

Динамика концентрации пневмококковых АТ представлена в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, у больных РА концентрации пневмококковых АТ по сравнению с исходными показателями значительно повышались ко 2-му визиту, достигали максимума на 3-м визите и несколько снижались к 12-му месяцу наблюдения.

Таблица 1
Концентрации АТ (мг / л); Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 1
Concentration of antibodies (mg \times L⁻¹), Mediana [25th; 75th percentiles]

Группа	n	1-й визит (исходно)	2-й визит (1 мес.)	3-й визит (3 мес.)	4-й визит (12 мес.)
Больные РА	68	82,16 ^{a,b,c} [45,7; 133,5]	252,07 ^a [131,00; 327,94]	337,0 ^b [276,0; 450,4]	250,86 ^c [194,60; 336,17]
Контроль	27	100,5 ^{d,e,f} [75,2; 127,5]	227,01 [120; 288]	366,43 ^d [254,5; 718,0]	288,4 ^e [194,9; 350,6]

Примечание: ^{a,b,c,d,e,f} – $p < 0,05$ (парное сравнение сывороток).
Note: ^{a,b,c,d,e,f}, $p < 0.05$ for the paired comparison.

Таблица 2
Динамика АТ у больных РА, получавших различные виды терапии, мг / л; Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2
Change in antibody level (mg × L⁻¹) in RA patients treated with different therapeutic regimens; Mediana [25th; 75th percentiles]

Группа	n	1-й визит (исходно)	2-й визит (1 мес.)	3-й визит (3 мес.)	4-й визит (12 мес.)
МТ	48	88,5 ^{a, b, c} (48,8; 135,0)	222,6 ^a (136,18; 292,03)	318,0 ^b (159,0; 468,0)	247,0 ^c (166,4; 287,68)
ЛЕФ	10	45,7 ^{d, e, f} (28,54; 68,5)	245,71 ^d (186,19; 268,06)	312,5 ^e (289; 325,5)	201,5 ^f (187,7; 223,1)
Ингибиторы TNF-α + МТ	10	118,7 ^{g, h, i} (47,8; 172,5)	322,82 ^g (159,51; 355,51)	446,0 ^h (356,47; 513,7)	384,0 ⁱ (316,9; 410,0)

Примечание: ^{a, b, c, d, e, f, g, h, i} – p < 0,05, парное сравнение сывороток.
 Note: ^{a, b, c, d, e, f, g, h, i} p < 0.05 for the paired comparison.

В группе контроля прослеживалась аналогичная закономерность. В целом при РА уровни иммунного ответа были несколько ниже, чем в контроле, но значимо превышали исходные более чем в 2,5 раза. Аналогичные закономерности наблюдались у пациентов, получающих различную противовоспалительную терапию (табл. 2). На рис. 1 отражена доля больных РА и лиц контрольной группы, у которых было выявлено повышение количества АТ в ≥ 2 раза на

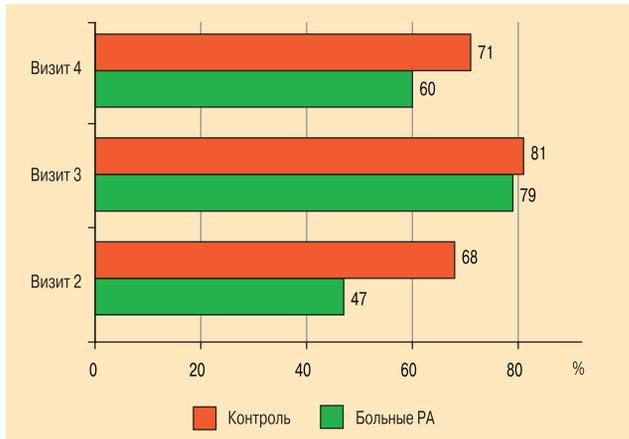


Рис. 1. Частота встречаемости у больных РА и лиц контрольной группы случаев более чем 2-кратного повышения АТ к пневмококковому полисахариду на протяжении 12-месячного периода наблюдения, %
 Figure 1. Number (%) of patients in RA group and in controls with > 2-fold increase in anti-pneumococcal antibody level during follow-up

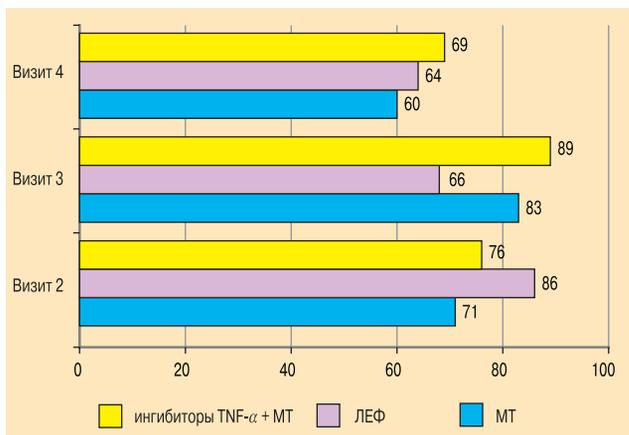


Рис. 2. Частота встречаемости у больных РА случаев более чем 2-кратного повышения уровня АТ к пневмококковому полисахариду в зависимости от лечения, %
 Figure 2. Number (%) of RA patients with > 2-fold increase in anti-pneumococcal antibody level treated with different therapeutic regimens

каждом этапе наблюдения. Обращала на себя внимание более выраженная ингибция поствакцинального ответа в группе принимавших МТ по сравнению с комбинированной терапией МТ + ингибиторы TNF-α (рис. 2).

Переносимость вакцинации была хорошей у 63 (66 %) человек. У 25 (26 %) пациентов отмечена боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции вакцины, у 7 (8 %) – субфебрили-

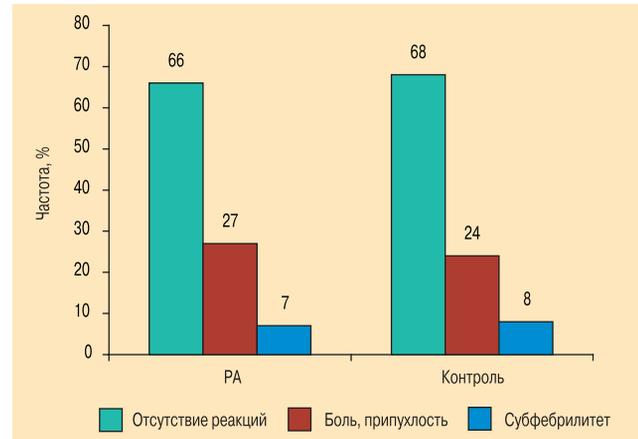


Рис. 3. Частота поствакцинальных реакций у больных РА и в контроле
 Figure 3. A rate of post-vaccination adverse events in RA patients and in controls

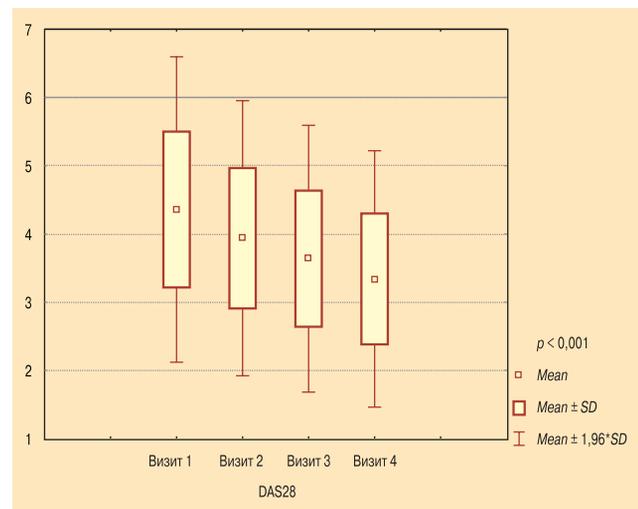


Рис. 4. Динамика индекса DAS28 у больных РА (n = 68) на протяжении 12 мес. наблюдения
 Figure 4. Change in DAS28 index in RA patients (n = 68) over 1 year of the follow-up

тет. При сопоставлении частоты поствакцинальных реакций прослеживается тенденция к одинаковой их встречаемости в обеих группах (рис. 3). Не отмечено связи указанных реакций, которые полностью регрессировали в течение 1 суток без дополнительных мер, с проводимой терапией, изменения схем лечения РА при этом не потребовалось. Индекс активности болезни DAS28 (рис. 4) претерпел значимое снижение у больных РА (4,35 и 3,34 на 1-м и 4-м визитах соответственно; $p < 0,001$). Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечено.

Результаты и обсуждение

В соответствии с рекомендациями экспертов EULAR, иммунизация противогриппозной и пневмококковой вакцинами настоятельно рекомендуется всем больным аутоиммунными воспалительными РЗ в связи с достаточно высоким риском летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей. На сегодняшний день в ряде исследований подтверждена эффективность и безопасность различных (в т. ч. упомянутых) вакцин при некоторых РЗ [11, 12]. По мнению шведских авторов, указанные данные необходимо распространить среди работников здравоохранения с целью поддержки вакцинации при РЗ (в частности у больных РА) в соответствии с национальными программами по иммунизации [13]. При этом требуются определенные усилия для лучшей информированности пациентов и врачей относительно необходимости вакцинации [14]. В отечественных публикациях эта проблема освещена недостаточно [15].

Результаты данного исследования свидетельствуют о хорошей клинической эффективности ППВ-23 у больных РА. Это подтверждается отсутствием клинически и рентгенологически манифестных инфекций нижних дыхательных путей, одним из наиболее частых возбудителей которых является пневмококк. При опросе пациентов во многих случаях отмечалось более легкое течение респираторных инфекций за период наблюдения. В пользу достаточной иммуногенности вакцины говорят стойко высокий уровень иммунного ответа даже на фоне проводимой активной противовоспалительной терапии, включающей цитотоксические препараты и ГИБП. В течение 12 мес. наблюдения у больных РА отмечен более низкий уровень АТ при проведении терапии МТ по сравнению с терапией ЛФ и ингибиторами TNF- α + МТ. Эти результаты соответствуют данным других исследований, свидетельствующих о значительном ингибирующем влиянии МТ на иммунный ответ после вакцинации [16, 17].

В то же время имеются отдельные публикации о том, что у данной категории пациентов не всегда обеспечивается достаточная концентрация антипневмококковых АТ в отдаленных сроках [18], в связи с чем высказываются предположения о целесообразности ревакцинации каждые 3 года, тогда как

в инструкции по применению вакцины фигурирует 5-летний срок.

Обращает на себя особое внимание отсутствие какого-либо негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания. Данное обстоятельство позволяет вести речь о возможности вакцинации как в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса при наличии адекватного лечения, несмотря на то, что у некоторых больных поствакцинальный ответ может быть неполным. Безопасность исследуемой вакцины также подтверждена значимой положительной динамикой индекса DAS28. Последнее свидетельствует о возможности лучшего контроля над течением болезни, поскольку отсутствие пневмококковых инфекций способствует осуществлению противовоспалительной терапии в непрерывном режиме.

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о хорошей клинической эффективности, достаточной иммуногенности и безопасности применения ППВ-23 у больных РА. Для более детальной оценки эффективности и безопасности данной вакцины в зависимости от времени иммунизации, вида лечения РА, а также в отдаленных сроках наблюдения необходимы дальнейшие клинические исследования.

Литература / References

1. Curtis J.R., Yang S., Patkar N.M. et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among U.S. veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014; 66 (7): 990–997. DOI: 10.1002/acr.22281.
2. Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J.M. et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013; 65 (3): 353–361. DOI: 10.1002/acr.21812.
3. Koivuniemi R., Leirisalo-Repo M., Suomalainen R. et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand. J. Rheumatol.* 2006; 35: 273–276.
4. 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.
5. Singh J.A., Furst D.E., 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.* 2012; 64 (5): 625–639. DOI: 10.1002/acr.21641.
6. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (3): e44–100. DOI: 10.1093/cid/cit684.
7. Lanternier F., Henegar C., Mouthon L. et al. Low influenza vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (7): 1047. DOI: 10.1136/ard.2007.081703.

8. Pradeep J., Watts R., Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (6): 837–838.
9. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (1): 62–68. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
10. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (9): 2569–2581. DOI: 10.1002/art.27584.
11. 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.
12. Bingham C.O. 3rd, 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.* 2015; 74 (5): 818–822. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
13. 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.
14. Hmamouchi I., Winthrop K., Launay O. et al. 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.
15. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. М.: *МДВ*; 2009: 252. / Kostinov M.P., Tarasova A.A. Vaccine prevention of pneumococcal infection and influenza in patients with autoimmune disease. Moscow: *MDV*; 2009: 252 (in Russian).
16. Kapetanovich M.C., 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.* 2006; 45: 106–111. DOI: 10.1093/rheumatology/kei193.
17. 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.
18. 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). *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2010; 59: 1102–1106.

Информация об авторах

Наумцева Марина Сергеевна – аспирант 3-го года обучения, лаборатория изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499)615-93-72; e-mail: naumtseva@bk.ru

Белов Борис Сергеевич – д. м. н., зав. лабораторией изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 615-93-72; e-mail: belovbor@yandex.ru
Александрова Елена Николаевна – д. м. н., зав. лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-44-63; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Тарасова Галина Михайловна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 615-93-72; e-mail: verizubgm@gmail.com

Новиков Александр Александрович – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 615-93-72; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. отделом ранних артритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-42-79; e-mail: dekar@inbox.ru

Лучихина Елена Львовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-42-79; e-mail: eleluch@yandex.ru

Черкасова Мария Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 615-93-72; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Муравьев Юрий Владимирович – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-34-29; e-mail: murawyu@mail.ru

Authors information

Naumtseva Marina Sergeevna, PhD student, Laboratory of Investigation of Infections in Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 615-93-72; e-mail: naumtseva@bk.ru

Belov Boris Sergeevich, MD, Head of Laboratory of Investigation of Infections in Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 615-93-72; e-mail: belovbor@yandex.ru

Aleksandrova Elena Nikolaevna, MD, Head of Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 614-44-63; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Tarasova Galina Mikhailovna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Investigation of Infections in Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 615-93-72; e-mail: verizubgm@gmail.com.

Novikov Aleksandr Aleksandrovich, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 615-93-72; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Karateev Dmitriy Evgen'evich, MD, Professor, Head of Division of Early Arthritis, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 614-42-79; e-mail: dekar@inbox.ru

Luchikhina Elena L'vovna, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Outcome and Course Prediction of Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 614-42-79; e-mail: eleluch@yandex.ru

Cherkasova Mariya Vladimirovna, Junior Researcher at Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 615-93-72; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Murav'ev Yuriy Vladimirovich, MD, Professor, Head of Laboratory for Antirheumatic Drug Safety, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 614-34-29; e-mail: murawyu@mail.ru

Поступила 15.07.15

UDC 616.72-002.77-085.371:579.862

Received July 15, 2015

UDC 616.72-002.77-085.371:579.862