



Б.С. Белов

Вакцинация в ревматологии: современность и перспективы

Б.С. Белов, д.м.н., зав. лабораторией

Г.М. Тарасова, к.м.н., с.н.с.

Д.В. Буханова, аспирант

Н.В. Муравьева, к.м.н., н.с.



Г.М. Тарасова

Лаборатория изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва

Vaccination in rheumatology: present and prospects

B.S. Belov, G.M. Tarasova, D.V. Bukhanova, N.V. Muravyeva

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia



Д.В. Буханова



Н.В. Муравьева

Резюме

В ревматологии за последнее время значимость коморбидных инфекций существенно увеличилась, особенно в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. Одним из путей решения указанной проблемы является изучение и активное применение различных вакцин. В настоящем обзоре представлен обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями, предложенный в 2019 году экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR). Рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против гриппа, инфекций, обусловленных пневмококками, вирусами гепатита В, герпеса и папилломы человека, у ревматологических больных. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.

Ключевые слова: ревматические заболевания, коморбидные инфекции, грипп, пневмония, хронические вирусные инфекции, вакцинация.

Summary

In rheumatology in recent years, the importance of comorbid infections has increased significantly, especially in connection with the introduction of genetic engineering biological drugs into clinical practice. One way to solve this problem is to study and actively use various vaccines. This review provides an updated version of the recommendations for vaccinating adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases, proposed in 2019 by experts from the European Anti-Rheumatic League (EULAR). Issues regarding the use of influenza vaccines, infections caused by *Pneumococci*, Hepatitis B viruses, herpes and human papilloma-viruses in rheumatological patients are considered. The main directions of future research on this issue are outlined.

Key words: rheumatic diseases, comorbid infections, flu, pneumonia, chronic viral infections, vaccination.

Введение

В наступившем XXI веке инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. Это связано с динамичным характером естественных и антропогенно детерминированных природных процессов, изменением нозологической структуры инфекционных болезней, ростом международных связей и т.п. По данным ВОЗ, 25% всех летальных исходов в мире обусловлены инфекционными и паразитарными болезнями. Данный показатель увеличивается до 35% при учете роли инфекций в неинфекционных клиниках. В процессе эволюции инфекционной патологии открываются ранее неизвестные аспекты данной проблемы, требующие новых подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Коморбидные инфекции в ревматологии

Изложенное практически полностью относится к ревматологии, где в последнее время существенно увеличилась значимость коморбидных инфекций (КИ), особенно при аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях (АВРЗ). У больных ревматоидным артритом (РА) КИ развиваются в 1,5–2,0 раза чаще, чем в популяции, и являются второй по частоте (после активности болезни) причиной смерти пациентов [1]. При системной красной волчанке (СКВ) частота КИ составляет от 27 до 50%. При этом в качестве причин летальности инфекции занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а в некоторых работах опережая ее, и, по данным мультивариантного анализа, относятся

к основным предикторам летального исхода [2]. В рамках многоцентрового исследования EUSTAR инфекции были причиной смерти 13% больных системной склеродермией (ССД) [3]. О важности рассматриваемого вопроса также свидетельствует факт, что развитие катастрофического антифосфолипидного синдрома было связано с предшествующей инфекцией в 20–24% случаев [4, 5].

В последнее время значимость проблемы КИ существенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза АВРЗ. По мере накопления мирового клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация применения ГИБП

с нарастающим риском развития КИ различной природы и локализации.

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других областях медицины, невозможно. Реальным выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. Иммунизация является одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX века. В то же время большинство хронических заболеваний, прежде всего аутоиммунной природы, многие практикующие врачи продолжают рассматривать как противопоказания для вакцинации.

Не могут ли механизмы, которые обуславливают повышенную восприимчивость больных АВРЗ к инфекциям, вызвать ослабленный иммунный ответ на вакцину? Не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы к развитию или обострению уже имеющегося АВРЗ? Эти вопросы оставались до последнего времени главными сдерживающими факторами широкого применения вакцинации в ревматологии. Считалось, что такой подарок человечеству от Эдварда Дженнера и Луи Пастера, как вакцинация, — это своего рода троянский конь. На протяжении десятилетий утверждалось, что в ответ на вакцинацию в ходе длительной моноклональной активации иммунокомпетентных клеток может произойти сбой в работе механизмов, отвечающих за иммунологическую толерантность к аутологичным структурам человеческого организма.

В настоящее время накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об отсутствии какого-либо значимого негативного влияния иммунизации на течение основного АВРЗ [6, 7, 8]. В 2019 году экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) был опубликован обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с АВРЗ [9]. В указанном документе сформулированы шесть основополагающих принципов (табл. 1) и девять рекоменда-

Таблица 1
Основополагающие принципы вакцинации взрослых больных АВРЗ [9]

1. Вакцинальный статус и показания к дальнейшей вакцинации больных АВРЗ следует оценивать ежегодно консилиумом ревматологов (rheumatology team).
2. Индивидуальная программа вакцинации должна быть разъяснена больному консилиумом ревматологов, обеспечивая основу для совместного принятия решений, и реализовываться коллегиально врачом первичного звена, консилиумом ревматологов и пациентом.
3. Вакцинацию больных с АВРЗ следует назначать преимущественно в период неактивной фазы болезни.
4. Вакцины следует назначать преимущественно до планируемой иммуносупрессии, в частности анти-В-клеточной терапии.
5. Инактивированные вакцины могут быть назначены на фоне терапии ГК и БПВП/ГИБП.
6. Живые аттенуированные вакцины больным с АВРЗ назначаются с осторожностью.

Примечание. Здесь и далее в тексте: ГК — глюкокортикоиды, БПВП — базисные противовоспалительные препараты.

Таблица 2
Рекомендации по вакцинации взрослых больных АВРЗ [9]

1. Вакцинацию против гриппа следует настоятельно рекомендовать большинству больных АВРЗ.
2. Вакцинацию против пневмококковой инфекции следует настоятельно рекомендовать большинству больных АВРЗ.
3. Больные с АВРЗ должны получать вакцинацию против столбняка в соответствии с рекомендациями для общей популяции. Пассивную иммунизацию следует рассматривать для больных, получающих анти-В-клеточную терапию.
4. Вакцинацию против гепатитов А и В следует назначать больным АВРЗ из группы риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, инфицированные домочадцы, внутривенная наркомания, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с инфекцией, обусловленной вирусом гепатита В (инфицированные иглы, укушенные раны и т.д.), показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.
5. Вакцинация против *Herpes zoster* может быть рассмотрена для больных АВРЗ из групп высокого риска (ДМ/ПМ и СКВ) в любом возрасте.
6. Назначения вакцинации против желтой лихорадки больным с АВРЗ следует избегать в большинстве случаев.
7. Больные АВРЗ, в частности пациенты с СКВ, должны получать вакцинацию против ВПЧ в соответствии с рекомендациями для общей популяции.
8. Иммунокомпетентные члены семей больных АВРЗ должны получать вакцинацию в соответствии с национальными рекомендациями, исключая пероральные вакцины против полиомиелита.
9. Следует избегать назначения живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 месяцев жизни детям, рожденным от матерей, пролеченных ГИБП в течение второй половины беременности.

Примечание. Здесь и далее: ДМ/ПМ — дерматомиозит/полимиозит, ВПЧ — вирус папилломы человека.

ций (табл. 2) по различным аспектам вакцинации при АВРЗ. По мнению авторов, популяция больных АВРЗ повсеместно страдает от недостаточного (субоптимального) охвата вакцинацией, отчасти из-за низкой частоты направления пациентов со стороны врачей. Это подчеркивает необхо-

димость дальнейших мероприятий, направленных на распространение информации о вакцинации в ревматологическом сообществе и среди врачей смежных специальностей.

Ниже будут рассмотрены вопросы, касающиеся применения отдельных вакцин при АВРЗ.

Грипп

Имеющиеся на сегодняшний день данные крупных когортных исследований свидетельствуют о значимом нарастании заболеваемости гриппом среди больных АВРЗ по сравнению с популяцией. В работе американских ученых заболеваемость гриппом среди больных РА на 10–40% превышала таковую в популяции. При этом частота развития связанных с гриппом осложнений (пневмония, инсульт, инфаркт миокарда) нарастала в 2,75 раза [10]. По данным голландского исследования, выполненного с применением опросника, заболеваемость гриппом среди больных РА была в два раза выше средней по стране. Применение иФНО- α в 2,4 раза повышало вероятность развития гриппа у этих пациентов [11]. В аналогичной по дизайну работе итальянских авторов заболеваемость гриппом среди больных, страдавших РА, псориатическим артритом (ПсА), анкилозирующим спондилитом (АС), спондилоартропатиями (СпА) и получавших ГИБП, составила 17%, что в 1,75 раза превышало таковую в итальянской популяции (9,7%) [12]. В шведской когорте больных ANCA-ассоциированным васкулитом (ААВ) частота гриппа и осложнявшей его пневмонии также значимо преобладала над популяционной (ОР = 3,3; 95% ДИ: 2,2–4,8) [13].

В настоящее время накоплен значительный опыт применения вакцин против гриппа у больных АВРЗ, в том числе получающих как БПВП, так и ГИБП. В частности, сообщение шведских авторов посвящено влиянию различных схем лечения на иммунный ответ после применения вакцины против пандемического гриппа у 291 больного РА и СпА. В зависимости от проводимой терапии показатели позитивного постиммунизационного ответа были следующими: РА + метотрексат (МТ) — 42%; РА + ингибиторы фактора некроза опухоли — α (иФНО- α) — 53%; РА + иФНО- α + МТ — 43%; РА + абатацепт (АБЦ) — 20%; РА + ритуксимаб (РТМ) — 10%; РА + тоцилизумаб (ТЦЗ) — 50%; СпА + иФНО- α — 76%; СпА + иФНО- α + МТ — 47%; СпА + нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — 59%. У больных,

получавших РТМ, наблюдали значительно более низкий ($p < 0,001$) иммунный ответ по сравнению с другими исследуемыми группами. Возраст старше 60 лет был значимым прогностическим фактором сниженного постиммунизационного ответа ($p < 0,001$). Протективные уровни антител поддерживались в среднем в течение 22 месяцев после вакцинации, кроме пациентов, получавших РТМ [14].

Назначение субъединичной трехвалентной вакцины против сезонного гриппа больным АВРЗ повлекло за собой снижение частоты данной инфекции и ее бактериальных осложнений, госпитализации и летальности [15–17]. Данная вакцина была иммуногенной у больных РА, СКВ, ААВ, ССД и ПсА при лечении противовоспалительными препаратами всех классов, исключая РТМ [18, 19]. Несмотря на то что временная отмена МТ, по видимому, повышала иммуногенность сезонной гриппозной вакцины [20], комитет экспертов EULAR не считает нужным прерывать лечение этим препаратом при указанной вакцинации.

В абсолютном большинстве исследований применение сезонной и пандемической гриппозных вакцин не приводило к обострению фонового АВРЗ, а частота и тяжесть нежелательных явлений были сопоставимы со здоровым контролем [21–26].

Пневмококковая инфекция

Пневмонии занимают лидирующее место в структуре инфекционных осложнений среди пациентов с АВРЗ (22–67%). По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая пневмонию) значимо нарастал у госпитализированных больных РА (отношение шансов — ОШ = 2,47; 95% ДИ: 2,41–2,52), СКВ (ОШ = 5,0; 95% ДИ: 4,6–5,4), узелковым полиартериитом (ОШ = 5,0; 95% ДИ: 4,0–6,0), ССД (ОШ = 4,2; 95% ДИ: 3,8–4,7), синдромом Шегрена (ОШ = 3,2; 95% ДИ: 2,9–3,5), анкилозирующим спондилитом (ОШ = 1,96; 95% ДИ: 1,1–3,3) [27].

У больных СКВ частота пневмоний составляет 6–23%. Несколько меньше этот показатель среди паци-

ентов с РА: 2,4–8,3% или 5,9–17,0 случая на тысячу пациенто-лет. Летальность от пневмонии у больных АВРЗ в целом составляет 11–22%, при СКВ — 23–27%. По данным европейского многоцентрового исследования, инфекции встречались в 30% случаев среди причин смерти стационарных больных СКВ, чаще всего это была пневмония. При РА летальность от пневмонии составила 8–22%, при ССД — 12% [1, 28–30].

В многоцентровом слепом исследовании после назначения 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) частота достижения протективного уровня антител среди больных РА, получавших адалимумаб (АДА), практически не отличалась от таковой в плацебо-контроле (85,9 и 87,0% соответственно) [31]. В другой работе, включавшей 149 больных РА, поствакцинальный ответ на пневмококковые антигены 23F и 6В у пациентов, которым проводилась терапия инфликсимабом (ИНФ) или этанерцептом (ЭТЦ), был значительно более выраженным, чем при использовании комбинированного лечения ($p = 0,037$) или монотерапии МТ в отдельности ($p < 0,001$) [32].

В исследовании VISARA значимый гуморальный ответ на шесть и более антигенов ППВ-23 был достигнут у 60% больных РА, получавших комбинацию ТЦЗ и МТ, и у 71% на фоне монотерапии МТ. В связи с этим рекомендуется проводить иммунизацию указанной вакциной до начала терапии ТЦЗ [33].

Рядом авторов продемонстрировано выраженное ингибирующее влияние РТМ в отношении гуморального ответа на пневмовакцину [34–36]. Подчеркивается, что у больных РА, получающих РТМ, иммунизация пневмококковой вакциной является безопасной, но для повышения поствакцинального ответа она должна быть выполнена до начала анти-В-клеточной терапии.

Результаты выполняемого в НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности, клинической эффективности и хорошей переносимости ППВ-23 у 110

испытуемых, включая 79 больных РА. В течение 24-месячного периода наблюдения клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА и в группе контроля отмечено более чем двукратное значимое повышение содержания пневмококковых антител через 3 месяца после вакцинации. Несмотря на снижение их концентрации к 12-му месяцу, последняя оставалась на должном уровне и значимо повышалась к 24-му месяцу наблюдения. Во всех случаях отмечено благоприятное течение поствакцинального периода. У 72 (65%) лиц каких-либо нежелательных реакций (НР) на вакцину не наблюдалось, у 38 (35%) отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции, субфебрилитет. Указанные реакции расценены как типичные поствакцинальные. Они не имели связи с проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РА и полностью регрессировали в течение суток без применения дополнительных мер. Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств не отмечали [37].

С учетом современных рекомендаций EULAR иммунизация гриппозной и пневмококковой вакцинами показана для большинства больных АБРЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей высок. Для достижения оптимального иммунного ответа у больных АБРЗ вакцинацию следует проводить до назначения ГИБП. При необходимости возможно назначение вакцинации на фоне терапии как БПВП, так и ГИБП. В то же время, как указывалось выше, больным АБРЗ, которым планируется терапия РТМ, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 месяцев после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 недели до следующего курса.

В соответствии с рекомендациями Американского комитета по практике иммунизации (Advisory

Committee on Immunization Practices) [38], федеральными клиническими рекомендациями РФ [39], вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, следует начинать с 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13). После ПКВ-13 не менее чем через 8 недель может быть введена ППВ-23, вторая доза ППВ-23 — через 5 лет. На наш взгляд, подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов ревматологического круга весьма неоднозначен, он требует дальнейшего изучения и подтверждения целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. В частности, остается неясным вопрос об иммуногенности пневмококковых конъюгированных вакцин у больных АБРЗ на фоне проводимой терапии. Так, по имеющимся данным, назначение 7-валентной ПКВ (ПКВ-7) больным РА не обеспечивает должного поствакцинального ответа через полтора года после иммунизации. Кроме того, МТ, являющийся препаратом выбора для больных РА, значительно снижает уровень гуморального ответа у этих пациентов после их иммунизации ПКВ-7 и ПКВ-13 [36, 40]. Голландскими учеными показано, что иФНО- α , являющиеся препаратами выбора из группы ГИБП для больных РА и АС, подавляют индукцию Т-зависимого иммунного ответа и, таким образом, блокируют путь реализации профилактического эффекта всех конъюгированных вакцин, включая ПКВ-7 и ПКВ-13. При этом Т-независимый гуморальный ответ (в том числе на ППВ-23) блокируется в значительно меньшей степени [41]. Отсутствие значимого ингибирующего влияния иФНО- α на иммуногенность ППВ-23 у больных РА подтверждено другими авторами [33]. в том числе в нашей работе [35]. Французские исследователи показали, что последовательное применение ПКВ-13 и ППВ-23 безопасно у больных СКВ, но не дает преимуществ в иммуногенности по сравнению с таковой при назначении ППВ-23 в отдельности [42].

Вирус гепатита В

Курация больных АБРЗ в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. Частота выявления HBs-антигена и HBs-антител среди больных РА и СпА колеблется от 2,3 до 63,5% [43, 44]. Другими не менее важными причинами неудач в лечении являются гепатотоксичность ряда противоревматических препаратов и возможность реактивации HBV-инфекции. Случаи развития последней описаны практически для всех ГИБП (кроме иксекизумаба), зарегистрированных в Российской Федерации.

В соответствии с рекомендациями EULAR вакцинацию против вирусного гепатита В проводят только серонегативным по HBV больным АБРЗ из групп риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, инфицированные домочадцы, наркомания с зависимостью от внутривенного введения наркотиков, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с HBV-инфекцией (инфицированные иглы, укушенные раны и т.д.) показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.

Герпес-вирусные инфекции

Нарастание риска развития герпес-вирусной инфекции у больных с воспалительными АБРЗ (СКВ, РА, васкулиты, ДМ/ПМ и др.), по сравнению с популяционным контролем, продемонстрировано в многочисленных работах. Так, анализ крупной базы данных показал, что скорректированные показатели частоты Herpes zoster (HZ) среди больных СКВ, воспалительными заболеваниями кишечника и РА старше 40 лет превышали таковые среди здоровых лиц старше 60 лет — 14,1; 8,4; 7,5 и 3,0 на тысячу пациенто-лет соответственно. Указанные больные рассматриваются как потенциальные кандидаты для вакцинации против HZ-инфекции [45].

В мета-анализе, объединившем данные шести регистров, риск развития HZ у больных РА при лечении иФНО- α составил 1,56 ($p = 0,009$).

Частота тяжелых форм НЗ у этих пациентов примерно в 2–4 раза выше, чем при назначении БПВП (4,29–20,9 % и 2,0–5,5 % соответственно) [46].

В недавно опубликованном мета-анализе обобщены данные по применению ингибиторов янускиназы тофацитиниба (ТОФА), барицитиниба (БАРИ) и упадацитиниба в рамках II и III фаз клинических исследований. Показана значимая частота нарастания НЗ как для группы в целом (ОР = 1,7; 95 % ДИ: 1,02–2,83), так и для БАРИ в отдельности (ОР = 2,86; 95 % ДИ: 1,26–6,5). Зарегистрировано восемь случаев диссеминированной НЗ-инфекции в группах, получающих исследуемые препараты (4-ТОФА, 4-БАРИ), и три случая в группе плацебо [47]. Потенциальная реактивация латентной НЗ-инфекции на сегодняшний день рассматривается как класс-специфическая нежелательная лекарственная реакция для ингибиторов янускиназы [48].

В связи с изложенным вопросы вакцинации против герпес-вирусной инфекции приобретают все большую актуальность. При ретроспективной оценке эффективности и переносимости противогерпетической вакцины более чем у 400 тысяч пациентов (в том числе больных РА и АС) частота герпес-вирусной инфекции у вакцинированных составила 6,7; у невакцинированных — 11,6 случая на тысячу пациенто-лет. В течение 2 лет наблюдения не зарегистрировано ни одного случая герпес-вирусной инфекции среди больных, получавших ГИВП. В целом риск развития указанной инфекции у вакцинированных пациентов был значимо ниже и составил 0,61 (95 % ДИ: 0,52–0,71) [49]. По мнению экспертов EULAR, применение живой вакцины против НЗ-инфекции может рассматриваться для пациентов с АВРЗ.

Важно отметить, что в марте 2018 года в Европе была лицензирована рекомбинантная субъединичная вакцина против НЗ-инфекции (Shingrix), которая после проведения клинических исследований, вероятно, заменит живую вакцину у больных АВРЗ.

Вирус папилломы человека

Инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ), отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Высокоонкогенные типы ВПЧ выявляются почти в 100 % случаев рака шейки матки. После инфицирования ВПЧ уже через 3 года у 27 % женщин развивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокой степени. При этом наиболее опасным фактором прогрессирования является длительная (более 2 лет) персистенция ВПЧ.

Бразильские исследователи изучали распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ и оценивали ассоциированные факторы риска, включая применение иммуносупрессоров. Несмотря на значительно меньшее количество факторов риска, у пациенток с СКВ заболеваемость ВПЧ оказалась практически в три раза выше, чем в контрольной группе (20,2 и 7,3 % соответственно; $p = 0,0001$). Прослежены значимые ассоциации уровня инфицированности с иммуносупрессивной терапией [50]. В работе L. Lyrio и соавт. риск развития ВПЧ-инфекции при СКВ был повышен в 7,2 раза (95 % ДИ: 2,9–17,8; $p = 0,0001$) [51]. Это свидетельствует о необходимости увеличения количества плановых гинекологических обследований женщин, страдающих СКВ, а также решения вопроса о ВПЧ-вакцинации.

В ходе исследования «случай — контроль» (по 50 больных СКВ в каждой группе) изучали иммуногенность и безопасность квадριвалентной ВПЧ-вакцины. Через 12 месяцев после вакцинации показатели сероконверсии по отношению к наиболее значимым НРВ-серотипам (6, 11, 16, 18) в исследуемой и контрольной группах составили 82, 89, 95, 76 % и 98, 98, 98, 80 % соответственно. Лечение преднизолоном и микофенолата мофетиллом ассоциировалось с более низким иммунным ответом на вакцину. 5 % исследуемых лиц наблюдались местные поствакцинальные реакции. Частота обострений СКВ в течение периода наблюдения в обеих груп-

пах не различалась ($p = 0,81$) [52]. О безопасности ВПЧ-иммунизации при СКВ свидетельствуют и другие авторы [53].

Заключение

Таким образом, вакцинация представляет собой мощнейший метод предупреждения инфекционных заболеваний, которые являются крайне важной проблемой для пациентов с АВРЗ. Вакцинация необходима даже для больных, у которых ожидается субоптимальный ответ. Экспертами EULAR подчеркивается, что в эпоху персонифицированной медицины требуются дальнейшие исследования, имеющие целью оптимизировать оценку индивидуального риска инфекции у больных АВРЗ. Результаты этих исследований в ближайшем будущем дадут возможность проводить вакцинопрофилактику у каждого конкретного больного АВРЗ с максимальной пользой.

Список литературы

1. Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (4): 481–494.
2. Edwards C.J., Lian T.Y., Badsha H., et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus.* 2003; 12 (9): 672–676.
3. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M., et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (10): 1809–15. DOI: 10.1136/ard.2009.114264.
4. Решетняк Т. М. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика и вопросы патогенеза. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1999. 57 с.
5. Asherson R.A., Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome — molecular mimicry? *J Rheumatol.* 2000; 27 (1): 12–14.
6. Perry L.M., Winthrop K.L., Curtis J.R. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16 (8): 431. DOI: 10.1007/s11926-014-0431-x.
7. Friedman M.A., Winthrop K. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28 (3): 330–6. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000281.
8. Friedman M.A., Winthrop K.L. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Practical Implications for the Rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43 (1): 1–13. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.09.003.
9. Furer V., Rondaan C., Heijstek MW et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug 14. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
10. Blumentals W.A., Arreglado A., Napalkov P., Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications:

- a retrospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2012; 13: 158. DOI: 10.1186/1471-2474-13-158.
11. Dirven L, Huizinga TW, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2012; 41 (5): 359–65. DOI: 10.3109/03009742.2012.670729.
 12. Bello SL, Serafino L, Bonali C, et al. Incidence of influenza-like illness in a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Reumatismo.* 2012; 64 (5): 299–306. DOI: 10.4081/reumatismo.2012.299.
 13. Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, et al. Severe Infection in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol.* 2017; 44 (10): 1468–1475. DOI: 10.3899/jrheum.160909.
 14. Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., Saxne T., et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16 (1): R2. DOI: 10.1186/ar4427.
 15. Hak E, Nordin J, Wei F, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis.* 2002; 35 (4): 370–7.
 16. Chang CC, Chang YS, Chen WS, et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep.* 2016; 6: 37817. DOI: 10.1038/srep37817.
 17. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42 (6): 445–50. DOI: 10.3109/03009742.2013.788733.
 18. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 75–81. DOI: 10.1002/art.25033.
 19. Arad U, Tzadok S, Amir S, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine.* 2011; 29 (8): 1643–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.12.072.
 20. Park JK, Lee YJ, Shin K, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77 (6): 898–904. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213222.
 21. Gabay C, Bel M, Combescure C, et al. Impact of synthetic and biologic disease modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuncted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1486–96. DOI: 10.1002/art.30325.
 22. Milanetti F, Germano V, Nisini R, et al. Safety and immunogenicity of co-administered MF59-adjuncted 2009 pandemic and plain 2009–10 seasonal influenza vaccines in rheumatoid arthritis patients on biologicals. *Clin Exp Immunol.* 2014; 177 (1): 287–94. DOI: 10.1111/cei.12292.
 23. Adler S, Krivine A, Weix J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immunemediated disease — a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology* 2012; 51: 695–700. DOI: 10.1093/rheumatology/ker389.
 24. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16 (1): R2. DOI: 10.1186/ar4427.
 25. Elkayam O, Amir S, Mendelson E, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63 (7): 1062–7. DOI: 10.1002/acr.20465.
 26. Miossi R, Fuller R, Moraes JC, et al. Immunogenicity of influenza H1N1 vaccination in mixed connective tissue disease: effect of disease and therapy. *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68 (2): 129–34.
 27. Shinjo S.K., de Moraes J.C., Levy-Neto M., et al. Pandemic unadjuvanted influenza A (H1N1) vaccine in dermatomyositis and polymyositis: immunogenicity independent of therapy and no harmful effect in disease. *Vaccine.* 2012; 31 (1): 202–6.
 28. 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, 273–6. DOI: 10.1080/03009740600556258.
 29. Nossent J., Cices N., Kiss E. Marchesoni A., Nassonova V., Mosca M. et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus.* 2007, 16, 309–17.
 30. Narata R., Wangkaew S., Kasitanon N., Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health.* 2007, 38, 3, 528–36.
 31. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C., Luo A.Y. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007; 34 (2): 272–9.
 32. Kapetanovic M.C., 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.* 2006; 45 (1): 106–11.
 33. 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): 818–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
 34. Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., Saxne T., et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16 (1): R2. DOI: 10.1186/ar4427.
 35. Bingham C.O. 3rd, Looney R.J., Deodhar A. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 64–74.
 36. Crnkic Kapetanovic M., Saxne T., Jönsson 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.
 37. Наумцева М. С., Белов Б. С., Александрова Е. Н., и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (6): 674–680.
 38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 816–9.
 39. Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология.* 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
 40. Kapetanovich M., Nagel J., Nordström 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.
 41. Salinas G. F., De Rycke L., Barendregt B., et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1037–43. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201270.
 42. Grabar S., Groh M., Bahuud M., et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine.* 2017; 35 (37): 4877–4885. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.094.
 43. Zhao J., Qiu M., Li M., et al. Low prevalence of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus in southern China. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1565–70.
 44. Chiu Y-M, Lai M-S, Chan KA. Commensurate incidence and outcomes of liver enzyme elevation between anti-tumor necrosis factor users with or without prior hepatitis B virus infections. *PLoS One* 2018; 13: e0196210. DOI: 10.1371/journal.pone.0196210.
 45. Curtis J.R, Yang S., Chen L., et al. Herpes zoster infection across auto-immune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: Suppl 2: 452.
 46. Che H., Lukas C., Morel J., Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2014; 81 (3): 215–21.
 47. Atzeni F, Talotta R, Nucera V, et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Nov; 14 (11): 945–956. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1504678.
 48. Almanzar G, Kienle F, Schmalzing M, et al. Tocilizumab modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Nov 1; 58 (11): 2051–2060. DOI: 10.1093/rheumatology/kez175.
 49. Zhang J., Xie F., Delzell E., et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA.* 2012; 308 (1): 43–9. DOI: 10.1001/jama.2012.7304.
 50. Klumb E.M., Pinto A.C., Jesus G.R., et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus.* 2010; 19 (13): 1485–91. DOI: 10.1177/0961203310372952.
 51. Lyrio L.D., Grassi M.F., Santana I.U. et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2013; 33 (2): 335–40. DOI: 10.1007/s00296-012-2426-0.
 52. Mok C. C., Ho L. Y., Fong L. S., To C. H. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (5): 659–64. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201393.
 53. Dhar J.P, Essenmacher L., Dhar R., et al. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine.* 2017; 35 (20): 2642–2646. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.04.001.

Для цитирования. Белов Б. С., Тарасова Г. М., Буханова Д. В., Муравьева Н. В. Вакцинация в ревматологии: современность и перспективы // Медицинский афавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 2. — С. 37 (412). — С. 44–49.