

doi: 10.17116/terarkh201789583-89

© Коллектив авторов, 2017

## Вакцинация в ревматологии: эволюция взглядов на проблему

Б.С. БЕЛОВ, М.С. СЕРГЕЕВА, Г.М. ТАРАСОВА, Д.В. БУХАНОВА

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

### Аннотация

Несомненного внимания в современной ревматологии заслуживает проблема сочетанных инфекций, формирование которых обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов иммуносупрессивного действия. Сочетанные инфекции существенно влияют на заболеваемость и летальность, особенно при диффузных поражениях соединительной ткани. Данные литературы по указанной проблематике свидетельствуют, что вакцинация представляет собой мощнейший метод предупреждения инфекционных заболеваний, которые являются крайне важной проблемой для пациентов с РЗ.

*Ключевые слова:* аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сочетанные инфекции, пневмония, вакцинация, пневмококковая вакцина.

### Vaccination in rheumatology: Evolution of views on the problem

B.S. BELOV, M.S. SERGEEVA, G.M. TARASOVA, D.V. BUKHANOVA

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

The problem of coinfections that are due to both a rheumatic disease (RD) itself and the need to use immunosuppressive drugs deserves apparent attention in modern rheumatology. Coinfections substantially affect morbidity and mortality rates, especially in diffuse connective tissue diseases. The data available in the literature on the above subject matter suggest that vaccination is a powerful method for prevention of infectious diseases that are the most important problem for patients with RD.

*Keywords:* autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, coinfections, pneumonia, vaccination, pneumococcal vaccine.

АБЦ — абатацепт  
АВРЗ — аутовоспалительные ревматические заболевания  
АТ — антитела  
БПВП — базисные противовоспалительные препараты  
ГИБП — генно-инженерные биологические препараты  
ГКС — глюкокортикостероиды  
ДИ — доверительный интервал  
и- $\alpha$ -ФНО — ингибиторы  $\alpha$ -фактора некроза опухоли  
КПО — коэффициент постиммунизационного ответа  
МТ — метотрекат

ОШ — отношение шансов  
Пн — пневмония  
ППВ — пневмококковая полисахаридная вакцина  
РА — ревматоидный артрит  
РЗ — ревматические заболевания  
РТМ — ритуксимаб  
СИ — сочетанные инфекции  
СКВ — системная красная волчанка  
ТЦЗ — тоцилизумаб

На протяжении всей истории человечества инфекционные болезни представляли наибольшую угрозу здоровью и жизни людей. Эпидемии буквально опустошали города и страны в древние времена и ставили на грань вымирания целые народы. Люди испытывали панический страх перед возникновением и распространением тех или иных эпидемий. Именно этим страхом были обусловлены предпринимаемые людьми особые меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилища, «закрытие» городов и т.д.), которые по сути являлись прообразом противоэпидемических мер, применяемых в современных условиях.

В ушедшем в историю XX веке развернута беспрецедентно активная борьба с инфекционными заболеваниями

Он принес целую серию блестящих открытий и достижений в данной области. Однако в наступившем XXI веке общемедицинская и социальная значимость инфекционных болезней сохраняются по-прежнему. Как свидетельствуют данные Всемирной организации здравоохранения, с инфекционными и паразитарными заболеваниями связана четвертая часть летальных исходов во всем мире. Данный показатель увеличивается до 35% при учете роли инфекций в неинфекционных клиниках. Нарастающее количество новых неизвестных ранее инфекционных болезней, возрождение считавшихся ликвидированными нозологий, установление инфекционной этиологии целого ряда заболеваний — все это стало предметом повседневного внимания врачей различного профиля, включая ревматологов. Процесс эволюции инфекционной патологии открывает новые аспекты рассматриваемой пробле-

### Сведения об авторах:

*Сергеева Марина Сергеевна* — м.н.с. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях

*Тарасова Галина Михайловна* — к.м.н., с.н.с. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях

*Буханова Дарья Валерьевна* — асп. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях

### Контактная информация:

*Белов Борис Сергеевич* — д.м.н., зав. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях; 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; e-mail: belowbor@yandex.ru

мы, что обуславливает необходимость пересмотра ранее существовавших подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Несомненного внимания в современной ревматологии заслуживает проблема сочетанных инфекций (СИ), формирование которых обусловлено как самим РЗ, так и необходимостью применения препаратов иммуносупрессивного действия. СИ существенно влияют на заболеваемость и летальность, особенно при диффузных заболеваниях соединительной ткани. На протяжении последних 40 лет известно о высокой частоте СИ, которые осложняют течение ревматоидного артрита (РА). При этом у пациентов с РА СИ развиваются в 1,5 раза чаще, чем у в популяции, и занимают второе место (после активности болезни) в ряду причин летальных исходов этих больных [1].

Последние десятилетия ознаменовались существенными изменениями в ревматологии, обусловленными главным образом активным и нарастающим внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику. Однако накопление мирового клинического опыта позволило констатировать, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации. В настоящее время повышенный риск развития СИ относится к нежелательным явлениям, специфичным для всех ГИБП.

В структуре инфекционных осложнений у больных РЗ лидирующее место занимают пневмонии (Пн), на долю которых приходится 22–67% случаев [2–5]. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном в Великобритании, показано статистически значимое увеличение риска развития инвазивной пневмококковой инфекции (включая Пн) среди стационарного контингента больных РА (отношение шансов — ОШ 2,47 при 95% доверительном интервале — ДИ от 2,41 до 2,52), системной красной волчанкой — СКВ (ОШ 5,0 при 95% ДИ от 4,6 до 5,4), узелковым полиартериитом (ОШ 5,0 при 95% ДИ от 4,0 до 6,0), системной склеродермией (ОШ 4,2 при 95% ДИ от 3,8 до 4,7), синдромом Шегрена (ОШ 3,2 при 95% ДИ от 2,9 до 3,5), анкилозирующим спондилитом (ОШ 1,96 при 95% ДИ от 1,07 до 3,3) [6].

Частота Пн у больных РА составляет 2,4–8,3%, или 5,9–17 случаев на 1000 человеко-лет. В исследовании, выполненном в НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, в качестве факторов риска развития Пн у пациентов с РА фигурировали высокая активность воспалительного процесса (ОШ 15,5 при 95% ДИ от 5,3 до 45,1;  $p < 0,001$ ), наличие хронических заболеваний легких (ОШ 7,4 при 95% ДИ от 1,4–39,9;  $p = 0,01$ ), отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов — БПВП (ОШ 5,6 при 95% ДИ от 2,3 до 14,1;  $p < 0,001$ ) и применение глюкокортикостероидов (ГКС) в качестве монотерапии (ОШ 6,4 при 95% ДИ от 1,8 до 23,1;  $p = 0,005$ ). Следует отметить, что при сочетании первого и третьего факторов риск развития Пн увеличивался до 19,3 [7]. Летальность от Пн среди больных РЗ в целом колеблется от 11 до 22%, при РА — от 8 до 22% [2, 3, 5, 8–12].

Многочисленные проблемы, обусловленные как Пн, так и инфекциями в целом в ревматологии и иных отраслях клинической медицины, нельзя решить только путем использования большого количества антиинфекционных препаратов, которые доступны в настоящее время. Следо-

вательно, в ближайшей перспективе важная роль будет отведена созданию, совершенствованию и быстрому (по возможности) внедрению в клиническую практику вакцин различной направленности.

История свидетельствует, что вакцинация представляет собой один из наиболее эффективных методов предупреждения инфекций и принадлежит к важнейшим достижениям медицинской науки XX века. Однако, по мнению многих практикующих врачей, наличие большинства хронических заболеваний, в первую очередь аутоиммунного генеза, рассматривается как противопоказание к иммунизации.

Главными вопросами, сдерживающими до последнего времени широкое применение вакцинации у больных ревматологического профиля, были следующие:

1. Возможно ли ослабление иммунного ответа на вакцину под влиянием механизмов, обуславливающих повышенную восприимчивость больных РЗ к инфекциям.

2. Не может ли активация иммунной системы, вызванная вакцинацией, привести к возникновению заболевания аутоиммунной природы или обострению имеющегося РЗ.

В течение многих десятилетий утверждали, что ответной реакцией на вакцинацию в условиях длительной моноклональной активации иммунокомпетентных клеток могут быть разнообразные нарушения в работе механизмов, ответственных за иммунологическую толерантность к аутологичным структурам макроорганизма. Поэтому вакцинация — замечательный подарок человечеству от Эдварда Дженнера и Луи Пастера — длительное время рассматривалась как своего рода троянский конь.

Авторами своеобразного аудита, выполненного в Великобритании и Франции, показано, что доля больных РЗ, охваченных вакцинацией против пневмококковой инфекции и гриппа, была крайне низкой (субоптимальной) и составляла 37 и 28% соответственно [13, 14]. В международном одномоментном исследовании COMORA, которое включало более 4500 больных РА, эти показатели еще ниже — 25,3 и 17,2% соответственно [15]. Полагают, что отсутствие рекомендаций лечащих врачей является ведущей причиной низкого охвата вакцинацией ревматологических пациентов [13–15].

В настоящее время механизмы формирования поствакцинальных аутоиммунных заболеваний полностью не раскрыты. По мнению отдельных исследователей, предположительными «виновниками» упомянутого процесса могут быть содержащиеся в вакцинах альвюанты и микробные агенты [16, 17]. При этом ведущая роль в развитии аутоиммунных реакций в ответ на действие инфектогена отводится феномену антигенной (или молекулярной) мимикрии. Сущность данного феномена заключается в том, что если у компонентов вакцины и макроорганизма имеются общие антигенные детерминанты, то инициируемый иммунный ответ может в результате привести к формированию перекрестных реакций с подобными аутоантигенами тканей, поражаемых у человека. Отличительной особенностью данного феномена является сохранность аутоиммунных реакций даже после того, как возбудитель и его антигены будут удалены из макроорганизма. Предполагается, что в развитии данного эффекта задействованы изменение антигенной структуры белковых молекул «хозяина», экспрессия «спящего» гена, вы-

свобождение из клеток неизмененного белка в большом количестве (вирусопосредованная токсичность), высокая локальная концентрация цитокинов. Указанные механизмы способны преопределить аутоиммунный процесс как в сочетании, так и по отдельности.

По мнению некоторых авторов, массовая вакцинация привела к снижению частоты инфекционных болезней и, следовательно, произошло переключение с аутоиммунитета, обусловленного Th2, на Th1-иммунный ответ. Это и явилось причиной увеличения распространенности аутоиммунной патологии [18, 19]. Однако имеющиеся в литературе публикации позволяют констатировать отсутствие существенного отрицательного влияния вакцинации на активность воспалительного процесса и характер течения РЗ.

Как отмечалось ранее, инфекции дыхательных путей являются наиболее значимыми в плане заболеваемости и летальности у пациентов с РЗ. Этим обстоятельством объясняется преимущественное изучение эффективности и переносимости вакцин, действие которых направлено на предупреждение инфекций указанной локализации при РЗ. В конце 70-х годов XX века в ходе Национальной программы по иммунизации против гриппа, проводимой в США, выполнены 5 аналогичных по структуре исследований [20–24]. Цель этих работ состояла в оценке эффективности и безопасности моно- и бивалентной вакцин против гриппа у пациентов с СКВ в неактивной фазе заболевания. Высокая иммуногенность вакцины продемонстрирована у большинства больных, показатели сероконверсии не отличались от таковых в контрольной группе. У 4 (3,2%) из 125 больных СКВ, получивших вакцину, и у 1 (4,8%) пациента из 21 без вакцинации наблюдали обострение заболевания.

В 1984 г. продемонстрирована серологическая безопасность (отсутствие поствакцинальной поликлональной В-клеточной активации) 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ) у 18 пациентов с СКВ. При этом частота позитивного ответа на вакцину у больных оказалась сопоставимой с таковой у лиц контрольной группы — 83 и 100% соответственно [25].

После иммунизации указанной вакциной у 73 больных СКВ возрастание титров специфического антипневмококкового IgG в 2 раза и более отмечено в 85,7% случаев. При дальнейшем наблюдении в течение 3 мес случаи обострения заболевания или другие нежелательные явления не зарегистрированы [26].

В редакционной статье журнала «Journal of Rheumatology» профессор из Мексики U. Mercado [27] отмечает, что «...безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 70-х годов XX века, теперь при СКВ подтверждена. Доказательств обострения болезни не получено. У больных СКВ формируются протективные антитела (АТ), несмотря на активность болезни и применение иммуносупрессоров. Следует отметить, что гуморальный иммунный ответ на эти вакцины является антигенспецифическим и не зависит от продукции анти-ДНК-АТ, а индукция аутоиммунного феномена является редким событием».

В настоящее время активно изучаются иммуногенность и безопасность вакцинации у пациентов с РА, которые получают терапию БПВП и ГИБП.

В ходе многоцентрового двойного слепого исследования протективный уровень АТ, который определяли после введения вакцины против гриппа у больных РА, получавших терапию адалимумабом, был аналогичен таковому в плацебо-контроле (98 и 94,55% соответственно). Этими же авторами показано, что протективные уровни АТ после введения 23-валентной ППВ в указанных группах статистически значимо не различались (85,9 и 81,7% соответственно) [28].

В исследовании М. Kapetanovic и соавт. [29], которое включало 149 больных РА, постиммунизационный ответ был более выражен у пациентов, находившихся на лечении биологическими препаратами (инфликсимаб, этанерцепт), по сравнению с группами, которые получали комбинированную терапию ( $p=0,037$ ) или МТ в отдельности ( $p<0,001$ ).

Сравнительное исследование японских авторов, включавшее 190 больных РА, было посвящено изучению иммуногенности и безопасности 23-валентной ППВ. Среди больных, получавших ТЦЗ, показатели поствакцинального ответа были аналогичны таковым в контроле. В то же время метотрексат (МТ) оказывал выраженное ингибирующее влияние на поствакцинальный ответ ( $p=0,009$ ). В большинстве случаев переносимость вакцины была хорошей, у 12 больных наблюдались слабовыраженные постинъекционные локальные реакции [30].

По данным исследования VISARA, положительный гуморальный ответ на 23-валентную пневмококковую вакцину наблюдали в 60% случаев среди больных РА, которые получали комбинированное лечение тоцилизумабом (ТЦЗ) и МТ, и 71% — при монотерапии МТ. Учитывая полученные результаты, авторами рекомендуется иммунизация названной вакциной до начала лечения ТЦЗ [31].

В ходе многоцентрового контролируемого сравнительного исследования С. Bingham и соавт. [32] оценивали иммуногенность и безопасность столбнячного анатоксина (Т-клеточнозависимый антиген) и 23-валентной ППВ (Т-независимый антиген) у больных РА, которые получали ритуксимаб (РТМ) в сочетании с МТ или МТ в отдельности (группа контроля). Иммунизацию вышеуказанными вакцинами осуществляли через 6 и 7 мес соответственно от начала терапии РТМ. В обеих группах наблюдали аналогичный ответ после введения противостолбнячной вакцины. В то же время в группе больных, получавших РТМ, спустя 4 нед после иммунизации доля пациентов с поствакцинальным ответом к каждому из 12 серотипов пневмококка значительно снизилась. У этих же больных отмечали снижение поствакцинального ответа на определенное количество серотипов пневмококка и постиммунизационных средних геометрических титров антипневмококкового IgG по сравнению с таковыми у больных, получавших МТ в отдельности. Обострение РА или развитие тяжелых инфекций не отмечены ни в одном случае [32]. Выраженное ингибирующее влияние РТМ в отношении гуморального ответа на пневмококковую вакцину отмечают и другие исследователи [33, 34]. Авторы едины во мнении, что у больных РА, получающих терапию РТМ, вакцинация против пневмококковой инфекции рассматривается как безопасная, однако в целях повышения постиммунизационного ответа ее следует выполнять перед началом анти-В-клеточной терапии.

Эффективность и безопасность пневмококковой вакцины изучали в рамках исследования ARRIVE у 21 больного РА, которые получали абатацепт (АБЦ) в дозе 10 мг/кг в комбинации с МТ. Иммунизацию осуществляли за 7 дней до очередного введения АБЦ. Через месяц после вакцинации позитивный ответ на  $\geq 1$  серотип вакцины наблюдали у 81% больных,  $\geq 2$  — у 71%,  $\geq 3$  — у 48%,  $\geq 4$  — у 33% [35]. Шведские авторы также отмечают ингибирующее влияние АБЦ на гуморальный поствакцинальный ответ. Эксперты Французского общества ревматологов полагают, что временное прекращение терапии АБЦ за 3 мес до любой вакцинации является оптимальным вариантом. Однако при наличии явной необходимости иммунизацию инaktivированными вакцинами можно выполнить в любое время [36].

К. Winthrop и соавт. [37] изучали влияние тофацитиниба — ТОФА (10 мг 2 раза в сутки) на гуморальный ответ после иммунизации 23-валентной ППВ у больных РА. В группе «наивных» (т.е. не получавших препарат ранее) больных, вакцинированных на 28-й день от начала лечения ТОФА, уровни АТ, определяемые через 35 дней после вакцинации, были ниже, чем в контроле (45,1 и 68,4% соответственно). Одновременное применение МТ понижало долю ответивших на вакцину до 31,6% (в контроле 61,8%). В группах больных, которых вакцинировали на фоне продолжающейся терапии ТОФА или после двухнедельного перерыва в приеме препарата, данные показатели составили 75 и 84,6% соответственно, а с учетом приема МТ — 65,5 и 80% соответственно. Отмечая существенное ингибирующее влияние исследуемого препарата (особенно в сочетании с МТ) на поствакцинальный гуморальный ответ, авторы подчеркивают целесообразность назначения пневмококковой вакцины до начала лечения ТОФА [37].

Абсолютное большинство исследований по оценке иммуногенности различных вакцин являются краткосрочными (1–3 мес). В то же время представляется несомненно важной оценка продолжительности протективного поствакцинального ответа на протяжении более длительного времени для решения вопроса о сроках ревакцинации. В работе шведских исследователей проанализированы данные по иммуногенности 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у 163 больных РА, получавших различные схемы терапии. Через 1,5 года после вакцинации протективные уровни АТ сохранялись у 40% больных РА, получавших лечение МТ, 32% у получавших ингибиторы  $\alpha$ -фактора некроза опухолей (и- $\alpha$ -ФНО), 20% у получавших МТ + и- $\alpha$ -ФНО. В качестве факторов риска быстрого снижения уровней поствакцинальных АТ выделены длительность болезни ( $p=0,011$ ), индекс HAQ ( $p=0,02$ ), низкий исходный уровень АТ ( $p<0,001$ ), а также применение и- $\alpha$ -ФНО ( $p=0,024$ ). Авторами высказывается предположение о целесообразности более ранних сроков пневмококковой ревакцинации больных РА по сравнению с общей популяцией (в последнем случае — 5 лет) [38]. Однако, во-первых, эти данные нуждаются в подтверждении в рамках других исследований. Во-вторых, пока неизвестно, в какой степени показатели иммуногенности коррелируют с клинической эффективностью вакцин у больных РЗ в целом и РА в частности. В-третьих, показано, что корреляции между уровнем поствакцинальных АТ и защитой от пневмококковых инфекций значительно варьируют в различных популя-

циях в зависимости от серотипов возбудителя и локализации инфекций [39].

В 2011 г. EULAR опубликовала рекомендации по вакцинации больных с аутовоспалительными ревматическими заболеваниями (АВРЗ), подготовленные с учетом результатов клинических исследований и мнения экспертов. Согласно преамбуле эффективность вакцины трактуется как ее способность генерировать или усиливать протективный иммунный ответ макроорганизма. Однако, по мнению авторов, истинная клиническая эффективность не всегда коррелирует с иммунным ответом *in vitro*. Это следует учитывать при интерпретации данных научной литературы.

Эксперты EULAR настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем пациентам с АВРЗ вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционными заболеваниями дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом [40, 41].

Ряд авторов полагают, что вакцинацию у больных РЗ следует выполнять до назначения ГИБП с целью достижения оптимального постиммунизационного ответа. По мнению экспертов EULAR, вакцинация возможна на фоне лечения как БПВП, так и и- $\alpha$ -ФНО. Однако, как уже указывалось, больные АВРЗ, которые являются кандидатами для терапии РТМ, должны быть вакцинированы до начала лечения. Если такая терапия уже проводится, то вакцинировать больного следует по меньшей мере через 6 мес от начала анти-В-клеточной терапии, но не ранее чем за 4 нед до следующего курса [42–44].

В настоящее время безопасность противогриппозных и пневмококковых вакцин продемонстрирована при некоторых РЗ. В частности, в результате проведенного в Швеции эпидемиологического исследования EIRA не выявлено увеличения числа случаев развития или обострения РА (с включением как позитивных, так и негативных к АТ к циклическому цитруллиновому пептиду форм) на протяжении пятилетнего периода от момента иммунизации наиболее распространенными вакцинами. Авторы настоятельно подчеркивают необходимость довести до сведения работников здравоохранения полученные результаты, с тем чтобы инициировать проведение иммунизации больных РА в соответствии с национальными программами по вакцинации [45].

Рабочая группа экспертов EULAR также предложила перспективный план работ по этой проблеме. В него включены формирование регистров вакцинированных больных АВРЗ (при этом наибольшее внимание уделено эффективности и безопасности иммунизации), выполнение проспективных исследований, цель которых изучение этиологии и частоты инфекций у этих больных, влияние инновационных методик на распространенность инфекций, которые могут быть предупреждены путем вакцинации, и т.д. Представляют несомненный интерес разработка и внедрение в клиническую практику разнообразных схем антибиотикопрофилактики, действие которой будет направлено на дальнейшее снижение заболеваемости и летальности, ассоциированных с инфекцией у больных РЗ.

С учетом изложенного существует настоятельная потребность в проведении подобных исследований в рос-

сийской популяции пациентов. Однако в отечественной литературе до последнего времени имелись единичные подобные работы [46], которые выполнены с привлечением лишь педиатрического контингента больных.

Результаты исследования, выполняемого в НИИР им. В.А. Насоновой, позволяют сделать следующие выводы.

В ходе открытого проспективного сравнительного исследования, включившего 110 испытуемых, проживающих на территории Российской Федерации, которых наблюдали в течение 1 года, показаны достаточная иммуногенность и высокая безопасность 23-валентной ППВ у больных РА. Это свидетельствует о возможности вакцинации пациентов с РА, получающих терапию БПВП, комбинированную терапию и- $\alpha$ -ФНО + БПВП, а также ГКС.

У больных РА выявлена выраженная положительная иммунная реакция на изучаемую вакцину, заключающаяся в статистически значимом нарастании уровней пневмококковых АТ ( $p < 0,05$ ) и коэффициента постиммунизационного ответа — КПО ( $p < 0,05$ ). Доля ответивших на пневмококковую вакцину среди больных РА составила 61%, в контроле — 70%.

Применение МТ, лефлуномида и комбинированной терапии (и- $\alpha$ -ФНО + МТ) статистически значимо не влияет на постиммунизационный ответ у больных РА. Частота ответов на вакцину к годовому сроку наблюдения составила 61, 65 и 70% соответственно.

Терапия ГКС не оказывает негативного влияния на показатели поствакцинального иммунного ответа в течение 12 мес наблюдения. КПО у больных РА, получавших терапию ГКС и без таковой, статистически значимо не различались ( $3,47 \pm 0,78$  и  $2,8 \pm 0,36$  соответственно;  $p > 0,05$ ).

По данным моновариантного анализа, включившего 21 признак, клинически значимыми факторами риска негативного ответа на вакцину у больных РА через 12 мес наблюдения являлись отрицательные результаты на промежуточных этапах контроля через 1 мес (ОШ 5,47 при 95% ДИ от 1,3 до 22,9) и 3 мес (ОШ 4,49 при 95% ДИ от 1,6 до 12,7).

У пациентов с РА отмечено благоприятное течение поствакцинального процесса: в 65% — бессимптомное, в 35% наблюдались общие реакции слабой и средней степени выраженности. При этом типичные поствакцинальные реакции претерпели полное обратное развитие в течение суток без дополнительных мероприятий и не требовали изменения схем лечения РА.

Клинически значимая положительная динамика индекса DAS28 у больных РА (4,32 и 3,31 на первом и четвер-

том визитах соответственно;  $p < 0,001$ ) свидетельствует об отсутствии негативного влияния вакцинации на активность болезни.

Преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе исследования и клинически значимая положительная динамика индекса DAS28 на фоне противоревматической терапии позволяют констатировать безопасность вакцинации пациентов с РА с высокой и умеренной активностью процесса [47].

Таким образом, вопросы СИ при РЗ, сохраняют значение по-прежнему. При этом весьма важной, но крайне мало разработанной и практически не получившей освещение в отечественной литературе представляется проблема Пн, которая лидирует в структуре серьезных СИ у больных РЗ. Исходя из изложенного крайне своевременно и необходимо выполнение на территории РФ единой научной программы, состоящей из серии исследовательских работ, затрагивающих различные стороны данной проблемы, в том числе эффективность и безопасность вакцинации, с последующей подготовкой клинических рекомендаций по ведению этих больных. Данные литературы по указанной проблематике свидетельствуют, что вакцинация представляет собой мощнейший метод предупреждения инфекционных заболеваний, которые являются крайне важной проблемой для пациентов с РЗ. Вакцинация необходима даже для больных, у которых ожидается субоптимальный ответ. «Повышает вакцинация частоту аутоиммунных заболеваний или нет, каково влияние нарастающего числа схем вакцинации, иммунизация в различных возрастных группах, риски совпадающих во времени ассоциаций — это по-прежнему вопросы для обсуждения. В настоящее же время с целью устранения разногласий в медицинском обществе и средствах массовой информации необходимо придерживаться рекомендаций, обеспечивая строгий надзор за их выполнением и сообщая о возможных побочных эффектах» [48]. Несомненно, что в целях отработки более четких показаний к вакцинации, определения временных интервалов для ревакцинации, оценки эффективности и безопасности различных вакцин (в первую очередь против гриппа и пневмококковых), а также изучения влияния на результаты иммунизации различных противоревматических препаратов у больных РЗ необходимы дальнейшие многоцентровые крупные исследования [49].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Ranjan P, Chakrawarty A, Kumari A, Kumar J. Immunization in Patients with Rheumatic Diseases: A Practical Guide for General Practitioners. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(5):OE01-4. doi:10.7860/JCDR/2015/14147.5972
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1157-1160.
- Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):308-312.
- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(5):617-621.
- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, Chan KA. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(3):387-393.
- Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(12):1177-1181. doi:10.1136/jech-2011-200168

7. Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
8. Пневмо-23. Инструкция по применению, противопоказания и состав. Режим доступа: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_249.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_249.htm)
9. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287-2293.
10. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, Piirainen H, Paimela L. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(4):273-276.
11. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Haga M, Kleinheksel SM, Cathey MA. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):481-494.
12. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):198-205. doi:10.1136/ard.2010.148700
13. Lantermier F, Henegar C, Mouthon L, Blanche P, Guillevin L, Launay O. 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
14. 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.
15. Dougados M<sup>1</sup>, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. 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
16. Медуницын Н.В. *Вакцинология*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Трида-Х; 2004.
17. Kuroda Y, Nacionales DC, Akaogi J, Reeves WH, Satoh M. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(5):325-337.
18. Bach JF. Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2001;16(3):347-353.
19. Levitsky LL. Childhood immunizations and chronic illness. *N Engl J Med.* 2004;350(14):1380-1382.
20. Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Schur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):735-740.
21. Herron A, Dettliff G, Hixon B, Brandwin L, Orbals D, Hornick R, Hahn B. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA.* 1979;242(1):53-56.
22. Louie JS, Nies KM, Shoji KT, Fraback RC, Abrass C, Border W, Cherry JD, Imagawa D. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):790-792.
23. Ristow SC, Douglas RG Jr, Condemni JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of internal medicine.* 1978;88(6):786-789.
24. Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, Klassen LW, Decker JL, Dolin R. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):729-734.
25. Croft SM, Schiffman G, Snyder E, Herrmann K, James K, Jarrett MP. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1984;11(2):141-146.
26. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, Hoyt A, Lima J, Goodman D, Lieberman M, Enzenauer RJ. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum.* 1998;41(10):1828-1834.
27. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? *The Journal of rheumatology.* 2006;33(8):1469-1471.
28. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007;34(2):272-279.
29. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. 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.
30. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1362-1366. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202658
31. Bingham CO 3d, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, Trzaskoma B, Martin F, Agarwal S, Kelman A. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):64-74. doi:10.1002/art.25034
32. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1016-1026. doi:10.1002/acr.22246
33. Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. 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
34. Schiff M. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the arrive trial. *Annals of the rheumatic diseases.* 2007;66(Suppl.II):437.
35. Pham T. Abatacept therapy and safety management Joint, bone, spine: revue du rhumatisme. 2009;76(Suppl.1):3-84.
36. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, Gomez-Reino J, Soma K, Mebus C, Wilkinson B, Hodge J, Fan H, Wang T, Bingham CO 3rd. 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
37. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R1. doi:10.1186/ar4127

38. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clinical and vaccine immunology*. 2010;17(7):1055-1065.
39. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(4):419-424. doi:10.1097/BOR.0b013e328329ec6e
40. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, Emery P, Geborek P, Ioannidis JP, Jayne DR, Kallenberg CG, Müller-Ladner U, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Valesini G, Wulffraat NM, Bijl M. 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
41. Binyamin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(3):341-342.
42. McMahan ZH, Bingham CO 3rd. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):506. doi:10.1186/s13075-014-0506-0
43. Salemi S, D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol*. 2010;29(3):270-314. doi:10.3109/08830185.2010.483028
44. Bengtsson C, Kapetanovic MC, Källberg H, Sverdrup B, Nordmark B, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA Study Group. 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
45. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. М.: МДВ; 2009.
46. Наумцева М.С. Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016.
47. Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, Israeli E, Gatto M, Shoenfeld Y. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev*. 2012;11(8):572-576. doi:10.1016/j.autrev.2011.10.015
48. Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(8):1446-1454.
49. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis *Current rheumatology reports*. 2014;16(8):431.

Поступила 22.12.16