

Современные подходы к вакцинации больных с ревматическими заболеваниями

Б.С. Белов✉, Г.М. Тарасова, Н.В. Муравьева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

За последнее время в ревматологии существенно увеличилась значимость коморбидных инфекций, оказывающих существенное влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). В связи с этим все большее значение в профилактике инфекций у этих больных уделяется вакцинации. В настоящем обзоре представлен обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с ИВРЗ, подготовленный экспертами Европейской антиревматической лиги. Отмечается низкий (субоптимальный) охват вакцинацией указанных пациентов отчасти по причине низкой частоты направления со стороны врачей. Подчеркивается роль ревматологического консилиума в решении проблем, связанных с иммунизацией больных с ИВРЗ, а также важность совместного принятия решений с учетом потребностей и предпочтения пациентов. Рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против гриппа, пневмококковой инфекции, гепатита В, герпеса и папилломы человека у ревматологических больных.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, инфекции, грипп, пневмония, вирус папилломы человека, вакцинация, рекомендации

Для цитирования: Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В. Современные подходы к вакцинации больных с ревматическими заболеваниями. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 622–627. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200794

REVIEW

Modern approaches to immunization of patients of rheumatologic profile

Boris S. Belov✉, Galina M. Tarasova, Natalia V. Muravyeva

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Recently, the importance of comorbid infections in rheumatology has increased significantly, which have a significant impact on morbidity and mortality, especially in immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD). In this regard, vaccination is becoming increasingly important in the prevention of infections in these patients. This review presents an updated version of the recommendations for vaccination of adult patients with IIRD, prepared by experts of the European Union League against Rheumatism (EULAR). There is a low (suboptimal) vaccination coverage of these patients, partly due to the low frequency of referral by doctors. The role of the rheumatology team in solving the problems associated with immunization of patients with IIRD is emphasized, as well as the importance of joint decision-making taking into account the needs and preferences of patients. The issues concerning the use of vaccines against influenza, pneumococcal infection, hepatitis B, herpes and human papilloma in rheumatologic patients are considered.

Keywords: immuno-inflammatory rheumatic diseases, infections, influenza, pneumonia, human papilloma virus, vaccination, guidelines

For citation: Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Modern approaches to immunization of patients of rheumatologic profile. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (5): 622–627. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200794

В современном мире проблема инфекционных заболеваний сохраняет свою значимость как в общемедицинском, так и социальном аспектах. Это обусловлено динамикой естественных и антропогенно детерминированных природных процессов, изменяющейся нозологической структурой инфекционных болезней, интенсификацией международных связей и туристических потоков и т.д. Инфекция по-прежнему остается одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем развития экономики.

Проблема инфекционных осложнений в ревматологии в последние годы приобретает все большую актуальность. Наряду с нарушениями иммунитета, обусловленными фоновой ревматической патологией, в этом значимую роль играет иммуносупрессивная терапия, особенно у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). В связи с изложенным все большее значение в профилактике инфекций при ИВРЗ приобретает вакцинация.

Иммунизация является одним из наиболее важных достижений медицины XX в. В то же время, несмотря на имеющиеся рекомендации международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему рассматривают ИВРЗ как противопоказание для вакцинации, в первую очередь из-за боязни обострения фоновой патологии. Не следует сбрасывать со счетов и общественное антипрививочное движение, особенно в развитых странах.

В 2019 г. увидел свет обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с ИВРЗ, который подготовлен экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) [1]. В этом документе сформулировано 6 основополагающих принципов (табл. 1) и 9 рекомендаций (табл. 2) по различным вопросам вакцинации при ИВРЗ. По мнению авторов, охват вакцинацией указанных пациентов является недостаточным («субоптимальным») отчасти по

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Белов Борис Сергеевич** – зав. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии. Тел.: +7(495)109-29-10; e-mail: belovbor@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7091-2054

Тарасова Галина Михайловна – ст. науч. сотр. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии. ORCID: 0000-0001-9933-5350

Муравьева Наталья Валерьевна – науч. сотр. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии. ORCID: 0000-0003-4327-6720

✉ **Boris S. Belov.** E-mail: belovbor@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7091-2054

Galina M. Tarasova. ORCID: 0000-0001-9933-5350

Natalia V. Muravyeva. ORCID: 0000-0003-4327-6720

причине низкой частоты направления со стороны врачей. Так, в исследовании, выполненном в канадской провинции Квебек, частота охвата вакцинацией против гриппа среди больных ревматоидным артритом (РА) составила 48,5%, системными ИВРЗ – 42%, спондилоартропатиями – 31,9%; против пневмококковой инфекции – 42, 37,8 и 29,7%; против опоясывающего герпеса (*Herpes zoster* – HZ) – 5,6, 28,6 и 255 соответственно. Врачебная рекомендация являлась наиболее мощным независимым фактором, влияющим на охват вакцинацией против указанных инфекций (относительный риск 8,56, 314 (!) и 12,8 соответственно, $p < 0,001$ во всех случаях) [2].

К сожалению, определенный врачебный негативизм в отношении вакцинации больных с ИВРЗ – явление по-прежнему достаточно распространенное. С целью его преодоления, а также повышения охвата больных вакцинацией эксперты EULAR рекомендуют решать все вопросы, связанные с иммунизацией, в рамках ревматологического консилиума (*rheumatology team*), состоящего из специалистов, обладающих обширными знаниями и опытом, охватывающим все аспекты ИВРЗ, включая соответствующие методы лечения, применимые к данному больному. Функции консилиума также включают контроль ведения больных с ИВРЗ, поддержание связи с врачами первичного звена и (при необходимости) координацию междисциплинарных вопросов. При этом оценка вакцинального статуса должна быть включена в стандарты курации больных с ИВРЗ.

Несомненно, важным представляется принцип совместного решения вопросов относительно вакцинации, учитывая проблемы, потребности и предпочтения пациентов. Чтобы больные убедились в том, что вакцинация необходима, они должны получать полную, проверенную, однозначную, информацию от ревматологического консилиума о риске инфекций, показаниях к вакцинации, о соотношении риск/польза конкретной вакцины, а также рекомендации по соблюдению соответствующего графика вакцинации. Считается, что, принимая решение, больной двигается по направлению от информированности к осознанию необходимости иммунизации («...мудрый больной – союзник врача»). Как показали результаты опроса большой группы больных РА, осуществлению программы вакцинации также способствует тесная связь между ревматологическим консилиумом и врачами первичного звена [3].

Принцип предпочтительного проведения вакцинации в неактивную фазу фонового ИВРЗ представляется весьма diskutabelным. С одной стороны, существуют теоретические риски обострения болезни после иммунизации у нестабильных больных с ИВРЗ. С другой – имеются данные о достаточной безопасности и иммуногенности вакцинации у пациентов с активным заболеванием. В исследовании A. Ribeiro и соавт. [4], включавшем 340 больных РА, не выявлено взаимосвязи активности болезни с иммунным ответом на моновалентную вакцину против гриппа H1N1. Работы, выполняемые в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», также свидетельствуют о безопасности вакцинации у больных в активной стадии ИВРЗ. В частности, преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе одного из исследований, а также значимая положительная динамика индекса DAS28 на протяжении годового периода наблюдения позволяют вести речь о безопасности вакцинации 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ-23), выполненной не только в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), но и на фоне активного воспалительного процесса [5]. В другом исследовании показано, что иммуногенность ППВ-23 не зависела от степени активности

системной красной волчанки (СКВ). Развития значимых неблагоприятных реакций при вакцинации больных с высокой и средней активностью СКВ не отмечено. Данный факт снимает какие-либо ограничения в вакцинации при необходимости таковой у пациентов с высокой активностью болезни, например перед началом планируемой терапии анти-В-клеточными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [6]. Следует отметить, что эксперты EULAR также не исключают возможность вакцинации у больных с активной стадией болезни, но при этом решение должно приниматься с учетом особенностей каждого конкретного случая.

В настоящее время проблема влияния различных лекарственных средств, в первую очередь базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП, на результаты применения разных вакцин активно разрабатывается, обсуждается в печати и на международных форумах по ревматологии. В идеале было бы желательно вакцинировать больных с ИВРЗ до начала терапии БПВП и ГИБП. Однако в реальной клинической практике это условие в абсолютном большинстве случаев не соблюдается по ряду причин (трудности подбора терапии на начальном этапе, плохая переносимость препаратов, упомянутое негативное отношение врачей к вакцинации и др.). Более того, выполнение указанного условия ни в коей мере не должно препятствовать раннему назначению иммуносупрессивной терапии в клинически тяжелых случаях. Многочисленные публикации свидетельствуют о вариабельном влиянии БПВП и ГИБП на поствакцинальный ответ, однако у большинства больных удается добиться удовлетворительного результата. Вакцинация должна быть назначена до начала лечения анти-В-клеточными препаратами, так как последние обладают выраженным ингибирующим влиянием на концентрацию постиммунизационных антител. Если такая терапия уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 мес после очередного введения анти-В-клеточного препарата, но не менее чем за 4 нед до следующей инфузии. При невозможности соблюдения этих условий назначение вакцинации не возбраняется на фоне анти-В-клеточной терапии, однако в данном случае следует принимать во внимание возможный субоптимальный (недостаточный) уровень постиммунизационного ответа.

По данным крупных когортных исследований, пациенты с ИВРЗ болеют гриппом значительно чаще по сравнению с популяцией. Результаты исследования, выполненного в США, свидетельствуют о 10–40% приросте частоты гриппа среди больных РА над популяционными данными. Параллельно отмечено увеличение встречаемости ассоциированных с гриппом осложнений (пневмония, инсульт, инфаркт миокарда) в 2,75 раза [7]. Голландские авторы констатировали двукратное нарастание заболеваемости гриппом среди больных РА при сопоставлении со средними показателями по стране. При этом вероятность развития гриппа среди больных РА, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), повышалась в 2,4 раза [8]. В итальянской когорте пациентов с воспалительными заболеваниями суставов (РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит – АС, спондилоартропатия), по поводу которых проводилось лечение ГИБП, заболеваемость гриппом превышала популяционную в 1,75 раза [9].

В настоящее время накоплен большой опыт применения вакцин против гриппа у больных с различными ИВРЗ, в том числе получающих терапию БПВП и ГИБП. Так, иммунизация 3-валентной вакциной против сезонного гриппа у больных с ИВРЗ привела к снижению частоты

данной инфекции и ее бактериальных осложнений, госпитализации и летальных исходов [10, 11]. Показана достаточная иммуногенность данной вакцины у больных с ИВРЗ при лечении противовоспалительными препаратами всех классов, исключая ритуксимаб [12]. Анализ крупнейшей базы данных Министерства здравоохранения Великобритании (Clinical Practice Research Datalink) не выявил взаимосвязи между иммунизацией инактивированной гриппозной вакциной и обращаемостью к врачам первичного звена по поводу обострения РА, появления лихорадочного синдрома или развития васкулита. По мнению авторов, эти данные служат убедительным подтверждением безопасности вакцинации против гриппа у больных с ИВРЗ [13].

В исследовании, выполненном в ФБГНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», включавшем 126 испытуемых лиц (РА – 52, АС – 34, контроль – 40), продемонстрирована полная клиническая эффективность 3-валентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа и положительная иммунная реакция на нее. Доля «ответчиков» на вакцину среди больных составила 70%, в контроле – 75%. Проводимая терапия иФНО- α и метотрексатом (МТ) не оказывала значимого влияния на поствакцинальный ответ. У большинства (77,4%) обследованных отмечено бессимптомное течение поствакцинального периода. Локальные реакции и общие реакции слабой степени выраженности наблюдали в 15 и 7,6% соответственно. Это типичные поствакцинальные реакции, которые претерпели обратное развитие в течение суток без дополнительных корригирующих мероприятий. За весь период наблюдения обострения РА или АС либо развития новых клинически значимых аутоиммунных феноменов не отмечали ни в одном случае [14].

Пневмонии занимают лидирующее положение в структуре инфекционных осложнений у больных с ИВРЗ (22–67%). По данным американских авторов, РА и СКВ идентифицированы как состояния риска пневмонии, а также иных инвазивных пневмококковых инфекций [15]. Летальность от пневмонии при ИВРЗ в целом составляет 11–22%, СКВ – 23–27%, РА – 8–22%, системной склеродермии – 12% [16–19].

По данным S. Coulson и соавт. [20], у больных РА, получавших МТ и не вакцинированных от пневмококковой инфекции, риск развития пневмонии в 9,7 раза превышал таковой у вакцинированных. Во многих исследованиях показаны достаточная иммуногенность и безопасность вакцинации от пневмококка у больных РА, СКВ и другими ИВРЗ [21–23]. В нашей работе, включавшей 34 больных СКВ, через 1 год после назначения ППВ-23 значимое нарастание концентрации пневмококковых антител (более чем в 2 раза) сохранялось у 22 (64,7%) пациентов. Среди 11 больных, получавших терапию анти-В-клеточными препаратами, доля «ответчиков» на вакцину ниже, чем у других пациентов (36,4 и 78,3% соответственно, $p=0,04$) [24].

Как указывается в рекомендациях Американского комитета по практике иммунизации [25] и Федеральных клинических рекомендациях РФ [26], вакцинация взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, должна быть начата с 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13), после которой не менее чем через 8 нед может быть введена ППВ-23, вторая доза ППВ-23 – через 5 лет. В то же время целесообразность такого подхода не подтверждена в клинических исследованиях и нуждается в дальнейшем изучении. В первую очередь необходимо уточнить вопрос об иммуногенности пневмококковых конъюгированных вакцин у больных с ИВРЗ на фоне проводимой терапии. Имеющиеся данные литературы позволяют констатировать следующее.

Назначение 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-7) у больных РА не приводит

к сохранению необходимого поствакцинального ответа через 1,5 года после иммунизации [27].

МТ – препарат выбора для больных РА, значимо снижает уровень гуморального ответа на ПКВ-7 и ПКВ-13 у этих пациентов [28].

Ингибиторы ФНО- α – препараты выбора из группы ГИБП для больных РА и АС, подавляют индукцию Т-зависимого иммунного ответа, что ведет к блокаде профилактического эффекта всех конъюгированных вакцин, в том числе ПКВ-7 и ПКВ-13. Т-независимый гуморальный ответ (в том числе на ППВ-23) блокируется значительно в меньшей степени [29].

Применение ПКВ-13 и ППВ-23 у больных СКВ является безопасным, однако оно не ведет к повышению иммуногенности по сравнению с таковой после назначения ППВ-23 в отдельности [30].

Наряду с указанным остается нерешенным вопрос о длительности поддержания протективного эффекта пневмококковых вакцин и, следовательно, сроков ревакцинации у больных с ИВРЗ. По данным израильских исследователей, ревакцинация ППВ-23, возможно, требуется не всем ревматологическим пациентам, так как в отдельных случаях ответ на вакцину сохранялся более 10 лет [31]. В ходе выполненного в ФБГНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» 5-летнего проспективного наблюдения отмечена достаточная и длительная иммуногенность ППВ-23 у больных РА. Значимое повышение поствакцинального ответа сохранялось на протяжении указанного периода у 78% больных. Клиническая эффективность вакцинации (94,4%) расценена как высокая. Обострений РА, ассоциированных с вакцинацией, а также новых аутоиммунных феноменов не выявлено [32].

По мнению экспертов EULAR, вакцинацию против пневмококковой инфекции следует настоятельно рекомендовать для большинства больных с ИВРЗ. В то же время, как подчеркивают авторы, «...нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определенной пневмококковой вакцины на основе имеющихся данных об эффективности, иммуногенности и безопасности. Определенную роль в принятии решения о выборе вакцины может играть ее стоимость» [1].

Вакцинация против вирусного гепатита В (ВГВ) рекомендуется только серонегативным по ВГВ больным с ИВРЗ из групп риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, инфицированные домочадцы или сексуальные партнеры, наркомания с зависимостью от внутривенного введения наркотиков, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с ВГВ-инфекцией (инфицированные иглы, укушенные раны и т.д.) назначают бустерную вакцинацию или пассивную иммунизацию.

В целом мировой клинический опыт, накопленный в течение последних 5 лет, позволяет констатировать достаточную эффективность и безопасность инактивированных (убитых) вакцин у больных с различными ИВРЗ, в том числе получающих активную иммуносупрессивную терапию за исключением анти-В-клеточных препаратов.

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос назначения живых аттенуированных вакцин больным с ИВРЗ. Поскольку указанные вакцины содержат живые микроорганизмы, теоретически существует вероятность развития инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. По данным большинства международных и национальных рекомендаций, такие вакцины следует назначать за 4 нед до начала иммуносупрессивной терапии или у больных с низкой степенью иммуносупрессии. В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней

(IDSA) низкую степень иммуносупрессии имеют пациенты, получающие следующие терапевтические схемы: глюкокортикоиды (ГК) в дозах <20 мг/сут или <2 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон в течение <2 нед, МТ<0,4 мг/кг в неделю, азатиоприн <3,0 мг/кг в сутки, 6-меркаптопурин <1,5 мг/кг в сутки [33]. С ревматологических позиций к этой же группе относят пациентов, не получающих таргетные БПВП (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб) и ГИБП.

В отношении вакцин против кори, паротита и краснухи (measles, mumps and rubella – MMR), а также HZ, вероятно, могут быть сделаны исключения. Так, учитывая имеющиеся данные, эксперты EULAR полагают, что бустерная вакцинация против кори (в отличие от первичной иммунизации) может быть рассмотрена у больных с ИВРЗ с низким уровнем иммуносупрессии при риске заражения данной инфекцией (например, при путешествиях). Кроме того, принимая во внимание результаты двух крупных исследований по эффективности и безопасности иммунизации более 450 тыс. больных с ИВРЗ (в том числе 633 случая терапии ГИБП – преимущественно иФНО- α) [34, 35], применение живой вакцины против HZ-инфекции может рассматриваться для этих пациентов.

Важно отметить, что в настоящее время создана рекомбинантная субъединичная вакцина против HZ-инфекции (Shingrix). В соответствии с данными выполненного американскими авторами систематического обзора, включавшего 41 исследование, назначение указанной вакцины показано всем больным псориазом/псориазическим артритом старше 50 лет и больным моложе 50 лет, получающим тофацитиниб, системные ГК или комбинированную (ГИБП+БПВП) терапию. Применение этой вакцины оптимально до начала активной системной терапии, но возможно и на фоне продолжающегося лечения БПВП и ГИБП. Для пациентов моложе 50 лет, получающих иную иммуносупрессивную терапию, иммунизация данной вакциной обсуждается в каждом конкретном случае с индивидуальной оценкой риска [36]. Необходимо заметить, что данная вакцина лицензирована Европейским медицинским агентством в марте 2018 г. и после проведения клинических исследований, вероятно, заменит живую вакцину у больных с другими ИВРЗ.

Таблица 1. основополагающие принципы вакцинации взрослых больных с ИВРЗ [1]

Table 1. Basic principles for vaccination in adult patients with IIR [1]

1. Вакцинальный статус и показания к дальнейшей вакцинации больных с ИВРЗ 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 ИВРЗ 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 ИВРЗ назначаются с осторожностью

Таблица 2. Рекомендации по вакцинации взрослых больных с ИВРЗ [1]

Table 2. Recommendations for vaccination in adult patients with IIR [1]

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

Примечание. ДМ/ПМ – дерматомиозит/полимиозит.

Больным с ИВРЗ вакцинация против желтой лихорадки в целом не показана из-за возможности индукции активной инфекции. Однако в ситуациях риска (необходимость поездки в эндемичный регион или проживание в нем) этим пациентам перед вакцинацией необходимо прервать терапию иммуносупрессивными средствами на определенный срок с учетом фармакокинетики препарата. В зависимости от схемы терапии у больных с ИВРЗ между отменой препарата и вакцинацией против желтой лихорадки рекомендуется соблюдать следующие минимальные интервалы:

1) гидроксихлорохин, сульфасалазин, ацитретин, МТ≤20 мг/нед, лефлуномид 20 мг/день (поскольку риск иммунизации больных, получающих лефлуномид, не изучен, перед вакцинацией рекомендуется проведение процедуры «отмывки»: холестирамин 8 г 3 раза в день или активированный уголь 50 г 4 раза в день в течение 11 дней) – без интервала;

2) преднизолон >20 мг/сут или пульс-терапия метилпреднизолоном или МТ>20 мг/нед – 1 мес;

3) тофацитиниб – 2 мес;

4) азатиоприн, микофенолата мофетил или микофенолат натрия, циклоспорин, такролимус, циклофосфамид – 3 мес;

5) антицитокиновые препараты и ингибитор костимуляции – 4–5 периодов полувыведения;

6) анти-В-клеточные препараты – 6–12 мес [37].

По данным бразильских исследователей, у пациенток с СКВ распространенность инфекций, вызываемых вирусом папилломы человека (ВПЧ), практически в 3 раза превышала таковую в контрольной группе (20,2 и 7,3% соответственно, $p=0,0001$). Отмечены значимые взаимосвязи показателей инфицированности с терапией иммуносупрессивными препаратами [38]. В рамках исследования «случай–контроль» показана достаточная иммуногенность и безопасность квадριвалентной ВПЧ-вакцины у больных СКВ. За период наблюдения частота обострений в вакцинированной и невакцинированной группах пациенток не различалась ($p=0,81$) [39].

В рекомендациях EULAR подчеркивается, что у иммунокомпетентных родственников, проживающих с больными с ИВРЗ, может быть выполнена иммунизация инактивированными и живыми вакцинами в соответствии с национальными рекомендациями (исключая пероральную вакцину против полиомиелита). Пациентам с высокой степенью иммуносупрессии не следует контактировать с новорожденными, вакцинированными против ротавирусной инфекции, как минимум в течение 4 мес. Эти же больные должны избегать контактов с лицами, у которых имеются поражения кожи, развившиеся после HZ-вакцинации.

Принципиально новой и достаточно важной с практической точки зрения является рекомендация EULAR относительно вакцинации новорожденных, матери которых

получали иммуносупрессивную терапию во время беременности. Известно, что иФНО- α , исключая цертолизумаб пэгол, могут проникать через плацентарный барьер и циркулировать в крови новорожденных вплоть до 6 мес [40–42]. Поэтому у детей, рожденных от матерей, которые получали иФНО- α во 2-й половине беременности, следует избегать назначения живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 мес жизни [43–45]. Если женщина получала указанные препараты в срок до 22 нед беременности, вакцинацию новорожденных осуществляют по стандартным протоколам, включая применение живых вакцин [46].

Таким образом, на сегодняшний день вакцинация представляет собой мощнейший метод предупреждения инфекционных заболеваний, которые являются крайне важной проблемой для пациентов с ИВРЗ. По сути, вакцинация – это надежный «союзник» ревматолога в курации таких больных. Она необходима даже для пациентов, у которых ожидается субоптимальный ответ. Экспертами EULAR подчеркивается, что в эпоху персонализированной медицины требуются дальнейшие исследования, имеющие целью оптимизировать оценку индивидуального риска инфекции у больных с ИВРЗ. Результаты этих исследований в ближайшем будущем дадут возможность проводить вакцинопрофилактику у каждого конкретного больного с ИВРЗ с максимальной пользой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит
БВП – базисные противовоспалительные препараты
ВГВ – вирусный гепатит В
ВПЧ – вирус папилломы человека
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли α

МТ – метотрексат
ПКВ-7 – 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
ПКВ-13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
ППВ-23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина
РА – ревматоидный артрит
СКВ – системная красная волчанка
EULAR – Европейская антиревматическая лига
HZ (Herpes zoster) – опоясывающий герпес

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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*. 2020;79(1):39-52. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215882
- Qendro T, de la Torre ML, Panopalis P, et al. Suboptimal Immunization Coverage among Canadian Rheumatology Patients in Routine Clinical Care. *J Rheumatol*. 2020;47(5):770-7. DOI:10.3899/jrheum.181376
- Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, et al. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:322. DOI:10.1186/s12891-016-1187-4
- Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2144-7. DOI:10.1136/ard.2011.152983
- Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.И., и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):674-80 [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a two-year follow-up study. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):674-80 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-674-680
- Тарасова Г.М., Белов Б.С., Буханова Д.В., и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):433-8 [Tarasova GM, Belov BS, Bukhanova DV, et al. Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):433-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-433-438
- Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:158. DOI:10.1186/1471-2474-13-158
- 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
- Bello SL, Serafino L, Bonali C, et al. Incidence of influenza-like illness into 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
- 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
- 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
- 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

13. Nakafero G, Grainge MJ, Myles PR, et al. Association between inactivated influenza vaccine and primary care consultations for autoimmune rheumatic disease flares: a self-controlled case series study using data from the Clinical Practice Research Datalink. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1122-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215086
14. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, et al. Assessment of efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent split-virus influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6 Suppl. 2):A676. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.3663
15. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024. DOI:10.1093/ofid/ofu024
16. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):481-94.
17. 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.
18. Nossent J, Cices N, Kiss E, 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
19. 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
20. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1289-91. DOI:10.1136/ard.2010.144451
21. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818-22. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204427
22. Rezende RP, Ribeiro FM, Albuquerque EM, et al. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus*. 2016;25:1254-9. DOI:10.1177/0961203316636472
23. Winthrop KL, Bingham CO 3rd, Komocsar WJ, et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):102. DOI:10.1186/s13075-019-1883-1
24. Tarasova G, Belov B, Bukhanova D, et al. Use of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: the relationship of immunogenicity with therapy. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6 Suppl. 2):A785. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.3646
25. 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
26. 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 [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal Infections in Adults. *Russian Pulmonology*. 2019;29(1):19-34 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
27. Kapetanovic CM, 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
28. Kapetanovic CM, 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):903-8. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.12.068
29. Salinas GF, 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
30. Grabar S, Groh M, Bahuaud M, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine*. 2017;35(37):4877-85. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.07.094
31. Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2007;6(5):312-4.
32. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results from 5-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6 Suppl. 2):A336. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.3173
33. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-18. DOI:10.1093/cid/cit816
34. 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;308:43-9. DOI:10.1001/jama.2012.7304
35. Yun H, Xie F, Baddley JW, et al. Longterm Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine among Patients with Autoimmune and Inflammatory Diseases. *J Rheumatol*. 2017;44(7):1083-7. DOI:10.3899/jrheum.160685
36. Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):102-10.
37. Pileggi GS, Da Mota LMH, Kakehasi AM, et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):17. DOI:10.1186/s42358-019-0056-x
38. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010;19(13):1485-91. DOI:10.1177/0961203310372952
39. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. 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
40. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151:110-9. DOI:10.1053/j.gastro.2016.04.002
41. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228-33. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212196
42. Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):341-3. DOI:10.1016/j.jbspin.2015.07.004
43. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286-92. DOI:10.1016/j.cgh.2012.11.011
44. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1053-8. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04617.x
45. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology*. 2010;49:2225-7. DOI:10.1093/rheumatology/keq185
46. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208840



Статья поступила в редакцию /

The article received: 17.01.2020

OMNIDOCOR.RU