

Иммуногенность, эффективность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных воспалительными заболеваниями суставов, получающих современную противоревматическую терапию

*М. М. БАРАНОВА¹, Н. В. МУРАВЬЕВА¹, Б. С. БЕЛОВ¹,
М. Е. ДИАТРОПТОВ¹, Д. В. БУХАНОВА²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

² АО Р-ФАРМ, Москва, Россия

Резюме

Имеющиеся в настоящее время данные крупных когортных исследований свидетельствуют о значимом нарастании заболеваемости гриппом среди больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) по сравнению с популяцией, что обуславливает важность проведения профилактических мероприятий, в том числе вакцинации, у этих пациентов. Однако данные по иммуногенности, эффективности и безопасности гриппозных вакцин у больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА), получающих современную противоревматическую терапию, ограничены. Цель исследования — изучить иммуногенность, эффективность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных воспалительными заболеваниями суставов (ВЗС): РА, АС и ПсА, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. **Материал и методы.** В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 74 пациента с РА, 62 — АС, 14 — ПсА (из них женщин — 86, мужчин — 64) и 97 человек контрольной группы (КГ) без ИВРЗ. Набор пациентов осуществляли на протяжении шести эпидемических сезонов: 2016–2017, 2017–2018, 2018–2019, 2020–2021, 2021–2022, 2022–2023 гг. Большинство пациентов (78,7%) на момент включения в исследование получали иммуносупрессивную терапию. Трёхвалентную инактивированную гриппозную сплит-вакцину вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) внутримышечно на фоне проводимой противоревматической терапии независимо от активности основного ИВРЗ. Уровень антител (АТ) класса G к геммагглюнину (ГА) вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В определяли в единицах оптической плотности (ед. ОП) с помощью иммуноферментных тест-систем (ООО «ППДП» г. Санкт-Петербург) исходно, через 1–3 мес. после вакцинации и через 6 мес. после вакцинации. Также оценивали клиническую эффективность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины, в т. ч. влияние на течение РА, АС и ПсА по динамике индексов активности заболеваний. **Результаты.** После вакцинации отмечено значимое повышение уровня АТ у больных РА, АС и ПсА. К визиту III (6 мес. после вакцинации) отмечалось некоторое снижение иммунного ответа, однако уровень АТ оставался достоверно выше исходного для всех штаммов вируса гриппа, за исключением гриппа В в группе больных РА. За время наблюдения эпизоды гриппа или гриппоподобного заболевания (ГПЗ) отсутствовали у 98,6% пациентов, завершивших исследование. Негативного влияния вакцинации на активность основного ИВРЗ не отмечено. Частота поствакцинальных реакций (ПВР) у больных и в КГ была сопоставима. **Выводы.** Полученные результаты исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности, клинической эффективности и безопасности трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных РА, АС и ПсА.

Ключевые слова: грипп; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; псориатический артрит; вакцинация; эффективность; иммуногенность; безопасность

Для цитирования: Баранова М. М., Муравьева Н. В., Белов Б. С., Диатроптов М. Е., Буханова Д. В. Иммуногенность, эффективность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных воспалительными заболеваниями суставов, получающих современную противоревматическую терапию. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (3–4): 95–101. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-3-4-95-101>. EDN: MDMDTR.

Immunogenicity, Effectiveness, and Safety of Trivalent Inactivated Influenza Split Vaccine in Patients with Inflammatory Joint Diseases Receiving Modern Antirheumatic Therapy

*MARINA M. BARANOVA¹, NATALIA V. MURAVYEVA¹, BORIS S. BELOV¹,
MIKHAIL E. DIATROPTOV¹, DARIA V. BUKHANOVA²

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: baranovamarina103@gmail.com



*Correspondence to:
E-mail: baranovamarina103@gmail.com



EDN: MDMDTR

Abstract

According to the currently available data from large cohort studies, patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRDs) are at increased risk of infectious complications, including influenza, compared to the general population. Vaccinations are a critical component of their care. However, data on the immunogenicity, efficacy, and safety of influenza vaccines in patients with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), and psoriatic arthritis (PsA) receiving modern anti-rheumatic drugs are limited. *The aim of the study* was to investigate the immunogenicity, efficacy, and safety of the trivalent inactivated influenza split vaccine in patients with RA, AS and PsA, observed at the V. A. Nasonova Research Institute. *Materials and methods.* The open prospective comparative study included 247 patients: 74 patients with RA, 62 patients with AS, 14 patients with PsA, as well as 97 people without IIRDs who comprised the control group (CG). The patients were selected over six epidemic seasons: 2016–2017, 2017–2018, 2018–2019, 2020–2021, 2021–2022, and 2022–2023. The majority of patients (78,7%) received immunosuppressive therapy at the time of inclusion in the study. The trivalent inactivated influenza split vaccine was administered in an amount of 1 dose (0,5 ml) intramuscularly against the background of anti-rheumatic therapy, regardless of the activity of the main IIRD. The level of class G antibodies to hemagglutinin (HA) of influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses was determined in optical density units (OD units) using an enzyme-linked immunosorbent assay (PPDP LLC, St. Petersburg) before vaccination, 1–3 and 6 months after vaccination. The clinical efficacy and safety of the trivalent inactivated influenza split vaccine were also evaluated, including the effect on the course of RA, AS, and PsA according to the dynamics of disease activity indices. *Results.* After vaccination, a significant increase in the level of antibodies was observed in patients with RA, AS, and PsA. At the second visit after vaccination the level of antibodies, determined in units of optical density, to HA of influenza A (H1N1), A (H3N2) and B was significantly higher compared to baseline values. By the third visit (6 months after vaccination), there was a slight decrease in the immune response, but the level of antibodies remained significantly higher than the initial level for all strains of influenza virus, with the exception of influenza B in the group of patients with RA. During follow-up, influenza or influenza-like illness was absent in 98,6% of patients who completed the study. No negative effect of vaccination on the activity of the underlying IIRD was noted. The frequency of post-vaccination reactions in patients with IIRDs and in the CG was comparable. *Conclusions.* The results obtained in the study indicate sufficient immunogenicity, clinical efficacy, and safety of the trivalent inactivated influenza split vaccine in patients with RA, AS, and PsA.

Keywords: influenza; rheumatoid arthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; vaccination; efficacy; immunogenicity; safety

For citation: Baranova M. M., Muravyeva N. V., Belov B. S., Diatropov M. E., Bukhanova D. V. Immunogenicity, effectiveness, and safety of trivalent inactivated influenza split vaccine in patients with inflammatory joint diseases receiving modern anti-rheumatic therapy. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (3–4): 95–101. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-3-4-95-101>. EDN: MDMDTR.

Введение

Хорошо известно, что пациенты с ИВРЗ подвержены развитию инфекций разнообразной природы и локализации, а также ассоциированных с ними осложнений. Грипп не является исключением. В частности, в ретроспективном исследовании W. A. Blumentals и соавт. [1] заболеваемость гриппом среди больных РА превышала таковую в популяции в 1,57 раз и составила 409,3 случая против 306,1 на 100 000 пациенто-лет. В другом исследовании, частота ГПЗ в рамках одного эпидемического сезона среди пациентов с ВЗС ($n=159$), получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), составила 17% против 9,7% в широкой выборке итальянской популяции [2]. В более позднем исследовании с включением сходной когорты пациентов риск летального исхода при гриппе был в 2,63 раза выше аналогичного популяционного показателя [3]. Сезонная вакцинация является наиболее эффективным методом профилактики гриппа [4], в том числе у больных ИВРЗ [5, 6]. Однако постоянно обновляющиеся схемы лечения ИВРЗ, а также разработка и внедрение новых, в том числе высокодозных вакцин, требуют постоянной актуализации данных по иммуногенности, эффективности и без-

опасности гриппозных вакцин у больных ИВРЗ, в том числе ВЗС. Изучению вышеизложенных вопросов было посвящено настоящее исследование.

Цель исследования — изучить иммуногенность, эффективность, и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных ВЗС — РА, АС и ПсА, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Материал и методы

Набор пациентов осуществляли на протяжении шести эпидемических сезонов: 2016–2017, 2017–2018, 2018–2019, 2020–2021, 2021–2022, 2022–2023 гг. В исследование было включено 150 пациентов (86 женщин, 64 мужчины, средний возраст $47,9 \pm 10,8$ лет) с ВЗС, в т. ч. РА — 74, АС — 62, ПсА — 14, а также 97 человек без ИВРЗ (контрольная группа).

Среди пациентов с РА преобладали женщины (93%), средний возраст — $57,2 \pm 11,5$ лет, средняя продолжительность заболевания — $5,3 \pm 5,1$ лет, среднее значение индекса активности DAS28 (Disease Activity Score 28, индекс активности РА) на момент включения в исследование составляло $3,7 \pm 1,5$. 36 пациентов с РА в качестве базисного противовоспалительного препарата (БПВП) получали метотрексат (МТ), 11 — лефлуномид (ЛЕФ), 1 — сульфасалазин (СУЛЬФ). Два пациента получали комбинированную терапию низкими дозами глюкокортикоидов (ГК) и МТ/СУЛЬФ, один — комбинированную терапию МТ и гидроксихлорохином, один — монотерапию низкими дозами ГК, один больной находился в безмедика-

ментозной ремиссии. Среди ГИБП наиболее часто применялись препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α) в комбинации с МТ. Так, адалимумаб получали 6 пациентов, этанерцепт — 2 и голимумаб — 2. Абацацепт получали 5 пациентов, двое из них — в комбинации с МТ, один — в комбинации с ЛЕФ. Шесть пациентов получали ритуксимаб за 2,5–14 мес. до вакцинации.

В группе больных спондилоартритами (СпА), включавшей пациентов с АС и ПсА, преобладали мужчины (67,1%). Больные СпА были моложе по сравнению с пациентами с РА, средний возраст составил $38,6 \pm 10,0$ лет ($p=0,003$). Средняя продолжительность заболевания у больных АС и ПсА составила $13,4 \pm 9,7$ лет. Для оценки активности ИВРЗ у больных АС использовали индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Батский индекс активности АС), среднее значение которого на момент вакцинации от гриппа было $3,6 \pm 2,1$. У больных ПсА рассчитывали индекс DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, индекс активности ПсА), среднее значение которого исходно составило $13,7 \pm 8,6$. У пациентов с ПсА дополнительно оценивали площадь поражения кожи псориазом — BSA (Body Surface Area, площадь поверхности тела, %), при распространённом псориазе ($BSA \geq 3\%$) рассчитывался индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index, индекс распространённости и тяжести псориаза). Распространённый псориаз на момент включения в исследование имелся у трёх больных ПсА, значения индекса PASI составили 3,3, 11,0 и 26,6. Терапия у больных АС и ПсА, проводимая на момент вакцинации от гриппа, отражена в таблице.

Как видно из таблицы, большинство пациентов с АС и ПсА (60,5%) на момент включения в исследование получали иммуносупрессивную терапию — ГИБП, МТ/ЛЕФ, а также комбинированную терапию ГИБП±МТ/ЛЕФ. Среди ГИБП наиболее часто применялись иФНО- α (71,1%), среди БПВП — МТ (61,1%).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. У всех участников исследования было получено информированное согласие.

В исследование не включали больных с непереносимостью компонентов вакцины в анамнезе, симптоматикой выраженной печёночной и/или почечной недостаточности, вакцинированных от гриппа в текущем эпидемическом сезоне, с наличием текущего инфекционного заболевания, а также беременных и кормящих грудью женщин.

Терапия, проводимая на визите I у больных АС и ПсА, привитых трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакциной

Therapy carried out during the first visit in patients with AS and PsA vaccinated with trivalent inactivated influenza split vaccine

Терапия на момент вакцинации	АС и ПсА (в общем), $n=76$
ГИБП, n (%)	38 (50,3)
иФНО- α , n (%)	22 (29,0)
иИЛ17, n (%)	5 (6,6)
иФНО- α +МТ, n (%)	3 (4,0)
иФНО- α +СУЛЬФ, n (%)	2 (2,6)
иИЛ17+МТ, n (%)	4 (5,3)
иИЛ17+ЛЕФ, n (%)	1 (1,3)
иИЛ17+СУЛЬФ, n (%)	1 (1,3)
Тофацитиниб, n (%)	1 (1,3)
МТ, n (%)	4 (5,3)
ЛЕФ, n (%)	3 (4,0)
СУЛЬФ, n (%)	8 (10,5)
Монотерапия НПВП, n (%)	22 (29,0)

Примечание. иИЛ-17 — ингибиторы интерлейкина 17; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Note. иИЛ-17 — interleukin 17 inhibitors; НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся противоревматической терапии вне зависимости от активности основного заболевания. Трёхвалентную инактивированную гриппозную сплит-вакцину вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) в дельтовидную мышцу. Период наблюдения пациентов составлял 6 мес. ежегодно от момента вакцинации и включал 3 визита: исходный, через 1–3 мес. после вакцинации, через 6 мес. после вакцинации. Каждый визит включал сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку активности ИВРЗ с использованием общепринятых индексов, а также лабораторные методы исследования (клинический анализ крови+скорость оседания эритроцитов, определение высокочувствительного С-реактивного белка, антинуклеарного фактора на клетках HEp-2, а также уровня АТ класса G к ГА вирусам гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В с помощью иммуноферментных тест-систем, производства ООО «ППДП» г. Санкт-Петербург. Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Иммуногенность и клиническая эффективность. После вакцинации отмечено значимое повышение уровня АТ (ед. ОП) к ГА вирусам гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В (рис. 1–6) как у больных РА, так и СпА. Пиковый иммунный ответ по всем трём штаммам, входящим в состав используемых гриппозных вакцин, среди больных РА, АС и ПсА зафиксирован на визите II. К визиту III (6 мес. после вакцинации) отмечалось некоторое снижение иммунного ответа, однако уровень АТ оставался достоверно выше исходного для всех штаммов вируса гриппа, за исключением гриппа В в группе больных РА.

При анализе влияния клинико-демографических характеристик (возраст, активность ВЗС на исходном визите), а также проводимой иммуносупрессивной терапии на иммуногенность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-

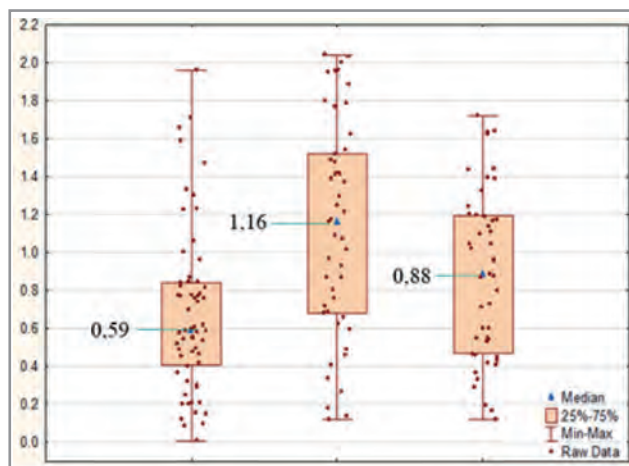


Рис. 1. Динамика уровня АТ к ГА гриппа А (H1N1) у больных РА на протяжении периода наблюдения, ед. ОП

Примечание. $p_{I-II, I-III}=0,0001$.

Рис. 1. Dynamics of the level of antibodies to influenza A (H1N1) hemagglutinin in patients with RA during the observation period, optical density units.

Note. $P_{I-II, I-III}=0,0001$.

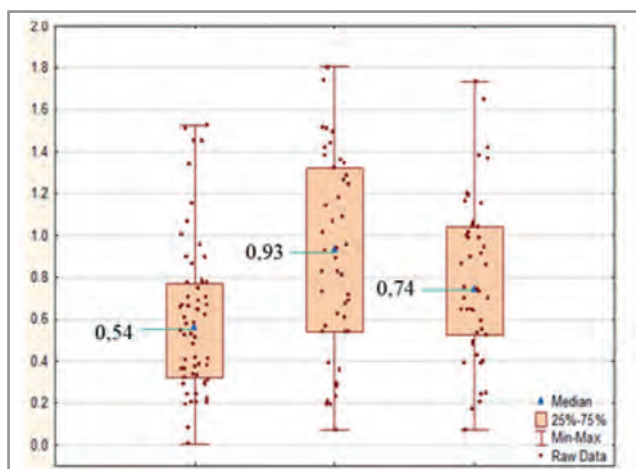


Рис. 2. Динамика уровня АТ к ГА гриппа А (H3N2) у больных РА на протяжении периода наблюдения, ед. ОП.

Примечание. $p_{I-II, I-III}=0,00002$.

Рис. 2. Dynamics of the level of antibodies to influenza A (H3N2) hemagglutinin in patients with RA during the observation period, optical density units.

Note. $P_{I-II, I-III}=0.00002$.

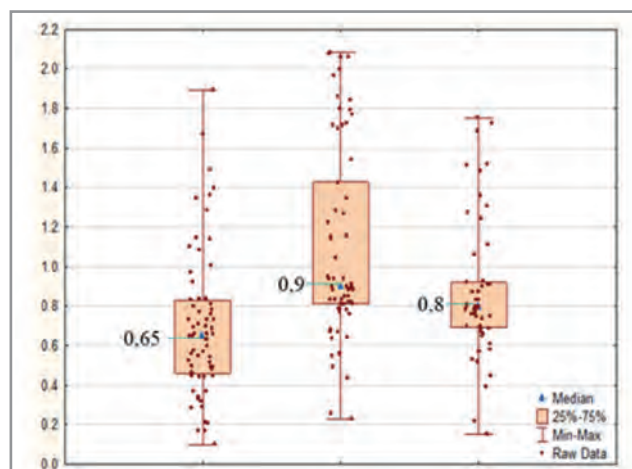


Рис. 4. Динамика уровня АТ к ГА гриппа А (H1N1) у больных АС и ПсА на протяжении периода наблюдения, ед. ОП.

Примечание. $p_{I-II, I-III}=0,000002$.

Рис. 4. Dynamics of the level of antibodies to influenza A (H1N1) hemagglutinin in patients with AS and PsA during the observation period, optical density units.

Note. $P_{I-II, I-III}=0.000002$.

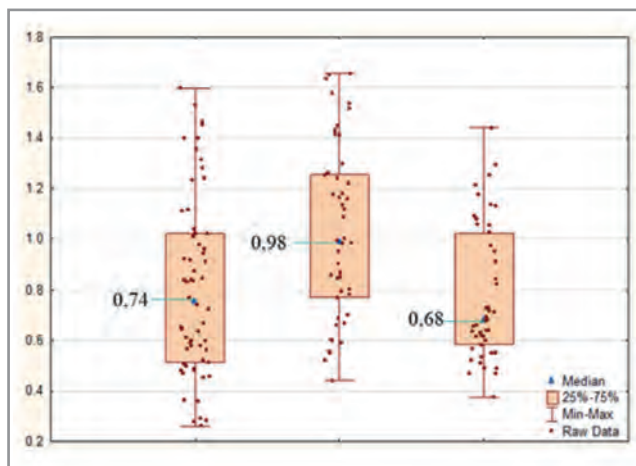


Рис. 3. Динамика уровня АТ к ГА вируса гриппа В у больных РА на протяжении периода наблюдения, ед. ОП.

Примечание. $p_{I-II}=0,0000009$; $p_{I-III}=0,8$.

Рис. 3. Dynamics of the level of antibodies to influenza B hemagglutinin in patients with RA during the observation period, optical density units.

Note. $P_{I-II}=0.0000009$; $P_{I-III}=0.8$.

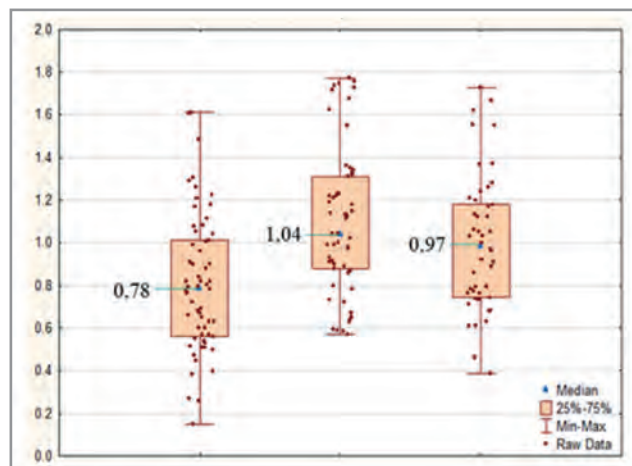


Рис. 5. Динамика уровня АТ к ГА гриппа А (H3N2) у больных АС и ПсА на протяжении периода наблюдения, ед. ОП.

Примечание. $p_{I-II, I-III}=0,000002$.

Рис. 5. Dynamics of the level of antibodies to influenza A (H3N2) hemagglutinin in patients with AS and PsA during the observation period, optical density units.

Note. $P_{I-II, I-III}=0.000002$.

вакцины выявлено следующее. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию иФНО- α +МТ ($n=8$) значимого нарастания уровня АТ после вакцинации не отмечено ни по одному из штаммов, входящих в состав использованных вакцин. Через 6 мес. после вакцинации наблюдалось снижение уровня АТ с достижением значений, сопоставимых с исходными, у пациентов, получавших монотерапию иФНО- α (для штамма H3N2), МТ или ЛЕФ (для штамма В). Аналогичное снижение иммунного ответа отмечалось у пациентов 60 лет и старше (для штаммов H1N1 и В), а также у больных,

имевших высокую/умеренную активность ВЗС на момент вакцинации от гриппа (для штамма В).

За время наблюдения (6 мес. ежегодно от момента вакцинации) не зарегистрировано ни одного случая гриппа или ГПЗ у больных РА и ПсА. У двух пациентов с АС в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. зарегистрировано два случая, отвечающих критериям ГПЗ, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7]. При этом наблюдалось развитие лихорадки до 38,5°C, сопровождающейся общими симптомами (слабость, недомогание, головная

боль, миалгии, артралгии) и кашлем, у одного больного отмечались аносмия и дисгевзия. В первом случае экспресс-тест на SARS-CoV-2 был отрицательным, во втором — указанное исследование не выполнялось, ПЦР-исследования на SARS-CoV-2, равно как на вирусы гриппа А и В не проводились ни в одном случае. Вышеуказанные симптомы у обоих пациентов полностью купировались на фоне симптоматической терапии в течение 7–10 дней. В конце периода наблюдения каждый пациент, участвующий в исследовании, был опрошен на предмет сравнения прошедшего эпидемического сезона с предыдущим, т. е. до вакцинации. Ни один пациент не отметил нарастания частоты эпизодов инфекций верхних дыхательных путей.

Безопасность. Частота местных поствакцинальных реакций (ПВР) у пациентов с РА составила 18,3% (13 человек), системных ПВР — 5,6% (4 человека), у пациентов с АС и ПсА местные ПВР наблюдались у 11 человек (14,5%), системные ПВР — у 1 (1,3%), в КГ частота местных и системных ПВР составила 15,6% (15 человек) и 3,1% (3 человека), соответственно. Из местных ПВР чаще всего регистрировались боль и покраснение в месте инъекции, из системных — субфебрилитет, головная боль, першение в горле. У 2 пациентов зарегистрировано обострение atopического дерматита, в КГ — 1 случай системной аллергической реакции по типу крапивницы. Вместе с тем, коррекция противоревматической терапии не потребовалась ни в одном случае. Динамика индексов активности ИВРЗ была следующей: среднее значение DAS28 на визите II составило $3,01 \pm 1,1$, спустя 6 мес. после вакцинации — $2,6 \pm 1,1$ ($p_{I-II, I-III} \leq 0,02$), для индекса BASDAI значения на тех же визитах составили $3,1 \pm 1,7$ и $2,9 \pm 1,9$ ($p_{I-II, I-III} \leq 0,02$), для индекса DAPSA $10,4 \pm 8,7$ и $6,8 \pm 6,2$ ($p_{I-II, I-III} \geq 0,05$), соответственно. Таким образом, нами не было отмечено какого-либо значимого негативного влияния вакцинации на активность основного ИВРЗ. Увеличение площади поражения кожи псориазом, а также тяжести псориаза не зарегистрировано ни у одного больного. Развития каких-либо новых аутоиммунных феноменов также не наблюдали.

Обсуждение

Несмотря на новые подходы к диагностике и лечению, согласно данным ВОЗ, ежегодные эпидемии гриппа приводят примерно к 3–5 млн случаев тяжёлых форм заболевания и к 250–500 тыс. случаев смерти [7]. Пациенты с ИВРЗ входят в группу риска тяжёлого течения гриппа, что обуславливает актуальность проведения профилактических мероприятий, в том числе вакцинации среди данных больных. Однако имеющиеся опасения по поводу безопасности у пациентов с аутоиммунной пато-

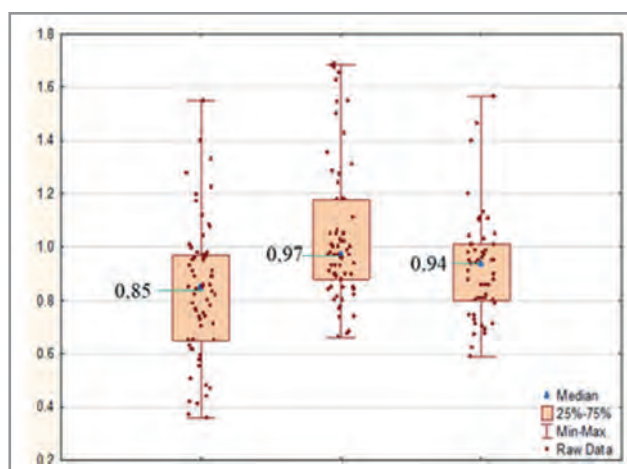


Рис. 6. Динамика уровня АТ к ГА гриппа В у больных АС и ПсА на протяжении периода наблюдения, ед. ОП. **Примечание.** $p_{I-II, I-III} = 0,000012$.

Рис. 6. Dynamics of the level of antibodies to influenza B hemagglutinin in patients with AS and PsA during the observation period, optical density units.

Note. $p_{I-II, I-III} = 0,000012$.

логией, а также потенциального снижения их эффективности на фоне приёма иммуносупрессивной терапии являются препятствиями к широкому применению гриппозных вакцин у больных ИВРЗ.

В нашем исследовании продемонстрирован достаточный уровень иммуногенности трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у пациентов с РА, АС и ПсА, в первую очередь для наиболее вирулентного штамма гриппа — H1N1. Сохранение достоверного нарастания уровня поствакцинальных АТ ко всем трём штаммам вируса гриппа по прошествии 6 мес. после вакцинации наблюдалось у большинства пациентов. Вместе с тем, имевшее место снижение поствакцинального ответа к штамму гриппа В у больных РА (после окончания эпидемического сезона) подчёркивает необходимость ежегодной иммунизации даже при условии совпадения некоторых штаммов вируса гриппа в вакцинах различных сезонов.

Согласно данным литературы, применение МТ (в большей степени), а также иФНО- α может снижать иммуногенность гриппозных вакцин [8], что, по мнению ряда авторов, делает целесообразным временное прекращение терапии МТ в течение 2 нед. после вакцинации [9]. В нашей работе указанное негативное влияние на динамику поствакцинального ответа ко всем трём штаммам, входящим в состав использованных вакцин, наблюдалось в группе пациентов, получавших комбинированную терапию иФНО- α и МТ. Однако небольшое количество больных в данной группе терапии требует подтверждения указанной взаимосвязи на большей когорте пациентов с ВЗС.

Значительная часть имеющихся исследований посвящена иммуногенности гриппозных вакцин и влиянию различных факторов на показатели поствакцинального ответа, в то время как клиническая эффективность, которая по сути является целью вакцинации, не оценивается. Особенностью нашей работы было наблюдение пациентов с РА, АС и ПсА на протяжении всего эпидемического сезона, в ходе которого была продемонстрирована высокая клиническая эффективность инактивированной трёхвалентной гриппозной сплит-вакцины. Трактовка двух случаев, отвечающих критериям ГПЗ, зафиксированных в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг., принимая во внимание циркуляцию SARS-CoV-2, а также сходность клинической симптоматики обоих заболеваний, с нашей точки зрения, представляется неоднозначной и не свидетельствует об абсолютной неэффективности вакцинации против гриппа у данных больных.

Одним из важных аспектов применения любых вакцин у больных ИВРЗ является их безопасность. В нашей работе частота ПВР, наблюдавшихся у больных ВЗС и в КГ, была сопоставимой. Тяжёлых ПВР не наблюдалось ни в одной из групп. В течение периода наблюдения активность ВЗС оставалась стабильной, включая как клинические, так и лабораторные (уровни СОЭ и СРБ) параметры. Случаев обострения кожного псориаза выявлено не было, что согласуется с данными других исследователей, подтвер-

дивших безопасность вакцин против гриппа у больных ВЗС [10, 11].

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности, достаточной иммуногенности (в том числе на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии) и безопасности трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных РА, АС и ПсА. Данная вакцина может быть рекомендована для широкого внедрения в практику ведения указанных пациентов.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Участие авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература/References

1. 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 Musculoskelet Disord.* 2012 Aug 27; 13: 158. doi: 10.1186/1471-2474-13-158.
2. Bello S.L., Serafino L., Bonali C., Terlizzi N., Fanizza C., Anechino C., Lapadula G. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Reumatismo.* 2012 Dec 11; 64 (5): 299–306. doi: 10.4081/reumatismo.2012.299.
3. Bower H., Frisell T., Di Giuseppe D., Delcoigne B., Askling J. Influenza outcomes in patients with inflammatory joint diseases and DMARDs: how do they compare to those of COVID-19? *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (3): 433–439. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221461.
4. Osterholm M.T., Kelley N.S., Sommer A., Belongia E.A. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (1): 36–44. doi: 10.1016/S1473-3099 (11)70295-X.
5. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S. 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.
6. Bass A.R., Chakravarty E., Akl E.A., Bingham C.O., Calabrese L. et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023; 75 (3): 449–464. doi: 10.1002/acr.25045.
7. Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского, Российское научное общество терапевтов. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Грипп у взрослых. 2022. Электронный ресурс — Режим доступа: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/gripp-u-vzroslykh_27700/. Дата обращения: 23.01.2024.
8. Friedman M.A., Curtis J.R., Winthrop K.L. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 Oct; 80 (10): 1255–1265. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221244.
9. Park J.K., Lee Y.J., Shin K., Ha Y.J., Lee E.Y., Song Y.W., Choi Y., Winthrop K.L., Lee E.B. 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 Jun; 77 (6): 898–904. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213222.
10. Miossi R., Fuller R., Moraes J.C., Ribeiro A.C., Saad C.G., Aikawa N.E., Miraglia J.L., Ishida M.A., Bonfa E., Caleiro M.T. Immunogenicity of influenza H1N1 vaccination in mixed connective tissue disease: effect of disease and therapy. *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68 (2): 129–34. doi: 10.6061/clinics/2013 (02)oa02.
11. Elkayam O., Amir S., Mendelson E., Schwaber M., Grotto I., Wollman J., Arad U., Brill A., Paran D., Levartovsky D., Wigler I., Caspi D., Mandelboim M. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Jul; 63 (7): 1062–7. doi: 10.1002/acr.20465.

Поступила / Received 21.03.2024

Принята в печать / Accepted 10.04.2024

Информация об авторах

Баранова Марина Михайловна — младший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5264-337X. ResearcherID: JDD-0658-2023, Scopus Author ID: 57222430929.

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Диатроптов Михаил Евгеньевич — д. б. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6404-0042. ResearcherID: AAE-8411-2019. eLIBRARY SPIN-код: 7587-3702. Scopus Author ID: 8960133600

Буханова Дарья Валерьевна — к. м. н., медицинский советник АО Р-ФАРМ, Москва, Россия. ResearcherID: KFA-9103-2024. eLIBRARY SPIN-код: 6479-5386. Scopus Author ID: 57194624616

About the authors

Marina M. Baranova — junior researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5264-337X. ResearcherID: JDD-0658-2023, Scopus Author ID: 57222430929.

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN code: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Boris S. Belov — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN code: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Mikhail E. Diatroptov — D. Sc. in Biology, Senior Researcher at the Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6404-0042. ResearcherID: AAE-8411-2019. eLIBRARY SPIN code: 7587-3702. Scopus Author ID: 8960133600

Daria V. Bukhanova — Ph. D. in Medicine, medical advisor at JSC R-PHARM, Moscow, Russia. ResearcherID: KFA-9103-2024. eLIBRARY SPIN code: 6479-5386. Scopus Author ID: 57194624616