

Вакцинация в ревматологии: новые данные (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги — EULAR)

*Б. С. БЕЛОВ, Г. М. ТАРАСОВА, Н. В. МУРАВЬЕВА

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

Vaccination In Rheumatology: New Data (Based on Recommendations of The European League Against Rheumatism)

*B. S. BELOV, G. M. TARASOVA, N. V. MURAVYOVA

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

В современной ревматологии коморбидные инфекции оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). В связи с этим всё большее значение в профилактике инфекций при ИВРЗ приобретает вакцинация. В настоящей статье проанализирован обновлённый вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с ИВРЗ, предложенный экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) в конце 2019 г. Обсуждается безопасность и иммуногенность вакцинации, связанной с предупреждением различных инфекций у больных ИВРЗ. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, грипп, пневмония, вирус папилломы человека, жёлтая лихорадка, вакцинация, рекомендации.

Comorbid infections have a significant effect on morbidity and mortality in modern rheumatology, especially in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRD). In this regard, vaccination is becoming increasingly important in the prevention of infections in IMIRD. The article analyzes an updated version of the recommendations for vaccination of adult patients with IMIRD, proposed by experts of the European League Against Rheumatism at the end of 2019. The safety and immunogenicity of vaccination associated with the prevention of various infections in patients with IMIRD are discussed. The main directions of future research on this issue are outlined.

Keywords: immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, influenza, pneumonia, human papillomavirus, yellow fever, vaccination, recommendations.

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 остаётся одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем развития экономики.

В ревматологии инфекции оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Так, частота серьёзных, т. е. требовавших госпитализации инфекций (СИ) на фоне ИВРЗ у стационарного контингента пациентов, госпитализированных в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в течение

1 года, составила 38,1% среди больных системной красной волчанкой (СКВ), 26,2% — системной склеродермией (ССД), 23,7% — ревматоидным артритом (РА). Наиболее частой СИ была пневмония — у пациентов с РА — 62,9%, ССД — 62,5%, СКВ — 61,9% [1]. Наряду с нарушениями иммунитета, обусловленными фоновой ревматической патологией, значимую роль в развитии СИ играет иммуносупрессивная терапия. В связи с вышеизложенным всё большее значение в профилактике инфекций при ИВРЗ приобретает вакцинация.

Недавно на сайте журнала «Annals of rheumatic diseases», являющегося печатным органом Европейской антиревматической лиги (EULAR), комитетом экспертов был опубликован обновлённый вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с ИВРЗ [2]. В предисловии авторами подчёркивается особая важность вакцинации для больных ИВРЗ, поскольку при этом, в первую очередь, снижается частота госпитализаций, обусловленных СИ, включая инвазивные формы последних. Популяция больных ИВРЗ

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: 115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А. НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой. E-mail: belovbor@yandex.ru

Таблица 1. Основополагающие принципы вакцинации взрослых больных ИВРЗ

1. Вакцинальный статус и показания к дальнейшей вакцинации больных 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

Примечание. ГК — глюкокортикоиды; БПВП — базисные противовоспалительные препараты; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Таблица 2. Рекомендации по вакцинации взрослых больных ИВРЗ

1. Вакцинацию против гриппа следует настоятельно рекомендовать большинству больных ИВРЗ
2. Вакцинацию против пневмококковой инфекции следует настоятельно рекомендовать большинству больных 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 ИВРЗ из группы риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, инфицированные домочадцы, в/в наркомания, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с инфекцией, обусловленной вирусом гепатита В (инфицированные иглы, укушенные раны и т.д.), показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация
5. Вакцинация против *Herpes zoster* может быть рассмотрена для больных ИВРЗ из групп высокого риска (ДМ/ПМ и СКВ) в любом возрасте
6. Назначения вакцинации против жёлтой лихорадки больным с ИВРЗ следует избегать в большинстве случаев
7. Больные ИВРЗ, в частности пациенты с СКВ должны получать вакцинацию против ВПЧ в соответствии с рекомендациями для общей популяции
8. Иммунокомпетентные члены семей больных 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, рождённым от матерей, пролеченных ГИБП в течение 2-й половины беременности

Примечание. ДМ/ПМ — дерматомиозит/полимиозит; ВПЧ — вирус папилломы человека.

повсеместно страдает от недостаточного (субоптимального) охвата вакцинацией, отчасти из-за низкой частоты направления пациентов со стороны врачей. Так, в исследовании германских авторов частота охвата вакцинацией против гриппа среди больных РА составила 20%, СКВ — 19,5%, аксиальными спондилоартропатиями — 11,7%, псориатическим артритом (ПсА) — 15,2%; против пневмококковой инфекции — 30,4, 29,3, 22,8 и 19,7%, соответственно [3]. В работе канадских исследователей врачебная рекомендация являлась наиболее мощным независимым фактором, влияющим на охват вакцинацией против указанных инфекций ($p < 0,001$) [4]. Анализ базы данных американской государственной программы Medicaid показал, что 93% случаев госпитализаций среди непривитых пациенток с СКВ обусловлены инфекциями, которые можно было бы предотвратить с помощью вакцинации [5]. Указанные данные подчеркивают необходимость дальнейших мероприятий, направленных на распространение информации о вакцинации в ревматологическом сообществе и среди врачей смежных специальностей.

Комитетом экспертов EULAR были сформулированы 6 основополагающих принципов (табл. 1) и 9 рекомендаций (табл. 2) по различным аспектам вакцинации при ИВРЗ.

Основополагающие принципы

В представленных рекомендациях большое значение придаётся ежегодной оценке вакцинального статуса (вакцинальный анамнез, данные о нежелательных реакциях и т. д.) и показаний для дальнейшей вакцинации. Этот процесс осуществляется ревматологическим консилиумом (rheumatology team), состоящим из специалистов, обладающих обширными знаниями и опытом, охватывающим все аспекты ИВРЗ, включая соответствующие методы лечения, применимые к данному пациенту. В обязанности ревматологического консилиума также входят контроль ведения больных ИВРЗ, связь с врачами первичного звена и при необходимости координирование междисциплинарных вопросов. Особо подчёркивается необходимость включения оценки вакцинального статуса в стандарты курации больных ИВРЗ.

Впервые в рекомендациях EULAR получил отражение принцип совместного принятия решений с учётом потребностей, проблем и предпочтений пациентов относительно вакцинации. Выявление препятствий, устранение страхов и опасений больных в отношении нежелательных реакций является важным шагом на пути к выполнению любой программы иммунизации. Имея доступ к научно обоснованной информа-

ции о вакцинах, понимая риски и преимущества вакцинации, пациенты могут принять взвешенное решение относительно предполагаемого плана иммунизации. Считается, что, принимая решение, больной двигается по направлению от информированности к осознанию необходимости иммунизации («...мудрый больной — союзник врача»). Ревматологический консилиум должен информировать пациентов о риске инфекций и показаниях к вакцинации, о соотношении риск/польза конкретной вакцины, а также рекомендовать соблюдение соответствующего графика вакцинации. Опросы среди больных ИВРЗ показали, что более обширная информация и наличие рекомендации от лечащего врача повышали приверженность больных к вакцинации [6, 7].

Третьим основополагающим принципом является предпочтительное проведение вакцинации в неактивную фазу фонового ИВРЗ. На наш взгляд, данное положение, основанное на теоретических рисках обострения болезни после иммунизации у нестабильных больных с ИВРЗ, является в достаточной степени дискуссионным. Так, в работе, включавшей 340 больных РА, высокая активность болезни не препятствовала иммунному ответу на моновалентную вакцину против гриппа H1N1 [8]. По данным исследования, выполненного в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе, а также продемонстрированная значимая положительная динамика индекса DAS 28 на протяжении годичного периода наблюдения позволяют вести речь о безопасности пневмококковой вакцинации, выполненной не только в неактивной стадии болезни, но и на фоне активного воспалительного процесса [9]. В другом нашем исследовании было показано, что иммуногенность ППВ-23 не зависела от степени активности СКВ. Развитие 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 ГИБП [10]. Необходимо заметить, что эксперты EULAR не исключают возможность вакцинации у больных с активной стадией болезни, но при этом решение должно приниматься с учётом особенностей каждого конкретного случая.

Принцип преимущественного назначения вакцинации до планируемой иммуносупрессивной терапии, несомненно, оправдан, но в реальной клинической практике в абсолютном большинстве случаев не соблюдается по ряду причин (трудности подбора лечения на начальном этапе, плохая переносимость препаратов, вышеупомя-

нутое негативное отношение врачей к вакцинации и др.). Кроме того, соблюдение этого принципа ни в коей мере не должно препятствовать ранней инициации иммуносупрессивной терапии в тяжёлых клинических случаях. Несмотря на то что большинство БПВП и ГИБП имеют переменное влияние на постиммунизационный ответ, у большинства пациентов удаётся добиться удовлетворительного результата. В то же время анти-В-клеточные препараты обладают выраженным ингибирующим влиянием на концентрацию постиммунизационных антител. Поэтому при планировании данной терапии больным ИВРЗ вакцинацию назначают до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 мес. после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 нед. до следующего курса. При невыполнимости этих условий вакцинацию можно назначить на фоне анти-В-клеточной терапии, принимая во внимание возможный субоптимальный (недостаточный) уровень постиммунизационного ответа.

Достаточная эффективность и безопасность инактивированных (убитых) вакцин, применяемых у пациентов с разнообразными ИВРЗ на фоне иммуносупрессивной терапии (кроме анти-В-клеточных препаратов), подтверждены данными, накопленными в течение последних лет. К указанным вакцинам относятся гриппозные, пневмококковые, противостолбнячные, а также вакцины против гепатитов А/В и вируса папилломы человека (ВПЧ). Применение этих вакцин позволяло достичь адекватных уровней иммуногенности при отсутствии новых данных в отношении безопасности, хотя катамнестический период в этих исследованиях был коротким [11–13].

Необходимо отдельно остановиться на вопросе назначения живых аттенуированных вакцин ревматологическим пациентам. В целом у больных ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию, назначение вышеуказанных вакцин не рекомендуется, т. к. последние содержат живые микроорганизмы, которые теоретически могут быть причиной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. Основываясь на мнении экспертов, такие вакцины следует назначать за 4 нед. до инициации иммуносупрессивной терапии либо у пациентов с низкой степенью иммуносупрессии. В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней (IDSA), к пациентам с низкой степенью иммуносупрессии относят таковых, получающих следующие терапевтические схемы: глюкокортикоиды (ГК) в дозах <20 мг/сут или <2 мг/кг/сут по преднизолону в течение < 2 нед., метотрексат (МТ) $<0,4$ мг/кг/нед, азатиоприн $<3,0$ мг/кг/сут, 6-меркаптопурин $<1,5$ мг/кг/сут. [14]. С ревмато-

логических позиций к этой же группе относят пациентов, не получающих таргетные базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

В отношении вакцин против кори, паротита и краснухи (measles, mumps and rubella — MMR), а также *Herpes zoster* (HZ), вероятно могут быть сделаны исключения. Так, в ретроспективном сравнительном исследовании, включавшем 400 больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), получавших MMR-вакцину, наблюдали стойкую и длительную серопротекцию по кори. При этом терапия ГК или МТ не оказывала значимого влияния на средние геометрические уровни патоген-специфических антител или показатели серопротекции [15]. В рандомизированном открытом исследовании голландских авторов подтверждена достаточная иммуногенность и безопасность бустерной MMR-вакцинации у 131 больного ЮИА, из которых 60 получали МТ, 15 — ГИБП. Следует подчеркнуть, что перед вакцинацией лечение ГИБП прерывали на срок, равный 5 периодам полувыведения для каждого конкретного препарата [16]. Основываясь на этих данных, эксперты EULAR полагают, что, бустерная вакцинация против кори (в отличие от первичной иммунизации) может быть рассмотрена у больных ИВРЗ с низким уровнем иммуносупрессии при риске заражения данной инфекцией (например, при путешествиях). Данные по безопасности вакцинации против HZ у больных ИВРЗ обсуждаются ниже.

Рекомендации

В настоящее время накоплен большой опыт применения вакцин против гриппа у больных с различными ИВРЗ, в т.ч. получающих терапию БПВП и ГИБП. Применение субъединичной трёхвалентной вакцины против сезонного гриппа у больных ИВРЗ повлекло за собой снижение частоты данной инфекции и её бактериальных осложнений, госпитализации и летальности [17–19]. Данная вакцина была иммуногенной у больных ИВРЗ при лечении противовоспалительными препаратами всех классов, исключая ритуксимаб (РТМ) [20–23]. 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 ИВРЗ [24]. Несмотря на то что временная отмена МТ, по-видимому, повышала иммуногенность сезонной гриппозной вакцины [25], комитет экспертов не считает

нужным прерывать лечение этим препаратом при указанной вакцинации.

В абсолютном большинстве работ применение сезонной и пандемической гриппозных вакцин не приводило к обострению фонового ИВРЗ, а частота и тяжесть нежелательных явлений были сопоставимы со здоровым контролем [26–31]. Так, в исследовании, выполненном в ФБГНУ НИИР им. В. А. Насоновой и включавшем 126 испытуемых лиц (РА-52, анкилозирующий спондилит-АС-34, контроль-40), продемонстрирована полная клиническая эффективность трёхвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа и положительная иммунная реакция на неё. Доля «ответчиков» на вакцину среди больных составила 70%, в контроле — 75%. Проводимая терапия ингибиторами фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) и МТ не оказывала значимого влияния на поствакцинальный ответ. У большинства обследованных (77,4%) отмечено бессимптомное течение поствакцинального периода. Локальные реакции и общие реакции слабой степени выраженности имели место в 15 и 7,6% случаев, соответственно. Это были типичные поствакцинальные реакции, которые претерпели обратное развитие в течение суток без дополнительных корректирующих мероприятий. За весь период наблюдения обострения РА или АС либо развития новых клинически значимых аутоиммунных феноменов не наблюдали ни в одном случае [32].

Как уже отмечалось выше, риск пневмококковой инфекции особенно высок для больных ИВРЗ. По данным крупного когортного американского исследования [33], для больных РА максимальная частота госпитализаций, связанных с СИ, была обусловлена пневмонией — 37%. При анализе административной базы данных страхового медицинского обслуживания, РА и СКВ идентифицированы как состояния риска пневмонии, а также иных инвазивных пневмококковых болезней (ИПБ). По сравнению со здоровым контролем, относительный риск пневмококковой пневмонии составил 4,4 (95% ДИ 3,8–5,2) для больных РА и 4,3 (95% ДИ 3,8–4,7) — СКВ. Максимальный риск развития ИПБ, составивший 7,1 (95% ДИ 4,9–10,1), выявлен у больных в возрасте 18–49 лет [34].

На сегодняшний день доступны 23-валентная пневмококковая полисахаридная (ППВ-23) и 13-валентная пневмококковая конъюгированная (ПКВ-13) вакцины. В ретроспективном исследовании, включавшем 152 больных РА, получавших МТ, показано, что среди невакцинированных от пневмококковой инфекции пациентов риск развития пневмонии возрастал в 9,7 раза по сравнению с вакцинированными [35]. Высокая иммуногенность и безопасность ППВ-23 продемонстрированы при РА, СКВ и других

ИВРЗ [36–39], в т. ч. в исследованиях, выполненных в ФБГНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой [40–42].

В соответствии с рекомендациями Американского комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices) [43], Федеральными клиническими рекомендациями РФ [44], вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с ПКВ-13, после которой не менее, чем через 8 нед. может быть введена ППВ-23, вторая доза ППВ-23 через 5 лет. Однако подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов ревматологического круга весьма неоднозначен, он требует дальнейшего изучения и подтверждения его целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований, что уже подчеркивалось нами ранее на страницах настоящего журнала [45].

Наряду с вышеуказанным остаётся нерешённым вопрос о длительности поддержания протективного эффекта пневмококковых вакцин и, следовательно, сроках ревакцинации у больных ИВРЗ. По данным израильских исследователей, ревакцинация ППВ-23, возможно, требуется не всем ревматологическим пациентам, т. к. в отдельных случаях ответ на вакцину сохранялся более 10 лет [46]. В ходе выполненного в ФБГНУ НИИР 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 [47].

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

У больных РА и СКВ продемонстрирован удовлетворительный иммунный ответ на противостолбнячную вакцину, сопоставимый со здоровым контролем [48, 49]. Однако, по мнению экспертов, в случаях высокой вероятности контакта со столбнячной инфекцией больных, получающих анти-В-клеточную терапию, экстраполируя данные из других исследований, целесообразна пассивная иммунизация противостолбнячным иммуноглобулином.

Вакцинация против вирусного гепатита А (ВГА) показана серонегативным по ВГА больным ИВРЗ, путешествующим или проживающим в эндемичных регионах. В отличие от выраженной иммуногенности у здоровых лиц однократная доза ВГА-вакцины, по-видимому, не обеспечивает достаточную иммунную защиту при РА [50] и у больных, получающих иммуносупрессивную терапию [51]. У этих пациентов рекомендуется повторная ВГА-вакцинация через 6 мес. и определение уровней поствакцинальных антител.

Вакцинацию против вирусного гепатита В (ВГВ) назначают только серонегативным по ВГВ больным ИВРЗ из групп риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, инфицированные домочадцы или сексуальные партнёры, в/в наркомания, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с ВГВ-инфекцией (инфицированные иглы, укушенные раны и т. д.) показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.

Принимая во внимание данные двух крупных исследований по эффективности и безопасности иммунизации более 450 тыс. больных ИВРЗ (в т. ч. 633 случая терапии ГИБП — преимущественно иФНО- α) [52,53], применение живой вакцины против HZ-инфекции может рассматриваться для этих пациентов. Важно отметить, что в марте 2018 г. в Европе была лицензирована рекомбинантная субъединичная вакцина против HZ-инфекции (Shingrix), которая после проведения клинических исследований, вероятно, заменит живую вакцину у больных ИВРЗ.

Вакцинация против жёлтой лихорадки для больных ИВРЗ в целом не показана вследствие риска индукции активной инфекции. В случае необходимости поездки в эндемичный регион (или проживания в нём), больным ИВРЗ перед вакцинацией рекомендуется временно прекратить терапию иммуносупрессивным средством на определённый срок с учётом фармакокинетики препарата.

В ходе крупных популяционных исследований показана высокая иммуногенность и безопасность ВПЧ-вакцины у девушек и женщин с фоновыми аутоиммунными заболеваниями. Исследование случай–контроль, посвящённое ВПЧ-вакцинации больных СКВ, продемонстрировало одинаковую частоту обострений в вакцинированной и невакцинированной группах пациенток [54–56]. По данным крупного когортного исследования, выполненного в Швеции, значимых ассоциаций ВПЧ-вакцинации с обострением фонового аутоиммунного заболевания не выявлено [57].

Иммунокомпетентные родственники, проживающие с больными ИВРЗ, могут получать иммунизацию инактивированными и живыми вакцинами в соответствии с национальными рекомен-

дациями. Исключением является пероральная вакцина против полиомиелита из-за риска (хотя и минимального) трансмиссии возбудителя, содержащегося в вакцине, от носителя к иммунокомпрометированному больному ИВРЗ. 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 НЗ-вакцинации.

У детей, рожденных от матерей, получавших ИФНО- α во 2-й половине беременности, следует избегать назначения живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 мес. жизни [58–60]. В случае если женщина получала указанные препара-

ты в сроки до 22 нед. беременности, вакцинация новорожденных осуществляется в соответствии со стандартными протоколами, включая живые вакцины [61].

В заключение эксперты EULAR подчеркивают, что в эпоху персонифицированной медицины необходимы дальнейшие исследования, призванные оптимизировать стратификацию индивидуального риска инфекций и, таким образом, решать вопросы вакцинопрофилактики для каждого конкретного больного ИВРЗ с максимальной пользой.

Настоящая статья подготовлена в рамках НИР по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

ЛИТЕРАТУРА

1. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Медицинский совет. — 2019. — № 9. — С. 86–91. / *Buhanova D.V., Belov B.S., Tarasova G.M. et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). Meditsinskyi sovet 2019; 9: 86–91 [In Russian].*
2. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W. 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.
3. Kiltz U., Celik A., Tsiami S. et al. Gaps in Patient Safety Performance in Patients with Immunosuppressive Therapy: Results of Screening for Infections and Vaccination Status in a Large Real-life Cohort [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (Suppl 10), abstr.264.
4. Qendro T., de la Torre M.L., Panopalis P. et al. Suboptimal Immunization Coverage among Canadian Rheumatology Patients in Routine Clinical Care. *J Rheumatol* 2019 Jul 15. Published online December 1, 2019. doi: 10.3899/jrheum.181376
5. Feldman C., Xu C., Costenbader K. Avoidable Acute Care Use for Vaccine-Preventable Illnesses Among Medicaid Beneficiaries with Lupus: Demographic and Healthcare Utilization Differences [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (Suppl 10). abstr.951.
6. Nguyen M., Lindegaard H., Hendricks O., Friis-Møller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax_RA). *Scand J Rheumatol* 2017; 46 (6): 446–453.
7. Loubet P., Kernéis S., Groh M. et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine* 2015; 33 (31): 3703–3708.
8. Ribeiro A.C.M., Guedes L.K.N., Moraes J.C.B. 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: 2144–2147.
9. Наумицева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н. и др. Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 6. — С. 586–590. / *Naumtseva M.S., Belov B.S., Aleksandrova E.N. et al. Assessment of the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatic diseases. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice* 2015; 53 (6): 586–590 [In Russian].
10. 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. — Т. 56. — № 4. — С. 433–438. / *Tarasova G.M., Belov B.S., Bukhanova D.V. et al. Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice* 2018; 56(4): 433–438. [In Russian].
11. Subesinghe S., Bechman K., Rutherford A.I. et al. A Systematic Review and Metaanalysis of Antirheumatic Drugs and Vaccine Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2018; 45 (6): 733–744.
12. Winthrop K.L., Silverfield J., Racewicz A. et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (4): 687–695.
13. Broyde A., Arad U., Madar-Balakirski N. et al. Longterm Efficacy of an Antipneumococcal Polysaccharide Vaccine among Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 2016; 43 (2): 267–272.
14. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (3): 309–318.
15. Heijstek M.W., van Gageldonk P.G., Berbers G.A. et al. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (6): 948–954.
16. Heijstek M.W., Kamphuis S., Armbrust W. et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309 (23): 2449–2456.
17. Heijstek M.W., Kamphuis S., Armbrust W. et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309 (23): 2449–2456.
18. Chang C.C., Chang Y.S., Chen W.S. 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.
19. 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): 445–450.
20. van Assen S., Holvast A., Benne C.A. 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.
21. Arad U., Tzadok S., Amir S. et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* 2011; 29 (8): 1643–1648.
22. Richi P., Martín M.D., Navio M.T. et al. Antibody responses to influenza vaccine in patients on biological therapy: Results of RIER cohort study. *Med Clin (Barc)* 2019 Nov 29; 153 (10): 380–386.
23. Lakota K., Perdan-Pirkmajer K., Sodin-Semrl S. et al. The immunogenicity of seasonal and pandemic influenza vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic patients—a 6-month follow-up prospective study. *Clin Rheumatol* 2019 May; 38 (5): 1277–1292.
24. Nakafro G., Grainge M.J., Myles P.R. 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): 1122–1126.
25. Park J.K., Lee Y.J., Shin K. et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77 (6): 898–904.
26. Gabay C., Bel M., Combescurie C. et al. Impact of synthetic and biologic disease modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1486–1496.
27. Milanetti F., Germano V., Nisini R. et al. Safety and immunogenicity of co-administered MF59-adjuvanted 2009 pandemic and plain 2009–10 seasonal influenza vaccines in rheumatoid arthritis patients on biologicals. *Clin Exp Immunol* 2014; 177 (1): 287–294.
28. Adler S., Krivine A., Weix J. et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immunemediated disease a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology* 2012; 51: 695–700.

29. Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., Saxne T. et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16 (1): R2.
30. Elkayam O., Amir S., Mendelson E. et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (7): 1062–1067.
31. Miossi R., Fuller R., Moraes J.C. et al. Immunogenicity of influenza H1N1 vaccination in mixed connective tissue disease: effect of disease and therapy. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68 (2): 129–134.
32. Borte S., Liebert U.G., Borte M., Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (2): 144–148.
33. Curtis J.R., Yang S., Patkar N.M. et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66 (7): 990–997.
34. Shea K.M., Edelsberg J., Weycker D. et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014; 1 (1): ofu024.
35. 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): 1289–1291.
36. Tsuru T., Terao K., Murakami M. et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 511–516.
37. Migita K., Akeda Y., Akazawa M. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 149.
38. Bingham C.O. 3rd, Rizzo W., Kivitz A. et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (5): 818–822.
39. Rezende R.P.V., Ribeiro F.M., Albuquerque E.M.N. et al. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus* 2016; 25: 1254–1259.
40. Белов Б.С. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — № 4. — С. 401–404. / Belov B.S. Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56 (4): 401–404 [In Russian].
41. 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 (Suppl 2): 785–786.
42. 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 (Suppl 2): 336.
43. 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: 816–819.
44. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. — 2019. — Т. 29. — № 1. — С. 19–34 / Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N. et al. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults. *Russian Pulmonology* 2019; 29 (1): 19–34 [in Russian].
45. Белов Б.С., Буханова Д.В., Тарасова Г.М. Вакцинация в ревматологии: настоящее и будущее. Антибиотики и химиотер. — 2018. — Т. 63. — № 1–2. — С. 56–64. / Belov B.S., Bukhanova D.V., Tarasova G.M. Vaccination in rheumatology: present and future. *Antibiotiki i khimioter* 2018; 63 (1–2): 56–64 [in Russian].
46. Elkayam O., Ablin J., Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2007 Apr; 6 (5): 312–314.
47. 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.
48. Devey M. E., Bleasdale K., Isenberg D. A. Antibody affinity and IgG subclass of responses to tetanus toxoid in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1987; 68 (3): 562–569.
49. Battafarano D.F., Battafarano N.J., Larsen L. et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum*. 1998; 41 (10): 1828–1834.
50. Askling H.H., Rombo L., van Vollenhoven R. et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, openlabel, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12: 134–142.
51. van den Bijllaardt W., Siers H.M., Timmerman-Kok C. et al. Seroprotection after hepatitis A vaccination in patients with Drug-Induced immunosuppression. *J Travel Med* 2013; 20: 278–282.
52. 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: 43–49.
53. Yun H., Xie F., Baddley J.W. et al. Longterm Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine among Patients with Autoimmune and Inflammatory Diseases. *J Rheumatol* 2017; 44 (7): 1083–1087.
54. Mok C.C., Ho L.Y., Fong L.S. et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 659–664.
55. Dhar J.P., Essenmacher L., Dhar R. et al. The safety and immunogenicity of quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine* 2017; 35: 2642–2646.
56. Mok C.C., Ho L.Y., To C.H. Long-Term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine* 2018; 36: 3301–3307.
57. Grönlund O., Herweijer E., Sundström K., Arnheim-Dahlström L. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med* 2016; 280 (6): 618–626.
58. Mahadevan U., Wolf D.C., Dubinsky M. et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 286–292.
59. 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: 1053–1058.
60. Berthelsen B.G., Fjeldsoe-Nielsen H., Nielsen C.T. et al. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology* 2010; 49: 2225–2227.
61. 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

Тарасова Галина Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва