

Иммуногенность, переносимость и клиническая эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой

*Г. М. ТАРАСОВА, Б. С. БЕЛОВ, М. В. ЧЕРКАСОВА, С. К. СОЛОВЬЕВ,
Е. А. АСЕЕВА, Т. М. РЕШЕТНЯК, Т. В. ПОПКОВА, Н. М. КОШЕЛЕВА

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

Immunogenicity, Tolerability, and Clinical Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

*G. M. TARASOVA, B. S. BELOV, M. V. CHERKASOVA, S. K. SOLOVIEV,
E. A. ASEIEVA, T. M. RESHETNYAK, T. V. POPKOVA, N. M. KOSHELEVA

Scientific Research Institute of Rheumatology named after V. A. Nasonova of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Цель исследования — изучение иммуногенности, переносимости и клинической эффективности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных системной красной волчанкой (СКВ). *Материал и методы.* В исследование включено 61 пациент с достоверным диагнозом СКВ, из них женщин — 53, мужчин — 8, в возрасте от 19 до 68 лет. Активность заболевания на момент вакцинации: у 9 пациентов — высокая, у 13 — средняя, у 34 — низкая, у 5 — ремиссия. Проводимая терапия: 59 пациентов получали глюкокортикоиды (ГК) 5–30 мг/сут в пересчёте на преднизолон, 45 — гидроксихлорохин (ГХ), 33 — цитостатики (ЦС), 22 — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): 11 — ритуксимаб (РТМ), 10 — белимуаб (БЛМ). 23-валентную полисахаридную пневмококковую вакцину в количестве 0,5 мл (1 доза) вводили подкожно. Сроки наблюдения: 9 пациентов — в течение 3 мес., 52 — в течение 1 года после вакцинации. Больные обследовались до вакцинации, через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации. *Результаты и обсуждение.* Через год наблюдения число «ответчиков» на вакцинацию составило 61,5%, «неответчиков» — 38,5%. Отмечено снижение вакцинального ответа у пациентов, получающих ГИБП, по сравнению с пациентами без ГИБП (40 и 75%, соответственно), $p=0,02$. Различий на фоне терапии РТМ и БЛМ не выявлено. Приём ГК в дозе, превышающей 10 мг/сут не приводил к более значимому снижению вакцинального ответа, чем у других пациентов. У 50,8% пациентов отмечались стандартные местные вакцинальные реакции лёгкой и средней степени выраженности, у 1 (1,6%) — общая реакция лёгкой степени выраженности, у 1 (1,6%) — гиперергическая реакция по типу феномена Артюса, симптомы которой были купированы за 7 дней. За период наблюдения (1 год) не было зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ, достоверно связанного с проведённой вакцинацией, а также не было выявлено новых аутоиммунных феноменов. Отмечена клиническая положительная динамика в виде уменьшения числа пневмоний, эпизодов острого и обострения хронического бронхита, синуситов. *Заключение.* Показана достаточная иммуногенность, хорошая переносимость и клиническая эффективность ППВ-23 у больных СКВ, в т.ч. получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию. Необходимы дальнейшие исследования на больших выборках больных с длительными сроками наблюдения.

Ключевые слова: системная красная волчанка, пневмония, вакцинация, 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина, иммуносупрессивная терапия, генно-инженерные биологические препараты.

The aim of the work is to study the immunogenicity, tolerability, and clinical efficacy of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV-23) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Material and methods. The study included 61 patients with a confirmed diagnosis of SLE, including 53 women, 8 men, aged 19 to 68 years. The disease activity at the time of vaccination: in 9 patients — high, in 13 — medium, in 34 — low, in 5 — remission. Therapy outline: 59 patients received glucocorticoids (GC) 5–30 mg/day in terms of prednisolone, 45 — hydroxychloroquine (GC), 33 — cytostatics (CS), 22 — genetically engineered biological drugs (GEBD): 11 — rituximab (RTM), 10 — belimumab (BLM). 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in an amount of 0.5 ml (1 dose) was injected subcutaneously. Follow-up period: 9 patients — 3 months, 52 — 1 year after the vaccination. Patients were examined before vaccination, as well as in 1, 3, and 12 months after the vaccination. *Results and discussion.* After a year of observation, the number of «responders» to vaccination was 61.5%, «non-responders» — 38.5%. There was a decreased response to vaccine in patients receiving GEBD compared with patients who did not receive GEBD (40% and 75%, respectively), $p=0.02$. No differences were found against the background of RTM and BLM therapy. Administering GC in a dose exceeding 10 mg/day did not lead to a more significant decrease in response to vaccine compared to other patients. Standard local vaccination reactions of mild to moderate severity were noted in 50.8% of the patients, general reaction of mild severity — in 1 patient (1.6%), hyperergic Arthus-like reaction — in 1 patient (1.6%), the symptoms of which were relieved in 7 days. During the observation period (1 year), not a single case of exacerbation of SLE, reliably associated with the vaccination, was registered, and

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: e-mail: verizubgm@gmail.com

no new autoimmune phenomena were identified. Clinically positive dynamics was noted in the form of a decrease in the number of episodes of pneumonia, as well as acute and exacerbated chronic bronchitis, sinusitis. **Conclusion.** Sufficient immunogenicity, good tolerance, and clinical effectiveness of PPV-23 in patients with SLE, incl. those, who received combined immunosuppressive therapy. Further studies are needed in large groups of patients with long follow-up periods.

Keywords: systemic lupus erythematosus, pneumonia, vaccination, 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine, immunosuppressive therapy, genetically engineered biological drugs.

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое мультисистемное воспалительное заболевание аутоиммунной природы. 70–90% от общего числа пациентов составляют женщины, преимущественно репродуктивного возраста, многие из них имеют маленьких детей. Известно, что дети первых лет жизни являются основными носителями пневмококков. У взрослых частота носительства пневмококка составляет 5–7%, в то время как при проживании с детьми, она достигает 30% [1]. Практически все больные СКВ получают терапию глюкокортикоидами (ГК), многие — комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую ГК, гидроксихлорохин (ГХ), цитостатики (ЦС), а в последние годы — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), большей частью — анти-В-клеточные. К основным факторам риска развития пневмонии (Пн) при СКВ относят показатели, связанные с самим заболеванием (высокая активность, поражение лёгких в рамках СКВ, нейтропения, лимфопения, патология системы комплемента), наличие фоновых хронических заболеваний лёгких, а также проводимую иммуносупрессивную терапию [2].

В целом, инфекции при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) как причина летального исхода занимают второе место, уступая лишь активности болезни, при этом смертность от Пн составляет 11–22%, а при СКВ — 23–27% [3–5].

Согласно рекомендациям экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), иммунизация пневмококковыми вакцинами является важнейшим фактором профилактики тяжёлых респираторных инфекций у больных ИВРЗ и настоятельно рекомендуется этим пациентам [6, 7]. Вакцинация при СКВ призвана обеспечить непрерывность иммуносупрессивной терапии, уменьшение риска тяжёлых обострений и летального исхода, а также эффективна с фармакоэкономических позиций.

Цель исследования — изучение иммуногенности, переносимости и клинической эффективности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных СКВ.

Материал и методы

В исследование включен 61 пациент с достоверным диагнозом СКВ, из них женщин — 53, мужчин — 8, в возрасте от 19 до 68 лет. Все больные соответствовали диагностическим критериям СКВ Американской коллегии ревматологов (ACR)

1997 г. и критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR 2012 г. [8]. Активность заболевания оценивали по индексу SLEDAI 2000 [9].

Длительность заболевания составила от 9 мес. до 42 лет. Активность заболевания на момент вакцинации у 9 (15%) пациентов расценена как высокая, у 13 (21%) — средняя, у 34 (55%) — низкая, у 5 (9%) — ремиссия. Проводимая терапия была следующей: 59 пациентов получали ГК в дозе 5–30 мг/сут в пересчёте на преднизолон, 45 — ГХ, 33 — ЦС (17 — микофенолата мофетил, 4 — метотрексат, 1 — микофеноловую кислоту, 6 — азатиоприн, 5 — циклофосфамид, 1 — циклоспорин), 22 — ГИБП (10 — ритуксимаб — РТМ, 10 — белимумаб — БЛМ). РТМ вводили в дозах 500–1000 мг на курс 1 раз в 6–12 мес, БЛМ — от 400 до 720 мг ежемесячно. У одной пациентки выполнены однократные введения РТМ и БЛМ в сроки 8 и 4 мес. до вакцинации, соответственно.

23-валентную полисахаридную пневмококковую вакцину (Пневмо-23, Sanofi Pasteur, Пневмовакс, MSD) в количестве 0,5 мл (1 доза) вводили подкожно.

Сроки наблюдения после вакцинации составили более 3 мес. у 9 пациентов, более 12 мес. — у 52. Больные были обследованы исходно, через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации. Во время визитов проводили стандартные клинические и лабораторные исследования, а так же определяли уровень антител (АТ) к *S.pneumoniae* в сыворотке крови с помощью коммерческих наборов (VaccZyme™ PCP Ig 2 (The Binding Site Ltd, Birmingham, UK). Для каждого больного определяли коэффициент вакцинального ответа (КВО), вычисляемый как отношение содержания АТ на 2-м и 3-м визитах к исходному. Имунный ответ на вакцину расценивали как достаточный, если уровни АТ как минимум в 2 раза превышали исходные на протяжении периода наблюдения.

Результаты и обсуждение

Динамику иммуногенности вакцины оценивали у 52 больных. Через 1–2 мес. после вакцинации у 37 (78,7%) пациентов отмечалось значимое (более чем в 2 раза по сравнению с исходным) повышение концентрации АТ к полисахаридам клеточной стенки *S.pneumoniae*. Через год после вакцинации значимое повышение концентрации пневмококковых АТ сохранялось у 32 (61,5%) пациентов («ответчики»). 20 (38,5%) из 52 больных расценены как «неответчики». Динамика концентрации пневмококковых АТ представлена в табл. 1.

У 9 из 20 «неответчиков» (17,3% от общего числа больных) через год имело место нарастание содержания пневмококковых АТ, однако оно было недостаточным. При этом КВО находился в диапазоне от 1 до 2.

Из 20 пациентов без адекватного вакцинального ответа 10 явились абсолютными «неответчиками», т. е. у них отсутствовало нарастание АТ на всех визитах. 6 больных из этой подгруппы получали ГИБП (3 — РТМ, 3 — БЛМ).

Таблица 1. Динамика содержания пневмококковых АТ у больных с СКВ в течение 1 года после вакцинации, n=52

Показатель	Исходно n=52	1–2 мес. n=47	12 мес. n=52
Концентрация АТ, мг/л	67 ^a	405 ^b	166,9 ^c
Me (25; 75 перцентили)	(42,6; 105,8)	(143,5; 468,4)	(77,5; 377,4)
«ответчики» n (%)		37 (78,7%)	32 (61,5%)

Примечание. $p_{a-b}=0,000002$; $p_{a-c}=0,002$.

¹ По индексу SLEDAI 2000 выделяют следующие степени активности СКВ: 0 баллов — ремиссия, 1–5 баллов — низкая, 6–10 — средняя, 11–19 — высокая, >20 — очень высокая.

Таблица 2. Динамика показателей иммунологической активности и индекса активности SLEDAI (Me [25;75 перцентили]) до и через 12 мес. после вакцинации, n=52

Сроки наблюдения	Анти-ДНК <20 Ме/мл	С3 0,9–1,8 г/л	С4 0,1–0,4 г/л	SLEDAI
1-й визит (исходно)	25,9 [4,9; 83,5]	0,9 [0,8; 1,09]	0,16 [0,2; 0,2]	4 [2; 6]
2-й визит (1–2 мес.)	18,7 [4,9; 61]	0,98 [0,77; 1,17]	0,17 [0,13; 0,18]	2 [0; 4]
3-й визит (12 мес)	26,3 [7,2; 60,7]	0,92 [0,8; 1,07]	0,17 [0,11; 0,19]	2,5 [1,5; 4]

В дальнейшем, у 52 пациентов было проанализировано влияние на вакцинальный ответ особенностей течения заболевания и характера проводимой терапии.

Возраст пациентов не оказывал значимого влияния на выраженность вакцинального ответа. В подгруппе больных в возрасте до 50 лет (n=41) доля «ответчиков» оставила 63,4%, а среди пациентов старше 50 лет (n=11) — 54,5% (p=0,8).

Вакцинация проводилась пациентам в период ремиссии заболевания (n=7), с низкой активностью (n=28), со средней (n=11) и высокой (n=6) активностью СКВ. Анализ вакцинального ответа в зависимости от выраженности воспалительного процесса показал, что все пациенты с высокой степенью активности явились «ответчиками» на вакцину, а наименьшее число «ответчиков» (42,9%) наблюдалось среди больных, находящихся в ремиссии. При этом доля пациентов, получавших терапию ГИБП в этих двух подгруппах, была сходной (50 и 42,9%, соответственно).

Анализ иммуногенности ППВ-23 при различных схемах иммуносупрессивной терапии позволил установить, что у пациентов, получающих ГИБП, полноценный вакцинальный ответ наблюдался значительно реже, чем у больных без ГИБП (40 и 75%, соответственно, p=0,02). Каких-либо различий среди больных, получавших терапию РТМ или БЛМ, не выявлено. В зависимости от проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии доля ответчиков на вакцину была следующей: ГК+ГХ — 71,4%, ГК+ЦС+ГХ — 75%, ГИБП+ГК+ГХ — 50%, ГИБП+ГК+ЦС+ГХ — 33%. Таким образом, по мере подключения ГИБП и нарастания выраженности иммуносупрессии наблюдали снижение вакцинального ответа. Отсутствие значимых различий, возможно объясняется малым объемом выборки.

Переносимость вакцинации оценивали у всех пациентов (n=61), включенных в исследование. У 28 (45,9%) больных вакцинальные реакции отсутствовали, у 31 (50,8%) — отмечались местные реакции лёгкой и средней степени выраженности (боль, припухлость, гиперемия кожи в месте инъекции вакцины), длительностью от 2 до 7 дней, у 1 (1,6%) — общая слабость в течение 1 мес., не потребовавшая дополнительных назначений. Указанные реакции по причине их типичности расценены как имеющие непосредственную связь с вакцинацией. Они были полностью обратимыми, не имели определённых ассоциаций с активностью процесса, проводимой терапией, не требовали прекращения лечения основного заболевания или назначения противодействующих мероприятий. У одной пациентки (1,6%) развилась гиперергическая реакция по типу феномена Артюса, симптомы полностью купировались в течение 7 дней на фоне применения антигистаминных препаратов и ГК местно.

Каких-либо ассоциированных с вакцинацией изменений индекса активности СКВ SLEDAI, нарастания сывороточных концентраций анти-ДНК, С3- и С4-компонентов комплемента (как основных показателей иммунологической активности СКВ), а также развития новых аутоиммунных феноменов не наблюдали (табл. 2). Отклонения лабораторных параметров функции костного мозга, печени и почек, связанные с вакцинацией, не зафиксированы.

Данные по клинической эффективности вакцинации у 52 больных представлены в табл. 3.

В течение года после вакцинации отмечено значимое уменьшение числа ИНДП по сравнению с тем же самым интервалом до вакцинации (13,5 и 44,2%, соответственно, p=0,001). После вакцинации не было случаев повторной пневмонии, тогда как до вакцинации она имела место у 4 (7,7%) пациентов.

Таблица 3. Респираторные инфекции у больных СКВ до и после вакцинации $n=52$

	В течение 1 г. до вакцинации		В течение 1 г. после вакцинации		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
ИВДП	10	19,2	5	9,6	0,3
ИНДП:	23	44,2	7	13,5	0,001
Пневмония,	8	15,4	3	5,8	0,2
В т.ч. повторная (2–3 эпизода)	4	6,7	0	0	
О. бронхит	10	19,2	3	5,8	0,07
Обострение. хр. бронхита	5	13,3	1	4,2	0,2

Примечание. ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей; ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей.

У 3 (5,8%) из 52 пациентов в течение года после вакцинации развилась пневмония нетяжёлого течения, симптомы которой купировались после 7- и 5-дневного курса пероральной антибиотикотерапии в амбулаторных условиях. 2 пациентки получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, включая ГИБП (1-БЛМ, 1-РТМ), у обоих вакцинальный ответ отсутствовал. У одной из них имелось интерстициальное поражение лёгких (в рамках СКВ), рецидивирующие бронхиты и синуситы, пневмонии в анамнезе, к тому же трудовая деятельность была связана с повышенным риском респираторных инфекций (врач-лаборант стационара). У второй пациентки пневмонии в анамнезе не отмечались, но в семье были дети, посещавшие школу. У третьей пациентки (воспитатель в детском саду) в анамнезе имелись 2 случая пневмонии. Таким образом, у данных пациентов имелись предрасполагающие факторы для развития ИНДП: анти-В-клеточная терапия с отсутствием адекватного вакцинального ответа — у 2, интерстициальное поражение лёгких — у 1, трудовая деятельность и домашнее окружение, связанные с повышенным риском вирусного/бактериального инфицирования — у 3.

Вакцинация является основным методом профилактики тяжёлых респираторных инфекций у иммунокомпрометированных лиц. Необходимость и возможность вакцинации больных с ИВРЗ, в первую очередь, для предотвращения тяжёлых инфекций НДП всё более завоёвывает умы врачей и пациентов [10–12]. По мере внедрения вакцинации в клиническую практику, становится очевидным, что пневмококковые вакцины безопасны для больных РЗ: они, в целом, хорошо переносятся, не вызывают обострения основного заболевания, не приводят к развитию новых аутоиммунных феноменов. Имеются многочисленные исследования, в том числе проводимые в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, свидетельствующие о высокой клинической эффективности и безопасности ППВ-23 у больных с ИВРЗ [13–16].

Иммуногенность пневмококковой вакцины рассматривается как достаточная, если КВО составляет 2 и более. В общей популяции в течение 2–3 нед. после вакцинации указанные значения КВО достигаются не менее, чем у 80% вакцинированных.

В нашей группе из 52 пациентов практически все получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, в т. ч. 20 — ГИБП. Тем не менее, значимое повышение концентрации специфических антител через 1–2 мес. после вакцинации отмечалось у 78,7% больных, а через год сохранялось у 61,5% («ответчики»). Аналогичные результаты получены другими авторами, исследовавшими иммуногенность ППВ-23 при РА и СКВ [17].

Приём ГК в средних дозах (12,5–30 мг/сут) не приводил к выраженному снижению вакцинального ответа у нашей группы пациентов (66,7% «ответчиков»). Эти данные согласуются с результатами, полученными ранее у больных РА, у которых терапия ГК не оказывала негативного влияния на показатели вакцинального ответа [13].

При терапии ГИБП полноценный вакцинальный ответ регистрировали значимо реже, чем без ГИБП ($p=0,02$). Эти данные соответствуют наблюдениям других авторов, свидетельствующих о негативном влиянии ГИБП, а именно анти-В-клеточных препаратов, на иммуногенность пневмококковых вакцин [18–22]. При сопоставлении выраженности негативного влияния РТМ и БЛМ на иммуногенность вакцины явных различий не получено.

При иммунизации ППВ-23 больных СКВ большинство исследователей отмечают отсутствие серьёзных неблагоприятных реакций, а также значимого влияния на активность болезни по шкале SLEDAI [23–25]. В нашем исследовании также не было зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ или нового аутоиммунного феномена, достоверно связанных с проведённой вакцинацией.

За длительный период применения пневмококковых вакцин серьёзные неблагоприятные реакции, в частности анафилактические, регистрировались крайне редко. По данным многих исследований, местные вакцинальные реакции (болезненность в месте инъекции, локальные отёк и эритема) развиваются примерно у 30% пациентов [26]. Эти данные нашли своё подтверждение при проведении вакцинации ППВ-23 больных РА в ФБГНУ НИИР им. В. А. Насоновой, где частота местных вакцинальных реакций составила 35% [13]. В настоящей работе местные реакции, не сопровождавшиеся ухудшением общего состояния, наблюдались у 51% больных, что, возможно, отражает по-

вышенную активность иммунной системы при СКВ. Феномен Артюса, развившийся у одной пациентки после введения вакцины, относят к редким поствакцинальным явлениям. Эта реакция была купирована за несколько дней без каких-либо серьёзных последствий.

Основываясь на теоретических рисках обострения болезни после иммунизации у нестабильных больных с ИВРЗ, эксперты EULAR рекомендуют проводить вакцинацию в неактивную фазу заболевания [7]. Однако наличие больных СКВ со средней и высокой степенью активности (36%) на исходном этапе нашего исследования, а также отсутствие отрицательной динамики индекса SLEDAI и основных иммунологических показателей на протяжении годовичного периода наблюдения позволяют вести речь о безопасности вакцинации, выполненной не только в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), но и на фоне активного воспалительного процесса.

В целом, клиническая эффективность вакцинации подтверждена положительной динамикой в виде уменьшения числа пневмоний, эпизодов острого и обострения хронического бронхита, а также более лёгкого течения пневмонии (по сравнению с предыдущими) в 3 зарегистрированных

случаях. Наряду с этим многие пациенты отмечали уменьшение количества эпизодов ОРВИ после проведённой вакцинации.

Заключение

Таким образом, показана достаточная иммуногенность и клиническая эффективность ППВ-23 у больных СКВ, в т. ч. получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию. ППВ-23 отличается хорошей переносимостью у больных СКВ. Наблюдавшиеся типичные вакцинальные реакции не влияли на течение основного заболевания и проводимую терапию. Необходимы дальнейшие исследования на больших выборках больных с длительными сроками наблюдения с целью более полной оценки клинической эффективности, иммуногенности и безопасности указанной вакцины при СКВ.

«Настоящее исследование выполнено в рамках поисковой научной темы «Технология оценки эффективности и безопасности иммунизации 23-валентной пневмококковой вакциной у пациентов с первичным и вторичным антифосфолипидным синдромом». Номер научной темы НИОКР: АААА-А20-120040190012-4»

ЛИТЕРАТУРА

1. Доступно по ссылке: <https://yaprivit.ru/diseases/pnevmonokkovaya-infekciya>
2. Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2009. — 24 с. / Polyanskaya M.V. / Pneumonia in patients with rheumatic diseases: frequency of occurrence, clinical picture, risk factors: Author's abstract. Dis. ... PhD in Medicine]. Moscow; 2009. 24 p. [in Russian].
3. Tektonidou M.G., Lewandowski L.B., Hu J. et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017 Dec; 76 (12): 2009–2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663
4. Moss K.E., Ioannou Y., Sultan S.M. et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 409–413. doi: 10.1136/ard.61.5.409
5. 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: 309–317. doi: 10.1177/0961203307077987
6. Van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (3): 414–422. doi: 10.1136/ard.2010.137216
7. 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
8. Petri M., Orbai A.M., Alarcon G.S. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (8): 2677–286. doi: 10.1002/art.34473.
9. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29 (2): 288–291.
10. 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 Nov; 46 (6): 446–453. doi: 10.1080/03009742.2016.1242774
11. Loubet P., Kerneis 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. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.012
12. Subesinghe S., Rutherford A.I., 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
13. Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н. и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 6. — С. 674–680. / Naumtseva M.S., Belov B.S., Aleksandrova E.N. et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmtologiya. Rheumatology Science and Practice* 2016; 54 (6): 674–680 [in Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-674-680.
14. Bukhanova D., Sergeeva M., Belov B. et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in ra patients: results of a 4-year follow up study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77 Suppl 2: 1060. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1586
15. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3173
16. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3646
17. Elkayam O., Paran D., Caspi D. et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (2): 147–153. doi: 10.1086/338043.
18. Hua C., Barnette T., Combe B., Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014 Jul; 66 (7): 1016–1026. doi: 10.1002/acr.22246
19. Crnkic Kapetanovic M., Saxne T., Jönsson G. et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (5): R171. doi: 10.1186/ar4358
20. Binder M., Otto F., Mertelmann R. et al. The epitope recognized by rituximab. *Blood* 2006; 108 (6): 1975–1978. doi: 10.1182/blood-2006-04-014639

21. *Маслянский А.Л., Мазуров В.И., Зоткин Е.Г.* Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9. — № 1. — С. 15–34 / *Maslyanskiy A.L., Mazurov V.I., Zotkin E.G.* Anti-B-cell therapy for autoimmune diseases. Medicinskaya Immunologiya 2007; 9 (1): 15–34 [in Russian]
22. Centers for Disease Control (CDC). Pneumococcal polysaccharide vaccine. Morb Mortal Wkly Rep 1989; 38 (5): 64–68, 73–76.
23. *Pugès M., Biscay P., Barnetche T. et al.* Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. Rheumatology 2016; 55 (9): 1664–1672. doi: 10.1093/rheumatology/kew211.
24. *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. doi: 10.1038/srep37817.
25. *Bühler S., Eperon G., Ribi C. et al.* Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Swiss Med Wkly 2015 Jul 28; 145: w14159. doi: 10.4414/smw.2015.14159
26. *Козлов Р. С.* Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — Т. 4. — № 1. — С. 61–69. / *Kozlov R. S.* Sovremennye vozmozhnosti specificheskoy profilaktiki pnevmokokkovykh infekcij. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioter 2002; 4 (1): 61–69. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тарасова Галина Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва

Черкасова Мария Владимировна — к. б. н., заведующая лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва

Соловьев Сергей Константинович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией интенсивных методов терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва

Асеева Елена Александровна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва

Решетняк Татьяна Магомедалиевна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией сосудистой ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва

Попкова Татьяна Валентиновна — д. м. н., заведующая лабораторией системных ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва

Кошелева Надежда Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва