

Вакцинопрофилактика *Herpes zoster* при ревматических заболеваниях: пересмотр парадигмы и новые возможности

*Г. И. ГРИДНЕВА, Б. С. БЕЛОВ, Е. С. АРОНОВА

ФБГНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Vaccine Prophylaxis of *Herpes Zoster* In Rheumatic Diseases: Paradigm Revision and New Opportunities

*GALINA I. GRIDNEVA, BORIS S. BELOV, EVGENIA S. ARONOVA

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Резюме

Актуальность. Вопросы вакцинации против герпесвирусной инфекции по-прежнему важны для ревматологической практики. Данная инфекция часто развивается у пациентов, получающих иммуносупрессивное лечение, особенно ингибиторами янус-киназы (класс-специфическая нежелательная реакция) и генно-инженерными биологическими препаратами.

Цель обзора — осветить современное состояние вопроса вакцинации против *Herpes zoster* (HZ).

Материал и методы. Проанализировано 37 печатных работ (4 отечественных, 33 зарубежных), в которых рассмотрены механизмы патогенеза и клинические особенности герпесвирусной инфекции у пациентов с иммунодефицитом, как с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), так и без таковых, частота и разнообразие поствакцинальных реакций, осложнений и обострений течения ИВРЗ.

Результаты. В настоящее время имеет место тенденция к переоценке отношения ревматологического сообщества к вакцинации против HZ, в том числе живой вакциной. Данные литературы позволяют выразить оптимизм в отношении эффективной профилактики опоясывающего лишая у больных, которым планируется назначение, в первую очередь, препаратов из группы ингибиторов янус-киназы. К преимуществам адъювантной рекомбинантной субъединичной вакцины (Shingrix®) следует отнести возможность её применения на фоне лечения антиревматическими препаратами без существенных ограничений, в том числе не откладывая инициацию необходимой терапии.

Заключение. Публикации по проблеме вакцинации против HZ немногочисленны. Необходимо проведение тщательно контролируемых исследований по эффективности и безопасности противогерпетических вакцин с акцентом на поствакцинальное течение ИВРЗ у больных ревматологического профиля, в том числе на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: вакцинация; *Herpes zoster*; ревматические заболевания; генно-инженерные биологические препараты; поствакцинальные реакции; безопасность

Для цитирования: Гриднева Г. И., Белов Б. С., Аронова Е. С. Вакцинопрофилактика *Herpes zoster* при ревматических заболеваниях: пересмотр парадигмы и новые возможности. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 3–4: 70–76. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-70-76.

Abstract

Background. The issues of vaccination against the herpesvirus infection are still important in rheumatological practice. This infection often develops in patients receiving immunosuppressive treatment, especially Janus kinase inhibitors (a class-specific adverse reaction) and genetically engineered biologics.

The aim of this review is to highlight the current state of the issue of vaccination against *Herpes zoster* (HZ).

Materials and Methods. 37 publications (4 domestic, 33 foreign) were analyzed, in which the mechanisms of pathogenesis and clinical features of herpesvirus infection in patients with immunodeficiency, both with and without immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRD), the frequency and variety of post-vaccination reactions, complications and exacerbations of the course of IIRD were considered.

Results. There is currently a trend towards reassessment of the rheumatological community's opinion about HZ vaccination, including live vaccine. Literature data allow us to express optimism regarding the effective prevention of herpes zoster in patients who plan to take drugs, primarily from the group of Janus kinase inhibitors. The advantages of the adjuvant recombinant subunit vaccine (Shingrix®) include the possibility of its use against the background of treatment with antirheumatic drugs without significant restrictions, as well as no need to postpone the initiation of the necessary therapy.

© Коллектив авторов, 2022

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

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 34-A Kashirskoe highway, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, 115522 Russian Federation. E-mail: gigradneva@mail.ru

Conclusions. Publications on the issues of HZ vaccination are few. It is necessary to conduct carefully controlled studies on the efficacy and safety of antiherpetic vaccines with an emphasis on the post-vaccination course of IIRD in patients with rheumatological profile, including in the Russian Federation.

Keywords: vaccination; Herpes zoster; rheumatic diseases; genetically engineered biological preparations; post-vaccination reactions; security

For citation: Gridneva G. I., Belov B. S., Aronova E. S. Vaccine prophylaxis of Herpes Zoster in rheumatic diseases: paradigm revision and new opportunities. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 3–4: 70–76. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-70-76.

Введение

Herpes zoster (HZ) — заболевание вирусной природы, характеризующееся односторонними герпетическими (пузырьковидными полиморфными зудящими) высыпаниями на коже с сильным болевым синдромом. Вирус ветряной оспы — *Varicella zoster virus* (VZV) — высококонтагиозный вирус семейства Herpesviridae, который вызывает ветряную оспу у детей и опоясывающий лишай (ОЛ) по достижении взрослого возраста [1].

Вирус проникает в организм через верхние отделы респираторного тракта или конъюнктиву. После первичного инфицирования VZV остаётся в латентном состоянии в нервных ганглиях и может активизироваться позднее в течение жизни, вызывая ОЛ.

Иммунологический ответ при VZV обусловлен, в первую очередь, CD4+ и цитотоксическими CD8+ Т-клетками. Примечательно, что на сателлитных ганглиальных клетках ганглиев наблюдается активация экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС-I) и МНС-II. Следовательно, эти клетки играют активную роль в управлении иммунным ответом при HZ [2].

Напомним, что иммунологическая память — это способность иммунной системы быстро и целенаправленно распознавать антиген, с которым организм ранее сталкивался, и инициировать соответствующий иммунный ответ [3]. Риск обсуждаемой инфекции увеличивается с возрастом, что, как полагают, связано с уменьшением клеточного иммунитета против HZ. A. Weinberg и соавт. [4] смоделировали ответ на HZ у молодых и пожилых людей, чтобы лучше понять иммунные характеристики, которые могут способствовать повышенной восприимчивости к HZ в пожилом возрасте. Молодые (25–40 лет, $n=25$) и пожилые (60–80 лет, $n=33$) взрослые имели аналогичную по выраженности реакцию иммунологической памяти, но у последних ответы были отсрочены. Увеличение бифункциональных VZV-специфических CD4+ и CD8+ эффекторных Т-клеток после стимуляции живой вакциной наблюдалось только у молодых людей. У пожилых лиц увеличение VZV-стимулированных CD4+ и CD8+ Т-клеток от исходного уровня до поствакцинального было связано с одновременным снижением VZV-па-

мяти и CD8+ эффекторных реакций, соответственно. Авторы сделали вывод, что высокая доля стареющих и истощённых VZV-специфических Т-клеток у пожилых людей способствует их слабому эффекторному ответу на провокацию VZV. Это может лежать в основе их неспособности сдерживать реактивацию VZV и предотвращать развитие HZ [4].

Таким образом, у пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом HZ может активизироваться и вызвать опоясывающий герпес или ОЛ. Заражение возможно от человека, который болен опоясывающим герпесом или ветряной оспой. Пути передачи вируса — воздушно-капельный, контактный, также возможен трансплацентарный путь. Вирус нейродермотропный, то есть может поражать клетки нервной системы и эпителия кожи. Встречаются диссеминированные формы, которые могут быть ограничены кожей или протекать с вовлечением центральной нервной системы, описано также поражение лёгких и других органов. Осложнения данной инфекции могут быть дерматологическими (например, вторичный бактериальный процесс), неврологическими (длительная боль, сегментарный парез, инсульт), офтальмологическими (кератит, иридоциклит, вторичная глаукома) или висцеральными (пневмония, гепатит) [5].

Наиболее частые причины активизации инфекции следующие: приём препаратов, снижающих иммунитет, хронические стрессы и изнуряющий физический труд, локальное переохлаждение, онкологические заболевания (лимфогранулематоз, злокачественные опухоли), последствия лучевой терапии, пересадка органов и костного мозга, а также стадия перехода в синдром приобретённого иммунного дефицита (СПИД) у больных ВИЧ-инфекцией. Предрасполагающими факторами принято считать возраст старше 55 лет (по разным источникам, от 50 до 60 лет), беременность, состояние после длительного лечения антибиотиками, цитостатиками, глюкокортикоидами (ГК).

Обязательным компонентом активизации инфекции является своеобразный вирусный ганглионеврит с поражением межпозвоночных ганглиев (или ганглиев черепных нервов) и задних корешков. Вирус может вовлекать в процесс вегетативные ганглии и обуславливать менингоэнцефалит. Могут поражаться внутренние ор-

ганы. Таким образом, в картине ОЛ в отличие от ветряной оспы на первый план выступают главным образом нейротропные патогенные свойства вируса. Примерно у трети пациентов развивается постгерпетическая невралгия, которая может продолжаться в течение нескольких недель и месяцев [5–7].

По данным ВОЗ, смертность от герпетических энцефалитов и диссеминированных форм болезни (15,8%) занимает II место после такового показателя при гриппе и ОРВИ [8].

Риск НЗ при ревматических заболеваниях

Инфекция НЗ — область особого интереса в ревматологии. Заболеваемость опоясывающим герпесом в разных группах пациентов с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями колеблется от 6,8 на 1000 пациенто-лет у больных подагрой до 19,9 на 1000 пациенто-лет при системной красной волчанке (СКВ) [9]. Показано, что риск заболевания НЗ у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и псориатическим артритом (ПСА) в 1,5–2 раза выше, чем в популяции и является более высоким у лиц старше 61 года по сравнению с больными в возрасте 50–60 лет [9, 10].

По данным сотрудников Торонтского университета, при обследовании когорты из 422 больных СКВ у 83 зарегистрированы явления НЗ. 35,4% больных сообщили о развитии НЗ в течение первых трёх лет от момента постановки диагноза СКВ, 14,6% — через 6–10 лет, 50% — более чем через 10 лет. Большинство пациентов (84,2%) никогда не получали противогерпетическую вакцинацию [11].

Согласно работе корейских авторов, использовавших данные общенациональной базы пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), были идентифицированы 1869 больных НЗ, у которых такие коморбидные состояния, как гематологические злокачественные новообразования, артериальная гипертензия, сахарный диабет и хронические заболевания лёгких и печени приводили к увеличению риска развития данной инфекции. Риск НЗ был выше у пациентов с СКВ (относительный риск — ОР 4,29, 95% ДИ 3,49, 5,27) и болезнью Бехчета (ОР 4,54, 95% ДИ 3,66, 5,64), чем с ревматоидным артритом (РА). Применение стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), иммунодепрессантов, ингибиторов фактора некроза опухоли- α (иФНО- α), ГК и даже нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) увеличивало риск развития ОЛ. Помимо широкого спектра БПВП (метотрексат — МТ, сульфасалазин, лефлуномид, гидроксихлорохин, такролимус, циклоспорин, циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил) оценивали

влияние некоторых ГИБП (инфликсимаб — ИНФ, этанерцепт, адалимумаб, ритуксимаб — РТМ). ИНФ и ГК (в дозе более 15 мг/сут в пересчёте на преднизолон) обладали наиболее высоким риском развития НЗ (ОР 2,91, 95% ДИ 1,72, 4,89; ОР 2,85, 95% ДИ 2,15, 3,77, соответственно), в то время как применение РТМ не вызывало повышения риска данной инфекции [12].

D. Schub и соавт. [13] проанализировали состояние VZV-специфического Т-клеточного иммунитета в 98 образцах от 90 пациентов с ревматическими заболеваниями, включая 70 больных (78 образцов) РА и 20 — серонегативными спондилоартритами (СпА) различных типов, с оценкой влияния заболевания и противоревматической терапии продолжительностью не менее 12 нед. на клеточные показатели. Контрольную группу составили здоровые иммунокомпетентные лица. Пациенты, которые не получали противоревматическую терапию (кроме ГК) в течение как минимум 12 нед. до взятия крови, составили группу так называемых нелеченых больных. Реактивные CD4 Т-клетки идентифицировали по ко-экспрессии маркера активации CD69 и IFN- γ после стимуляции. Количество CD4 Т-клеток у пациентов с РА и СпА было ниже, чем в контрольной группе. Более низкий процент реактивных CD4 Т-клеток у пациентов с РА не был связан с активностью заболевания, другими клиническими параметрами, приёмом ГК и/или их дозировкой. Уровень VZV-специфических Т-клеток был уменьшен у пациентов, получающих стандартные БПВП (сБПВП), по сравнению с нелечеными пациентами с РА, и в большей степени снижен у больных, получающих ГИБП.

Пациенты, получающие комбинацию сБПВП и ГИБП, имели самые низкие показатели VZV-специфических Т-клеток по сравнению с нелечеными больными. Уровни Т-клеток не отличались между пациентами на терапии МТ и без него. Также не наблюдалось различий в уровнях VZV-специфического IgG. VZV-специфические CD4 Т-клетки у пациентов не проявляли каких-либо признаков функционального нарушения. Отмечена обратная корреляция уровней VZV-специфических Т-клеток с возрастом. Авторы приходят к заключению, что значимо более низкое содержание VZV-специфических CD4 Т-клеток у пациентов с РА может быть основным объяснением повышенной частоты реактивации VZV. Значение роли клеточного звена адаптивного иммунитета подчёркивается тем фактом, что IgG к VZV у пациентов не отличались от группы здорового контроля. Это согласуется с данными C. Rondaan и соавт. [14], которые отметили у больных СКВ значимое снижение частоты VZV-специфических Т-клеток даже при наличии повышенных уровней VZV IgG.

Следовательно, подтверждается предположение о том, что низкий VZV-специфический клеточный (но не гуморальный) иммунитет может быть основной причиной повышенной заболеваемости ОЛ пациентов с РА.

В ходе анализа японской когорты из 7815 больных РА стандартизованный показатель заболеваемости HZ составил 8,5 случаев на 1000 пациенто-лет. При использовании регрессионной модели Кокса основными факторами риска развития HZ при РА были увеличение возраста на каждые 10 лет (коэффициент риска — Hazard ratio-HR 1,14, 95% ДИ 1,03–1,26, $p < 0,05$), интервал 0,5–1,5 балла в соответствии с японской версией опросника по оценке состояния здоровья — J-NAQ (HR 1,51, 95% ДИ 1,09–2,10, $p < 0,05$), применение MT (HR 1,58, 95% ДИ 1,06–2,36, $p < 0,05$) и ГИБП (HR 1,88; 95% ДИ 1,44–2,47, $p < 0,01$) [15].

Обобщённые данные о применении ингибиторов янус-киназы (иJAK) тофацитиниба (ТОФА) ($n=5888$), барицитиниба (БАРИ) ($n=3520$) и упадацитиниба ($n=1736$) в рамках клинических исследований фаз II и III продемонстрировали значимое увеличение частоты развития HZ-инфекции для всей группы препаратов в целом (ОР 1,7, 95% ДИ 1,02–2,83) и БАРИ в частности (ОР 2,86; 95% ДИ 1,26–6,50). Зарегистрировано восемь случаев диссеминированной HZ-инфекции в группах ТОФА и БАРИ, по четыре в каждой, и три в группе плацебо [16]. Потенциальная реактивация латентной HZ-инфекции на сегодняшний день рассматривается как класс-специфическая нежелательная лекарственная реакция иJAK [17]. Так, ТОФА при РА снижает продукцию интерферона- γ , способствуя уменьшению его противовирусного эффекта, уменьшает пролиферацию и активацию HZ-специфических CD4⁺-Т-клеток, подавляет экспрессию специфических рецепторов CXCR3 на указанных клетках. Вакцинация, выполненная до начала применения препарата, может повысить контроль над данной инфекцией [18].

Согласно опубликованным в январе 2022 г. результатам наблюдения 13 991 пациента из немецкого регистра RABBIT, частота HZ с поправкой на экспозицию (exposure-adjusted event rate — EAER, т. е. число пациентов, испытавших как минимум один эпизод HZ за период наблюдения, деленное на общее количество человеко-лет, подверженных риску HZ) была максимальной при приёме иJAK (21,5), в меньшей степени — у пациентов, получающих анти В-клеточную терапию, (10,3), иФНО- α , кроме этанерцепта (9,3), ингибиторы интерлейкина-6 (8,8), этанерцепт (8,6), абатацепт (8,4) и синтетические БПВП (7,1). Результаты свидетельствуют о 3,6-кратном увеличении риска HZ, связанного с применением иJAK, и повышенном риске HZ при лечении ГИБП по сравнению с БПВП [19].

Долгое время в ревматологическом сообществе господствовало негативное, или, по крайней мере, настороженное отношение к применению противогерпетических вакцин у пациентов, принимающих цитостатические препараты; фокус внимания был смещён на превентивное лечение или полноценную терапию обострений ОЛ [20]. Однако в последние годы такая парадигма претерпевает значительные изменения.

Существующие вакцины против HZ

В настоящее время в клинической практике доступны две вакцины для профилактики HZ и постгерпетической невралгии у пациентов в возрасте ≥ 50 лет. Атенуированная живая вакцина против опоясывающего лишая (Zostavax®; в англоязычной литературе упоминается как LZV) [21] для однократного введения и бустерной вакцинации стала доступна в 2006 г. Адьювантная рекомбинантная субъединичная вакцина (Shingrix®; в англоязычной литературе упоминается как HZ/su) вводится в двух инъекциях с разницей в 2–6 мес., применяется с 2017 г. [22].

HZ/su не содержит живой вирус, но в состав вакцины входит адьювант для усиления иммунного ответа. Это позволяет ей, по данным производителя, в 97% случаев быть эффективной для предотвращения ОЛ, независимо от возраста человека. Данная вакцина лицензирована Европейским медицинским агентством в марте 2018 г. и после проведения клинических исследований, вероятно, заменит живую вакцину у больных с ИРВЗ [23]. В Российской Федерации вакцина пока не зарегистрирована.

До настоящего времени HZ/su считалась эффективной в течение, как минимум, 4 лет после вакцинации. В июне 2020 г. было начато исследование 1 фазы Persistence of Protection by Shingrix [24], заключающееся в сопоставлении профилактической эффективности у лиц, вакцинированных LZV или HZ/su, после внутрикожного введения вируса ветряной оспы vOka. Имеющиеся данные исследований свидетельствуют о более высокой эффективности HZ/su по сравнению с LZV, однако при назначении первой чаще наблюдаются локальные постинъекционные реакции [25].

Вакцинация против HZ при ИРВЗ

Согласно рекомендациям различных медицинских ассоциаций всего мира, применение живых вакцин противопоказано пациентам, принимающим иммуносупрессивную терапию. В 2016 г. Американская коллегия ревматологов (ACR) рекомендовала введение LZV пациентам старше 50 лет

перед применением таргетных БПВП или ГИБП [26]. Ранее Корейское общество инфекционистов (Korean Society of Infectious Diseases) рекомендовало применение LZV для лиц старше 60 лет за один месяц до начала терапии ГИБП, либо через месяц после её отмены с возможностью вакцинации на фоне лечения низкими дозами ГК и/или МТ [27, 28].

J. R. Curtis и соавт. [29] выполнили РПКИ по изучению LZV у 617 пациентов с РА, у которых лечение иФНО- α было начато не менее чем за 30 дней до рандомизации. Критерием включения для первых 100 больных было отсутствие терапии ГК в течение 30 дней до рандомизации и положительный титр IgG к вирусу HZ. В подгруппе участников с РА ($n=368$) активность основного заболевания не нарастала в течение 6 нед. после вакцинации, на протяжении этого же срока не выявлено ни одного случая HZ. К шестому месяцу HZ развился у 10 человек в группе LZV и 10 — плацебо. К завершению годовичного наблюдения у 12 участников предполагалось развитие ОЛ (7 в группе LZV и 5 — плацебо); из них 8 были тестированы на наличие вируса HZ, все результаты были отрицательными. Четверо участников не тестировались: у 1 не было никаких видимых изменений кожи; у 2 с большой вероятностью имели место аллергические реакции, а не ОЛ; 1 был осмотрен местным врачом и не связывался с координационным центром для тестирования [29].

Национальный фонд псориаза (National Psoriasis Foundation, США) — крупнейшая в мире некоммерческая организация, занимающаяся проблемами лиц с псориазом (ПСО) и ПСА, — рекомендует назначение LZV пациентам старше 50 лет, которые либо не проводят системную терапию, либо получают иммуносупрессивные препараты в низких дозах, например, ГК <20 мг/день в эквиваленте по преднизолону или МТ <0,4 мг/кг/нед. При выборе вакцины предпочтение рекомендуется отдавать HZ/su, которая показана всем больным ПСО/ПСА старше 50 лет и пациентам моложе 50 лет, получающим ТОФА, системные ГК или комбинированную (ГИБП+БПВП) терапию. Применение этой вакцины оптимально до начала активной системной терапии, но также возможно на фоне продолжающегося лечения БПВП и ГИБП. Для пациентов моложе 50 лет, получающих иную иммуносупрессивную терапию, иммунизация данной вакциной обсуждается в каждом конкретном случае с индивидуальной оценкой риска [30].

Мультидисциплинарный комитет канадских специалистов рекомендует назначать LZV пациентам с аутоиммунными заболеваниями за 2–4 нед. до начала иммуносупрессивной терапии либо во время её проведения лицам с высоким риском, но перед вакцинацией считает целесообразным

оценить уровень антител к HZ. Комитет также отдаёт предпочтение вакцине HZ/su [31].

В обновленных рекомендациях Европейского Альянса ревматологических ассоциаций (EULAR) по вакцинации (2019 г.) подчёркивается, что иммунизация против HZ может быть рассмотрена для больных ИВРЗ из групп высокого риска (дерматомиозит/полимиозит и СКВ) в любом возрасте. Здесь же указано, что LZV можно вводить пациентам с ИВРЗ за 4 нед. до начала ГИБП или и/АК, но не во время лечения этими препаратами. Однако в упомянутом документе отсутствуют рекомендации относительно применения HZ/su из-за недостаточного количества данных [32].

В недавно опубликованном крупном клиническом обзоре авторы делают общий вывод о том, что пациенты с низким уровнем иммуносупрессии могут быть вакцинированы LZV за 4 нед. до начала иммуномодулирующей терапии, однако препаратом выбора в большинстве случаев признаётся HZ/su [33].

Перед использованием LZV следует учитывать серологический статус по ветряной оспе, чтобы предотвратить первичное инфицирование после введения вакцины [32]. Исследование иммунного статуса перед вакцинацией LZV рекомендует также австралийская техническая консультативная группа по иммунизации (Australian Technical Advisory Group on Immunization — ATAGI) [34]. Смысл серологического тестирования перед вакцинацией заключается не столько в выявлении антител, указывающих на перенесённую герпесвирусную инфекцию, сколько в обнаружении недавнего контакта с HZ, а также в необходимости определения с выбором препарата. В частности, в качестве бустерной вакцинации применяют исключительно LZV и только в случае перенесённой ранее герпесвирусной инфекции. Кроме того, определение серологического статуса среди пациентов младше 50 лет является возможностью выявить лиц, не имеющих антител к HZ, в отношении которых могут быть расширены рамки применения вакцины [31, 32].

Сложные вопросы при вакцинации против HZ

К основным проблемам, связанным с вакцинацией против HZ, следует отнести недостаточный охват пациентов, соотношение эффективности и безопасности и риски обострения основного заболевания. Охват вакцинацией против HZ в большинстве стран остаётся недостаточным (субоптимальным). К наиболее частым причинам этого относят отсутствие рекомендации со стороны лечащего врача, недоверие к вакцине или боязнь нежелательных реакций [33]. Ретроспективный анализ, проведённый в США

по материалам 2006–2009 гг., показал, что факторами, положительно влияющими на охват вакцинацией, являлись возраст 60–64 лет, отсутствие приёма иФНО- α , меньшее число коморбидных заболеваний и отсутствие факта госпитализации в течение последних 6 мес. [35].

Данные об эффективности и безопасности обсуждаемых вакцин при ИВРЗ, к сожалению, немногочисленны. J. H. Koh и соавт. [36] провели наблюдательное исследование, в котором 41 пациент с РА (95% из них находились в ремиссии) был вакцинирован LZV. Через 12 нед. после вакцинации 36 пациентов (87,8%) оставались в ремиссии, у 3 (7,3%) диагностирована низкая активность заболевания ($2,6 \leq \text{DAS28} \leq 3,2$) и у 2 (4,9%) — умеренная активность ($3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$). У 6 пациентов с РА (14,6%) наблюдали обострение артрита ($\Delta \text{DAS28} > 1,1$) в интервале 6–12 нед. после вакцинации; у 4 из них были преходящие артриты, которые купировались спонтанно или после назначения низких доз ГК, тогда как 2 больным были назначены иФНО- α [36].

В ретроспективном исследовании, включавшем 403 пациента с РА, обострения отмечены в 5,7 и 2,3% случаев после введения 1 и 2 дозы HZ/su, соответственно. Под обострением РА понимали состояние, возникшее через 12 нед. после вакцинации, при котором требовалось введение дополнительных доз ГК. Наиболее распространёнными поствакцинальными реакциями были болезненность в месте инъекции, сыпь, лихорадка, боли в животе, тошнота и гриппоподобные симптомы. Все указанные реакции протекали легко и полностью разрешились [37].

В РПКИ 2 фазы, включавшем 112 пациентов с РА, ТОФА был назначен через 2–3 нед. после вакцинации LZV. Случаев HZ не отмечено, однако у одного пациента, не имевшего антител к HZ, зафиксирована диссеминированная вакцинальная реакция. Выработка антител и Т-клеточный ответ в группе ТОФА и плацебо были аналогичными [38].

Литература/References

1. Вакцина против ветряной оспы и опоясывающего лишая: документ по позиции ВОЗ, июнь 2014. ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень 20 июня 2014 года. 2014; 25: 265–288. https://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_herpes_zoster_vaccine_pp_ru_2014.pdf [Vaktsina protiv vetryanoy ospy i opoyasvayushchego lishaya: dokument po pozitsii VOZ, iyun' 2014. VOZ. Ezhenedel'nyj epidemiologicheskij byulleten' 20 iyunya 2014 goda. 2014; 25: 265–288. https://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_herpes_zoster_vaccine_pp_ru_2014.pdf (in Russian)]
2. Steain M., Sutherland J.P., Rodriguez M. et al. Analysis of T cell responses during active varicella-zoster virus reactivation in human ganglia. *J Virol*. 2014; 88 (5): 2704–2716. doi: 10.1128/JVI.03445-13.
3. Murphy K. Janeway's immunobiology (8th ed.). Garland Science. 2012; 892.
4. Weinberg A., Canniff J., Roupheal N. et al. Varicella-Zoster virus-specific cellular immune responses to the live attenuated zoster vaccine in young and older adults. *J Immunol*. 2017; 199 (2): 604–612. doi: 10.4049/jimmunol.1700290.
5. Johnson R.W., Alvarez-Pasquin M.-J., Bijl M. et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a

Заключение и выводы

Обобщая изложенное, авторы обращают внимание на происходящую в настоящее время переоценку отношения ревматологического сообщества к вакцинации против HZ, в том числе живой вакциной. Данные литературы представляются оптимистичными в отношении эффективной профилактики ОЛ у больных, которым планируется назначение, в первую очередь, препаратов из группы иJAK. К преимуществам HZ/su следует отнести возможность её применения на фоне лечения антиревматическими препаратами без существенных ограничений, что позволяет не задерживать инициацию терапии основного заболевания. Общее количество публикаций по проблеме вакцинации против HZ пока представляется недостаточным. Следовательно, необходимо проведение тщательно контролируемых исследований по эффективности и безопасности противогерпетических вакцин с акцентом на поствакцинальное течение ИВРЗ у больных ревматологического профиля, в том числе на территории Российской Федерации.

Дополнительная информация

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

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует. Работа не имела спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за статью.

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

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

multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015; 3: 10–20. doi: 10.1177/2051013615599151.

6. Nagel M.A., Gilden D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27: 356–60. doi: 10.1097/WCO.0000000000000092.
7. Alakloby O.M., Aljabre S.H., Randha W.A. et al. Herpes zoster in eastern Saudi Arabia: clinical presentation and management. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7: 457–62.
8. Викулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 5: 104–114. doi: 10.17116/klinderma2015145104-114. [Vikulov G.Kh. Immunologicheskie aspekty herpesvirusnykh infektsij. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2015; 5: 104–114. doi: 10.17116/klinderma2015145104-114. (in Russian)]
9. Yun H., Yang S., Chen L. et al. Risk of herpes zoster in autoimmune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 2328–2337. doi: 10.1002/art.39670.
10. Marra F., Parhar K., Huang B., Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jan 9; 7 (1): ofaa005. doi: 10.1093/ofid/ofaa005.
11. Kwan A., Rayes H.A., Lazova T. et al. Herpes zoster in SLE: prevalence, incidence and risk factors. *Lupus Sci Med*. 2022 Jan; 9 (1): e000574. doi: 10.1136/lupus-2021-000574.

12. Ryu H.J., Han J.O., Lee S.A. et al. Risk factors for herpes zoster in patients with rheumatic diseases: a nationwide cohort study in Korea. *Rheumatology*. 2021; 60 (5): 2427–2433. doi: 10.1093/rheumatology/keaa636.
13. Schub D., Assmann G., Sester U. et al. VZV-specific T-cell levels in patients with rheumatic diseases are reduced and differentially influenced by antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20 (1): 252. doi: 10.1186/s13075-018-1742-5.
14. Rondaan C., de Haan A., Horst G. et al. Altered cellular and humoral immunity to varicella-zoster virus in patients with autoimmune diseases. *Arthritis Rheum*. 2014; 66 (11): 3122–3128. doi: 10.1002/art.38804.
15. Yamaguchi R., Tanaka E., Nakajima A. et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the biologic's era from 2011 to 2015 and its association with methotrexate, biologics, and corticosteroids. *Mod Rheumatol*. 202232 (3): 522–527. doi: 10.1093/mr/roab026.
16. Bechman K., Subesinghe S., Norton S. et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 1; 58 (10): 1755–1766. doi: 10.1093/rheumatology/kez087.
17. Atzeni E., Talotta R., Nucera V. et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14 (11): 945–956. doi: 10.1080/1744666X.2018.1504678.
18. Almanzar G., Kienle F., Schmalzing M. et al. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58 (11): 2051–2060. doi: 10.1093/rheumatology/kez175.
19. Redeker L., Albrecht K., Kekow J. et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81: 41–47. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220651.
20. Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И. Отношение к риску возникновения опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*) на фоне лечения ревматоидного артрита метотрексатом. Безопасность и риск фармакотерапии. 2014; 1 (2): 27–30. [Murav'ev Yu.V., Gridneva G.I. Otnoshenie k risku vozniknoveniya opoyasyvayushchego gerpesa (*Herpes zoster*) na fone lecheniya revmatoidnogo artrita me-totreksatom. Bezopasnost' i Risk Farmakoterapii. 2014; 1 (2): 27–30. (in Russian)]
21. US Food and Drug Administration: Zostavax® (zoster vaccine live): high lights of prescribing information. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/media/119879/download>. Accessed 04 May 2021.
22. US Food and Drug Administration: Shingrix: highlights of prescribing information. 2019. Available at: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Shingrix/pdf/SHINGRIX.PDF. Accessed 22 June 2021
23. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В. Современные подходы к вакцинации больных с ревматическими заболеваниями. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 622–627. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200794. [Belov B.S., Tarasova G.M., Murav'eva N.V. Sovremennye podkhody k vaksinatсии bol'nykh s revmaticheskimi zabolovaniyami. Terapevticheskij Arkhiv. 2021; 93 (5): 622–627. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200794. (in Russian)]
24. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Persistence+of+Protection+by+Shingrix+&term=&cntry=&state=&city=&dist=/> Accessed 25 June 2021.
25. Tricco A.C., Zarin W., Cardoso R. et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018; 363: k4029. doi: 10.1136/bmj.k4029.
26. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. J.R. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 1–26. doi: 10.1002/art.39480.
27. Choi W.S., Choi J.-H., Kwon K.T. et al. Revised adult immunization guideline recommended by the Korean Society of Infectious Diseases, 2014. *Infect Chemother*. 2015; 47: 68–79. doi: 10.3947/ic.2015.47.1.68.
28. Choi W.S. Herpes zoster vaccine in Korea. *Clin Exp Vaccine Res*. 2013; 2: 92–6. doi: 10.7774/cevr.2013.2.2.92.
29. Curtis J.R., Cofield S.S., Bridges S.L. Jr. et al. The Safety and immunologic effectiveness of the live varicella-zoster vaccine in patients receiving tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2021; 174 (11): 1510–1518. doi: 10.7326/M20-6928.
30. Baumrin E., Van Voorhees A., Garg A. et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81 (1): 102–110. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.017.
31. Papp K.A., Haraoui B., Kumar D. et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg*. 2019; 23: 50–74. doi: 10.1177/1203475418811335.
32. 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.
33. Winthrop K.L., Tanaka Y., Lee E.B. et al. Prevention and management of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2022; 40 (1): 162–172. doi: 10.55563/clinexprheumatol/cpu6r9.
34. Australian Government Department Of Health: Australian Immunisation Hand book: Zoster (herpes zoster). 2018. Available at: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/zo>
35. Zhang J., Delzell E., Xie F. et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13: R174. doi: 10.1186/ar3497. Epub 2011 Oct 24.
36. Koh J.H., Lee J., Kim S.H. et al. Safety, and humoral and cell-mediated immune responses to Herpes Zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018; 45 (4): 465–469. doi: 10.3899/jrheum.170936.
37. Stevens E., Weinblatt M., Massarotti E. et al. Safety of the zoster vaccine recombinant adjuvanted in rheumatoid arthritis and other systemic rheumatic disease patients: a single center's experience with 400 patients. *ACR Open Rheumatol*. 2020; 2: 357–61. doi: 10.1002/acr2.11150.
38. Winthrop K.L., Wouters A.G., Choy E.H. et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: a randomized phase II trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 1969–77. doi: 10.1002/art.40187.

Информация об авторах

Гриднева Галина Игоревна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-0928-3911. ResearcherID: AFN-9929-2022. eLIBRARY SPIN-код: 2849-5029. Scopus Author ID: 56381565500

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

Аронова Евгения Сергеевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1833-5357. Researcher ID AAD-1849-2019. eLIBRARY SPIN-код: 8993-5795. Scopus Author ID 55913403200

About the authors

Galina I. Gridneva — Ph. D. in medicine, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0928-3911. ResearcherID: AFN-9929-2022. eLIBRARY SPIN: 2849-5029. Scopus Author ID: 56381565500

Boris S. Belov — D. Sc. in medicine, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7091-2054. Researcher ID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Evgenia S. Aronova — Ph. D. in medicine, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1833-5357. Researcher ID AAD-1849-2019. eLIBRARY SPIN: 8993-5795. Scopus Author ID 55913403200