

# Безопасность и эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой

Тарасова Г.М., Белов Б.С., Черкасова М.В., Асеева Е.А., Решетняк Т.М.,  
Попкова Т.В., Кошелева Н.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

**Цель исследования** – изучение безопасности и эффективности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных системной красной волчанкой (СКВ).

**Пациенты и методы.** В исследование включено 75 пациентов с достоверным диагнозом СКВ в возрасте 19–68 лет, 10 (13%) из них имели высокую активность СКВ, 18 (24%) – среднюю, 42 (56%) – низкую, у 5 (7%) – выявлена ремиссия заболевания. ППВ-23 вводили подкожно в разовой дозе 0,5 мл. У 60 пациентов срок наблюдения составлял  $\geq 12$  мес, у 15 – от 2 до 6 мес. Больных обследовали до и через 1, 3 и 12 мес после иммунизации.

**Результаты и обсуждение.** У 38 (50,7%) пациентов отмечались стандартные местные вакцинальные реакции легкой и средней степени выраженности, у 1 (1,3%) – общая реакция легкой степени выраженности, у 2 (2,7%) – легкая диарея в течение 1 сут, у 1 (1,3%) – гиперергическая реакция по типу феномена Артюса, симптомы которой были купированы за 7 дней. На протяжении 12 мес наблюдения не выявлено ни одного случая обострения СКВ, достоверно связанного с вакцинацией, а также новых аутоиммунных феноменов.

Через 1 год наблюдения число ответивших на вакцинацию составило 58%, не ответивших – 42%. Длительность и активность заболевания, возраст старше 50 лет, прием глюкокортикоидов в дозе  $>10$  мг/сут значимо не влияли на вакцинальный ответ. Отмечено снижение иммунного ответа на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) по сравнению с отсутствием данного лечения (43 и 68% случаев соответственно),  $p=0,058$ . Различий на фоне применения ритуксимаба и белимумаба не установлено. Обнаружена тенденция к преобладанию ответивших на вакцинацию среди больных, получавших ГИБП  $<1$  года до иммунизации, а также среди пациентов, которым эта терапия была инициирована после введения ППВ-23. Наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения эпизодов пневмоний, острого и обострения хронического бронхита, синуситов.

**Заключение.** Показаны достаточная иммуногенность, хорошая переносимость и клиническая эффективность ППВ-23 у больных СКВ, в том числе получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию. Применение ГИБП уменьшает число пациентов с вакцинальным ответом. Если иммунизацию проводить до начала терапии ГИБП или на фоне такого лечения длительностью  $<1$  года, то число ответивших на вакцинацию возрастает. Необходимы дальнейшие длительные проспективные исследования на больших выборках пациентов.

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

**Контакты:** Галина Михайловна Тарасова; [verizubgm@gmail.com](mailto:verizubgm@gmail.com)

**Для ссылки:** Тарасова ГМ, Белов БС, Черкасова МВ и др. Безопасность и эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2021;15(3):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-50-56

## Safety and efficacy of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus

Tarasova G.M., Belov B.S., Cherkasova M.V., Aseeva E.A., Reshetnyak T.M.,  
Popkova T.V., Kosheleva N.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Objective:** to study the safety and efficacy of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV-23) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

**Patients and methods.** The study included 75 patients with definite diagnosis of SLE at the age of 19–68 years, 10 (13%) of them had high SLE activity, 18 (24%) – moderate, 42 (56%) – low, in 5 (7%) patients the disease was in remission. PPV-23 was injected subcutaneously in

a single dose of 0.5 ml. In 60 patients the follow-up period was  $\geq 12$  months, in 15 – from 2 to 6 months. Patients were examined before and 1, 3 and 12 months after immunization.

**Results and discussion.** In 38 (50.7%) patients, standard local vaccination reactions of mild and moderate severity were noted, in 1 (1.3%) – a general reaction of mild severity, in 2 (2.7%) – mild diarrhea during 1 day, in 1 (1.3%) – a hyperergic reaction of the Artyus phenomenon type, the symptoms were relieved within 7 days. During 12 months of follow-up, neither exacerbations of SLE, reliably associated with vaccination, nor new autoimmune phenomena, were detected.

After 1 year of observation, the number of responders to vaccination was 58%, non-responders – 42%. The duration and activity of the disease, age over 50 years, glucocorticoid therapy  $> 10$  mg per day, did not significantly affect the vaccine response. There was a decrease in the immune response in patients on biologic DMARDs (bDMARDs) therapy compared to patients without such treatment (43 and 68% of cases, respectively),  $p=0.058$ . There was no difference between rituximab and belimumab treated subjects. There was a tendency for the prevalence of vaccination responses among patients, who received bDMARDs  $< 1$  year before immunization, as well as among patients in whom this therapy was initiated after the administration of PPV-23. There was a positive trend in decrease of pneumonia, acute and exacerbations of chronic bronchitis episodes and sinusitis.

**Conclusion.** Sufficient immunogenicity, good tolerability and clinical efficacy of PPV-23 in patients with SLE, including those who received combined immunosuppressive therapy, have been shown. The use of bDMARDs reduces the number of patients with a vaccine response. The number of responders to vaccination increases when immunization is carried out before the initiation of therapy with bDMARDs or when this therapy is initiated  $< 1$  year before immunization. Further long-term prospective studies in large patient cohorts are required.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; pneumonia; vaccination; 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine; immunosuppressive therapy; biologic DMARDs.

**Contact:** Galina Mikhailovna Tarasova; [verizubgm@gmail.com](mailto:verizubgm@gmail.com)

**For reference:** Tarasova GM, Belov BS, Cherkasova MV, et al. Safety and efficacy of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):50–56.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2021-3-50-56

По данным ВОЗ, пневмококковая инфекция (ПИ) признана самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой инфекционных заболеваний. ПИ характеризуется высокой распространенностью, а также ростом устойчивости к ряду антимикробных препаратов. До внедрения универсальной вакцинации против ПИ она ежегодно являлась причиной смерти 1,6 млн человек, в том числе от 0,7 до 1 млн детей [1].

В Российской Федерации вакцинация против ПИ всех взрослых, достигших 50 лет, а также пациентов групп риска включена в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по ряду клинических специальностей и направлена на снижение заболеваемости, инвалидизации и смертности от данной инфекции [1–7].

Согласно рекомендациям экспертов EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), иммунизация пневмококковыми вакцинами является важнейшим фактором профилактики тяжелых респираторных инфекций у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), включая системную красную волчанку (СКВ), и настоятельно рекомендуется этим пациентам [8, 9].

У больных СКВ важным аспектом вакцинации являются ее безопасность и эффективность, особенно на фоне длительной и активной иммуносупрессивной терапии.

**Цель исследования** – изучение безопасности и эффективности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных СКВ.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 75 пациентов с СКВ, соответствовавших диагностическим критериям СКВ ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. и критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) / ACR 2012 г. [10], среди которых преобладали (88%) женщины

19–68 лет. Длительность СКВ составляла от 6 мес до 42 лет, ее активность, оцененная по индексу SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) в модификации 2000 г.<sup>1</sup> [11], у 10 (13%) пациентов была высокой, у 18 (24%) – средней, у 42 (56%) – низкой, у 5 (7%) выявлена ремиссия. ППВ-23<sup>2</sup> вводили подкожно в разовой дозе 0,5 мл. Срок наблюдения у 60 пациентов достигал  $\geq 12$  мес, у 15 – от 2 до 6 мес.

Из 60 пациентов, обследованных в течение года, 58 получили глюкокортикоиды (ГК) 5–40 мг/сут в пересчете на преднизолон, 46 – гидроксихлорохин (ГКХ), 33 – цитостатики (ЦС), 23 – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе 12 – ритуксимаб (РТМ), 10 – белимуаб (БЛМ) и 1 – сочетание РТМ и БЛМ.

Больные были обследованы исходно, через 1, 3 и 12 мес после вакцинации. Проводились стандартные клинические и лабораторные исследования, определение уровня антител (АТ) к полисахаридам клеточной стенки *Streptococcus pneumoniae* в сыворотке крови с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ PCP Ig 2 (The Binding Site Ltd, Birmingham, UK). Для каждого больного вычисляли коэффициент вакцинального ответа – отношение содержания АТ на момент 2-го и 3-го визитов к исходному. Иммунный ответ на вакцину расценивали как достаточный, если через год после вакцинации уровень АТ как минимум в 2 раза превышал исходный.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica, версия 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для статистической обработки результатов использовали тесты Манна–Уитни и Вилкоксона. Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

<sup>1</sup>По индексу SLEDAI в модификации 2000 г. (SLEDAI-2K) выделяют следующие степени активности СКВ: 0 баллов – ремиссия, 1–5 баллов – низкая, 6–10 – средняя, 11–19 – высокая,  $> 20$  – очень высокая активность.

<sup>2</sup>Пневмо-23 (Sanofi Pasteur), Пневмовакс (MSD).

Таблица 1. Динамика иммунологических показателей и индекса SLEDAI-2K после вакцинации (n=60)  
Table 1. Dynamics of immunological parameters and SLEDAI-2K index after vaccination (n=60)

Срок наблюдения	Анти-ДНК <20 Ме/мл,	С3 0,9–1,8 г/л	С4 0,1–0,4 г/л	SLEDAI-2K
1-й визит (исходно)	25,8 [4,9; 65,1]	0,86 [0,8; 1,05]	0,14 [0,1; 0,19]	4 [2; 6]
2-й визит (через 1–3 мес)	26,1 [7,3; 54,2]	0,96 [0,8; 1,1]	0,17 [0,13; 0,19]	2 [2; 4]
3-й визит (через 12 мес)	17,5 [5,0; 51,7]	0,93 [0,8; 1,06]	0,16 [0,12; 0,19]	2 [2; 4]

Примечание. Данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили].

Таблица 2. Показания к вакцинации при высокой активности СКВ (n=9)  
Table 2. Indications for vaccination in patients with high SLE activity (n=9)

Показания к вакцинации	Число больных	SLEDAI- 2K
<b>Терапия ЦФ и</b>		
частые инфекции верхних дыхательных путей	1	14
рецидивирующий бронхит	1	18
<b>Планируемая терапия РТМ и</b>		
рецидивирующий бронхит	1	14
повторные пневмонии	1	14
<b>Лечение РТМ в анамнезе и повторные пневмонии</b>	1	12
<b>Лечение РТМ и БЛМ в анамнезе и частые инфекции верхних дыхательных путей</b>	1	13
<b>Терапия РТМ и частые инфекции верхних дыхательных путей</b>	3	12; 14; 12

Таблица 3. Динамика уровня пневмококковых АТ в течение 12 мес после вакцинации (n=60)  
Table 3. Dynamics of the level of pneumococcal antibodies within 12 months after vaccination (n=60)

Показатель	Исходно (n=60)	Через 1–2 мес (n=54)	Через 12 мес (n=60)
Концентрация АТ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	63,5* [34,9; 101,2]	323,5** [73,8; 454,7]	140,2*** [75,5; 328,6]
Пациенты с иммунным ответом, %		78	58

Примечание. p\*\*\* и p\*\*\*\* <0,05.

## Результаты

**Безопасность.** Оценка переносимости вакцинации, в том числе развития поствакцинальных реакций в первые 2–3 мес, показала, что у 33 (44%) из 75 пациентов вакцинальные реакции отсутствовали, у 38 (50,7%) отмечались местные реакции легкой и средней степени выраженности (боль, припухлость, гиперемия кожи в месте инъекции) длительностью от 2 до 7 дней, у 1 (1,3%) – общая слабость на протяжении 1 мес, еще у 2 (2,7%) – легкая диарея в течение 1 сут. Вакцинальные реакции были типичными и полностью обратимыми, не требовали дополнительного лечения. У 1 (1,3%) пациентки развилась гиперергическая реакция по типу феномена Артюса, симптомы были купированы через 1 нед на фоне применения антигистаминных препаратов и ГК местно.

За время наблюдения (12 мес) не выявлено ни одного случая обострения СКВ, непосредственно связанного с вакцинацией, т. е. в ближайшие 2–3 мес после ее проведения. Динамика показателей иммунологической активности и индекса SLEDAI-2K в течение года после иммунизации представлена в табл. 1. У 7 больных за 12 мес возникло умеренное обострение заболевания, по срокам не связанное с введением вакцины: через 3,5–5 мес – у 3, через 12 мес – у 4. У 4 больных обострение СКВ развилось при снижении дозы ГК, у 1 – после психологического стресса, у 1 – на фоне стойко высокой иммунологической активности, обусловленной недостаточной терапией, у 1 – без нарастания им-

мунологической активности. Увеличение активности у 4 пациентов проявлялось кожными высыпаниями и суставным синдромом, у 1 – панникулитом, у 2 – лейкопенией. Все эти симптомы наблюдались и ранее, при предыдущих обострениях заболевания, и были быстро купированы умеренным повышением дозы ГК.

У 33 (55%) из 60 пациентов вакцинация была проведена на фоне низкой степени активности СКВ, у 12 (20%) – средней, у 9 (15%) – высокой, у 6 (10%) – в период ремиссии. В табл. 2 представлены основные показания к вакцинации у больных с высокой активностью СКВ.

Выраженных поствакцинальных реакций, а также ухудшения состояния при высокой активности СКВ не отмечено ни в одном случае. У всех пациентов, получавших анти-В-клеточную терапию (n=5) и терапию циклофосфаном (ЦФ; n=2), наблюдался ответ на вакцинацию.

**Иммуногенность.** Через 1–2 мес после иммунизации у 78% пациентов выявлено более чем двукратное повышение концентрации пневмококковых АТ, через 12 мес наблюдения у 35 (58%) больных имелись АТ, а у 25 (42%) ответа на вакцинацию не зафиксировано. Динамика концентрации пневмококковых АТ представлена в табл. 3.

Выраженность вакцинального ответа не зависела от возраста пациентов: среди лиц моложе 50 лет (n=46) доля ответивших на вакцинацию составила 52,2%, среди лиц старше 50 лет (n=14) – 50%.

Таблица 4. Длительность терапии ГИБП и вакцинальный ответ (n=23)  
Table 4. Duration of bDMARDs therapy and vaccination response (n=23)

Показатель	Длительность терапии ГИБП до вакцинации ≤12 мес (n=10)	Длительность терапии ГИБП до вакцинации >12 мес (n=8)	Начало терапии ГИБП после вакцинации (n=5)
Пациенты, ответившие на вакцинацию, n (%)	5 (50)*	1 (12,5)**	4 (80)***

Примечание. p\*\*\* = 0,2, p\*\*\*\* = 0,6, p\*\*\*\*\* = 0,06.

Таблица 5. Респираторные инфекции у больных СКВ до и после вакцинации (n=60)  
Table 5. Respiratory infections in SLE patients before and after vaccination (n=60)

Показатель	В течение 12 мес до вакцинации		В течение 12 мес после вакцинации		p
	абс.	%	абс.	%	
ИВДП	10	19,2	7	11,7	0,3
ИНДП, в том числе:	28	46,7	8	13,3	0,001
пневмония,	11	18,3	4	6,7	0,09
включая повторную (2–3 эпизода)	4	6,7	0	0	
острый бронхит	11	18,3	3	5	0,07
обострение хронического бронхита	6	10	1	1,7	0,2

Примечание. ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей.

Длительность СКВ также не влияла на иммунный ответ: при сроке болезни до 5 лет адекватный вакцинальный ответ наблюдался у 47,6%, от 5 до 10 лет – у 66,7%, свыше 10 лет – у 55,6% пациентов.

У пациентов, которые были иммунизированы на фоне ремиссии СКВ, адекватный вакцинальный ответ обнаружен в 50% случаев, на фоне низкой активности – в 52%, средней – в 50% и высокой – в 100%.

Анализ влияния ГИБП на вакцинальный ответ показал, что применение анти-В-клеточных препаратов снижало число ответивших на иммунизацию по сравнению с таковым при отсутствии данного лечения: 43 и 68% соответственно (p=0,058). Длительность терапии ГИБП также влияла на вакцинальный ответ.

Среди пациентов, которые получали ГИБП до вакцинации >12 мес, количество ответивших на иммунизацию было наименьшим (12,5%), тогда как среди больных, леченных ≤12 мес, – 50%. При этом выраженность ответа у последних не зависела от продолжительности терапии ГИБП после вакцинации. Максимальное число лиц с адекватным иммунным ответом (80%) зафиксировано среди пациентов, которым данное лечение было инициировано через 1; 2,5; 4 и 6 (в 2 случаях) мес после вакцинации (табл. 4). Различия на фоне терапии РГМ и БЛМ практически отсутствовали: 50 и 40% лиц с адекватным иммунным ответом соответственно. Таким образом, выявлена тенденция к преобладанию ответивших на вакцинацию среди больных, которые получали ГИБП <1 года до вакцинации и которым это лечение было назначено после иммунизации.

Добавление ЦС к терапии ГК не уменьшало число ответивших на вакцинацию пациентов: 65 и 67% соответственно. Сходные результаты наблюдались при добавлении ЦС к терапии ГИБП и ГК: 44 и 43% ответивших соответственно.

Не было выявлено различий между пациентами, которые в период вакцинации получали ГК в дозе >10 мг/сут (n=22) и <10 мг/сут (n=36): иммунный ответ зарегистрирован в 59 и 58% случаев соответственно.

Данные о клинической эффективности вакцинации у 60 больных СКВ представлены в табл. 5. В течение года после вакцинации отмечено значимое уменьшение числа инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) по сравнению с таким же периодом до вакцинации (13,5 и 46,7% соответственно; p=0,0001); наблюдалась тенденция к уменьшению эпизодов пневмоний, не выявлено ни одного случая повторной пневмонии. У 4 (6,7%) пациентов в течение года после вакцинации возникла пневмония нетяжелого течения, у всех этих больных имелись предрасполагающие факторы развития ИНДП: анти-В-клеточная терапия с отсутствием адекватного вакцинального ответа (у 3), интерстициальное поражение легких (у 1), работа и наличие детей дошкольного возраста, увеличивающие риск вирусного/бактериального инфицирования (у 3).

У 60 пациентов проанализирована динамика иммунологических маркеров СКВ в течение года после вакцинации. За это время не получено данных о значимом повышении иммунологической активности заболевания. После вакцинации не выявлено ни одного нового аутоиммунного феномена, как лабораторного, так и клинического. В первые 3 мес после иммунизации в единичных случаях отмечалось транзиторное повышение или снижение уровня иммунологических маркеров СКВ (анти-ДНК, антинуклеарного фактора, С3- и С4-фракций комплемента) с последующим возвращением к исходным значениям без симптомов обострения заболевания.

**Обсуждение.** ППВ-23 стала доступной с начала 1980-х гг. Длительный опыт применения ППВ-23 подтверждает ее безопасность в отношении серьезных поствакцинальных осложнений. Незначительные вакцинальные реакции, такие как временное покраснение, отек и боль в месте введения, отмечаются у 30–50% пациентов. Повышение температуры тела до субфебрильных цифр, сонливость наблюдаются нечасто. Очень редко могут возникать увеличение лимфатических узлов, диарея, рвота, крайне редко – анафилактические реакции (как на любой другой лекарственный препарат) [12].

Вакцинация больных с ИВРЗ, направленная в первую очередь на предотвращение тяжелых ИНДП, находит все больше сторонников как среди врачей, так и среди пациентов [13–15]. По мере внедрения вакцинации против ПИ в ревматологическую практику увеличивается и доказательная база безопасности таких вакцин при ИВРЗ: в целом они хорошо переносятся, не вызывают обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов. Проводимые исследования, в том числе в ФБГНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности ППВ-23 у больных с ИВРЗ. Результаты собственных исследований показали, что при вакцинации ППВ-23 у больных ревматоидным артритом (РА) частота местных вакцинальных реакций составила 35% [16–19]. В настоящей работе местные реакции наблюдались у 50,7% пациентов, что, возможно, отражает повышенную активность иммунной системы при СКВ. Феномен Артюса, развившийся у 1 пациентки после введения вакцины, — редкая поствакцинальная реакция, которая была купирована в течение нескольких дней без серьезных последствий.

Большинство авторов отмечают отсутствие значимого влияния иммунизации ППВ-23 на активность СКВ по шкале SLEDAI [20–22]. В нашем исследовании также не зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ или нового аутоиммунного феномена, достоверно связанного с проведенной вакцинацией.

В общей популяции в течение 2–3 нед после иммунизации ППВ-23 не менее чем у 80% лиц уровень защитных АТ как минимум в 2 раза превышает исходный. В нашем исследовании 41 (68%) пациент получал комбинированную иммуносупрессивную терапию, включавшую не только ГК и ГХК, но и ЦС и ГИБП. Тем не менее значимое повышение концентрации специфических антител через 1–2 мес после вакцинации отмечалось у 78% больных, а через год сохранялось у 58%, что согласуется с данными других авторов, исследовавших иммуногенность ППВ-23 при РА и СКВ [23].

В настоящей работе прием ГК в дозах >10 мг/сут не приводил к уменьшению числа лиц с вакцинальным ответом по сравнению с остальными пациентами, принимавшими эти препараты в меньших дозах (58 и 59% соответственно), что согласуется с результатами, полученными ранее у больных РА, у которых терапия ГК не оказывала негативного влияния на показатели вакцинального ответа [16].

На фоне терапии ГИБП полноценный иммунный ответ регистрировали реже, чем при лечении без этих препаратов (42 и 58% соответственно;  $p=0,058$ ). Полученные результаты соответствуют наблюдениям других авторов, свидетельствующим о негативном влиянии ГИБП, в частности анти-В-клеточных препаратов, на иммуногенность пневмококковых вакцин [24–26]. При сопоставлении выраженности негативного действия РТМ и БЛМ на иммуногенность вакцины в проведенном нами исследовании значимых различий не обнаружено. Впервые проанализировано влияние длительности терапии ГИБП на выраженность вакцинального ответа. Выявлена тенденция к преобладанию числа ответивших на вакцинацию (80%) среди пациентов, у которых терапия ГИБП начата после иммуниза-

ции, а также среди больных, получавших данные препараты <12 мес перед вакцинацией (50%). Наименьшее число лиц с иммунным ответом наблюдалось среди пациентов, которые находились на терапии ГИБП >12 мес перед введением вакцины (12,5%).

Эксперты EULAR рекомендуют проводить вакцинацию в неактивную фазу заболевания, чтобы не спровоцировать теоретически возможное обострение болезни. Однако необходимость вакцинировать пациента нередко возникает при средней и высокой активности СКВ, например при частых рецидивирующих ИНДП, включая повторные пневмонии, а также перед планируемым усилением иммуносупрессивной терапии, в частности перед назначением ГИБП. Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии отрицательной динамики в состоянии пациентов, вакцинированных на фоне высокой и средней активности СКВ, как по индексу SLEDAI, так и по основным иммунологическим показателям на протяжении 12 мес наблюдения. При этом переносимость вакцинации у них была не хуже, чем у больных с низкой активностью СКВ, а число ответивших на иммунизацию не уменьшалось. У больных с высокой активностью СКВ в нашем исследовании 100% вакцинальный ответ, вероятно, можно объяснить тем, что у них активная иммуносупрессивная терапия, негативно сказывающаяся на выработке защитных антител, еще только планировалась или была начата недавно. Эти результаты позволяют обсуждать безопасность вакцинации, проведенной не только в неактивную стадию заболевания, но и на фоне средней и высокой активности СКВ.

В целом клиническая эффективность вакцинации была подтверждена положительной динамикой — уменьшением случаев пневмоний, острого и обострения хронического бронхита, а также более легким течением пневмонии по сравнению с предыдущими ее эпизодами. Кроме того, у многих пациентов после вакцинации реже возникала острая респираторная вирусная инфекция.

### Заключение

1. Показаны достаточная иммуногенность и клиническая эффективность ППВ-23 у больных СКВ.
2. Вакцинация ППВ-23 отличается хорошей переносимостью, безопасна для больных с низкой и средней активностью СКВ. При необходимости возможна вакцинация пациентов с высокой активностью заболевания без увеличения риска развития нежелательных явлений.
3. В первые 3 мес после вакцинации в единичных случаях может отмечаться транзиторное повышение или снижение уровня иммунологических маркеров СКВ с последующим его возвращением к исходным значениям. В течение года динамика основных маркеров СКВ носит разнонаправленный характер, что отражает нестабильность иммунологических показателей при данном заболевании, а не реакцию на введение вакцины.
4. РТМ и БЛМ негативно влияют на иммуногенность вакцины ППВ-23, однако при соблюдении сроков ее введения число пациентов с вакцинальным ответом возрастает.
5. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения и подтверждения полученных результатов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Чучалин АГ, Брико НИ, Авдеев СН и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19-34. [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal clinical guidelines for the vaccination of pneumococcal infection in adults. *Pul'monologiya*. 2019;29(1):19-34. (In Russ.)].
2. Таточенко ВК, Озерещковский НА. Иммунопрофилактика-2018. Справочник. 13-е изд. Москва: Боргес; 2018. [Tatochenko VK, Ozeretskivskii NA. *Immunoprofilaktika-2018. Spravochnik. 13-e izd.* [Immunoprophylaxis-2018. Guide. 13<sup>th</sup> ed.]. Moscow: Borges; 2018].
3. Mykietiuik A, Carratala J, Dominguez A, et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Jul;25(7):457-62. doi: 10.1007/s10096-006-0161-8.
4. Fisman D, Abrutyn E, Spaude KA, et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 15;42(8):1093-101. doi: 10.1086/501354. Epub 2006 Mar 13.
5. Johnstone J, Marrie T, Eurich D, et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2007 Oct 8; 167(18):1938-43. doi: 10.1001/archinte.167.18.1938.
6. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816.
7. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. Infectious complications and vaccination recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):191-8. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1240.
8. 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 Mar;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216. Epub 2010 Dec 3.
9. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14.
10. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug; 64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
11. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2): 288-91.
12. Козлов ПС. Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002;4(1):61-9. [Kozlov RS. Modern possibilities of specific prevention of pneumococcal infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2002;4(1):61-9. (In Russ.)].
13. Nguyen M, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Moller 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):446-53. doi: 10.1080/03009742.2016.1242774. Epub 2017 Feb 1.
14. 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 Jul 17;33(31):3703-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.012. Epub 2015 Jun 11.
15. Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, et al. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 4;17:322. doi: 10.1186/s12891-016-1187-4.
16. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):674-80. [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmtologiya*. 2016;54(6):674-80 (In Russ.)].
17. 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
18. 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
19. 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):785-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3646
20. Puges M, Biscay P, Barnette T, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and metaanalysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9): 1664-72. doi: 10.1093/rheumatology/kew211. Epub 2016 May 9.
21. Chang CC, Chang YS, Chen WS, et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2016 Dec 2;6:37817. doi: 10.1038/srep37817.
22. Bü hler S, Eperon G, Ribl 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. eCollection 2015.
23. 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 Jan 15;34(2):147-53. doi: 10.1086/338043. Epub 2001 Dec 4.
24. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , 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):1016-26. doi: 10.1002/acr.22246.
25. 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 Oct 30;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358.
26. Binder M, Otto F, Mertelmann R, et al. The epitope recognized by rituximab. *Blood*. 2006 Sep 15;108(6):1975-8. doi: 10.1182/blood-2006-04-014639. Epub 2006 May 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
7.04.2021/21.05.2021/24.05.2021

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>  
Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>  
Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>  
Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>  
Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>  
Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>  
Кошелева Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-6018-3895>