

# Вакцинопрофилактика опоясывающего лишая (Herpes zoster) у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: новые данные

Муравьева Н.В., Белов Б.С.

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

У больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) риск развития опоясывающего лишая (Herpes zoster, HZ) выше, чем в общей популяции. Для профилактики заболевания и его осложнений доступны живая аттенуированная и инактивированная рекомбинантная адъювантная вакцины. Живая аттенуированная вакцина может быть использована у больных с ИВРЗ при соблюдении определенных условий, однако, они не всегда выполнимы. Преимуществом инактивированной рекомбинантной адъювантной вакцины является возможность ее применения на фоне антиревматической терапии. В обзоре проанализированы зарубежные исследования, касающиеся безопасности, иммуногенности и эффективности рекомбинантной адъювантной вакцины против HZ у больных с ИВРЗ.

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания; ревматоидный артрит; системная красная волчанка; глюкокортикоиды; ингибиторы Янус-киназ; генно-инженерная биологическая терапия; опоясывающий лишай; вакцинация; рекомбинантная адъювантная вакцина.

**Контакты:** Наталья Валерьевна Муравьева, [n-muravyeva@mail.ru](mailto:n-muravyeva@mail.ru)

**Для ссылки:** Муравьева НВ, Белов БС. Вакцинопрофилактика опоясывающего лишая (Herpes zoster) у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: новые данные. Современная ревматология. 2024;18(4):115–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-115-120

## Vaccination against Herpes zoster in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: new data

Muravyova N.V., Belov B.S.

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

Patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRD) are more likely to develop herpes zoster (HZ) than individuals in the general population. Live attenuated vaccines and inactivated recombinant vaccines with adjuvant are available to prevent the disease and its complications. Live attenuated vaccine can be used in patients with IIRD if certain conditions are met, although these cannot always be fulfilled. The advantage of the inactivated recombinant adjuvant vaccine is that it can be used against a background of anti-rheumatic therapy. The review analyzes foreign studies on the safety, immunogenicity and efficacy of recombinant adjuvant vaccine against HZ in patients with IIRD.

**Keywords:** immune-inflammatory rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; Janus kinase inhibitors; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; herpes zoster; vaccination; recombinant adjuvant vaccine.

**Contact:** Natalia Valerievna Muravyova, [n-muravyeva@mail.ru](mailto:n-muravyeva@mail.ru)

**For reference:** Muravyova NV, Belov BS. Vaccination against Herpes zoster in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: new data. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(4):115–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-115-120

Опоясывающий лишай (Herpes zoster, HZ) — острое циклически протекающее инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, появлением боли и везикулезных высыпаний в зоне иннервации отдельных чувствительных нервов, поражением периферической и центральной нервной системы. HZ развивается как вторичная эндогенная инфекция у лиц, перенесших ветряную оспу в клинически выраженной, стертой или латентной форме, вследствие реактивации вируса ветряной оспы (*Varicella zoster virus*, VZV), интегрированного в геном клеток в черепных и спинномозговых сенсорных ганглиях. Интервал между первичным инфицированием и клини-

ческими проявлениями HZ может составлять от нескольких месяцев до десятков лет. Факторами риска HZ являются пожилой и старческий возраст, наличие заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитом, лучевая терапия, прием иммуносупрессивных препаратов, провоцирующими факторами — стресс, физическая травма, переохлаждение/перегрев, смена климата, инфекционные заболевания, прием алкоголя [1]. В общей популяции более 95% иммунокомпетентных лиц серопозитивны по VZV и, следовательно, подвержены риску HZ, который составляет от 25 до 30%, повышаясь до 50% у лиц 80 лет и старше [2].

Хорошо известно, что у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) коморбидные инфекции встречаются чаще, чем у лиц без ИВРЗ. Это обусловлено нарушениями аутоиммунитета и/или иммуносупрессивной терапией. Не является исключением и НЗ. По данным ряда зарубежных исследований, риск развития НЗ у больных ревматоидным артритом (РА), системными васкулитами (СВ) и системной красной волчанкой (СКВ) соответственно в 2, 5 и 10 раз выше, чем в общей популяции [3]. При этом частота НЗ нарастает с возрастом. Так, у больных РА 18–49 лет и 65 лет и старше частота развития НЗ составляет 8,32 и 18,34 случая на 1000 пациенто-лет, у больных СКВ – 13,39 и 23,39 на 1000 пациенто-лет соответственно [4]. Важно отметить, что риск возникновения постгерпетических осложнений у больных РА в 2,85 раза выше, чем у лиц без РА [5]. Более того, у пациентов с РА, перенесших НЗ, по сравнению с больными РА без НЗ в анамнезе документирован повышенный риск инсульта (скорректированное отношение рисков – adjusted hazard ratio, cOP 1,3;  $p=0,04$ ), особенно при наличии связанных с этой инфекцией неврологических осложнений (cOP 1,5;  $p=0,015$ ) [6].

Влияние антиревматической терапии на риск развития НЗ изучено в ряде исследований. Данные о риске возникновения НЗ на фоне применения метотрексата (МТ) противоречивы: сообщается как о его нарастании, так и об отсутствии [7–10]. В некоторых исследованиях продемонстрирована повышенная частота заболевания у больных, получавших лефлуномид, азатиоприн, циклофосфамид и даже гидроксихлорохин [10, 11]. По данным ряда работ, у больных, находящихся на терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ), значимо нарастает риск развития НЗ [12–14]. Напротив, другими авторами это не подтверждено [15, 16]. Абатацепт (АБЦ) и ингибиторы интерлейкина 6 (иИЛ6) практически не влияют на риск развития НЗ [13, 16]. Вместе с тем, на фоне терапии ритуксимабом (РТМ) и анифролумабом отмечалось повышение частоты НЗ [13, 17]. Однако другие авторы не наблюдали повышения риска возникновения НЗ на фоне терапии РТМ [16]. Показано, что при использовании глюкокортикоидов (ГК) риск развития НЗ нарастал по мере увеличения дозы препарата, особенно при длительном лечении. Так, преднизолон в дозе 5–10 мг/сут повышает риск развития НЗ в 1,47 раза, а в дозе  $>10$  мг/сут – в 4,42 раза [5, 7, 11, 13–15]. Более того, потенциальная реактивация латентного НЗ рассматривается как класс-специфическое нежелательное явление (НЯ) ингибиторов Янус-киназы (иЯК) [13, 18–21].

Наиболее эффективным методом профилактики ряда инфекционных заболеваний является вакцинация. В настоящее время около 30 инфекций являются вакциноуправляемыми, НЗ входит в их число.

Для профилактики НЗ в настоящее время доступны живая аттенуированная и инактивированная вакцины. Следует подчеркнуть, что в целом живые аттенуированные вакцины противопоказаны при ревматических заболеваниях (РЗ) и могут быть назначены лишь при определенных условиях (высокий риск инфекции, отмена иммуносупрессивных препаратов). Тем не менее имеются сообщения о применении живой аттенуированной вакцины у таких пациентов. Так, по данным ряда исследований, у больных с ИВРЗ на фоне иммунизации живой аттенуированной вакциной был достигнут гуморальный и клеточный иммунный ответ, но более

низкий, чем у здоровых лиц. Вакцинация была безопасной: НЯ оказались сходными в группе больных и в контроле, обострения основного заболевания встречались редко, не зарегистрировано случаев вакциноассоциированного НЗ или ветряной оспы. Однако эффективность вакцины была краткосрочной: через 5 лет разница в заболеваемости НЗ между вакцинированными и невакцинированными пациентами перестала быть значимой [22–25].

В 2017 г. за рубежом стала доступной рекомбинантная адъювантная вакцина против НЗ, в 2023 г. она была зарегистрирована в Российской Федерации. Преимуществом указанной вакцины для больных с ИВРЗ является возможность ее применения на фоне антиревматической терапии.

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (фаза II), проведенного в 62 исследовательских центрах 12 стран, рекомбинантная адъювантная вакцина была безопасной (при использовании как стандартной дозы, так и дозы с высоким содержанием антигена) и иммуногенной у больных с аутоиммунными заболеваниями (в том числе с РА, СКВ, спондилоартритами), получающих синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В целом  $\geq 1$  местное НЯ зарегистрировано у 56,7% (164/289) вакцинированных больных и 21,0% (13/62) пациентов, получивших плацебо ( $p<0,05$ ),  $\geq 1$  системное НЯ – у 51,6% (149/289) и 46,8% (29/62) соответственно ( $p>0,05$ ). Все местные НЯ (кроме сильной боли в месте инъекции у 1 пациента) были легкими. Наиболее частыми системными НЯ в группе вакцинированных были головная боль (6,9%), назофарингит (5,9%) и лихорадка (4,5%), в группе плацебо – инфекции нижних дыхательных путей (6,5%) и сыпь (4,8%). Серьезные НЯ зарегистрированы у 8 вакцинированных больных (в том числе у 6 с ИВРЗ) и 1 пациента с ИВРЗ из группы плацебо. При этом только 2 события (кератит с вторичной бактериальной инфекцией и амнезия) – оба у больных РА – были расценены как связанные с вакциной. О случаях обострения основного заболевания не сообщалось. Вакцина оказалась достаточно иммуногенной, что подтверждалось значимым нарастанием уровня специфичных антител к VZV (анти-VZV, 95% доверительный интервал, ДИ 1,4–1,7;  $p<0,0001$ ) и клеточно-опосредованного иммунного ответа (95% ДИ 1,6–2,6;  $p<0,0001$ ) через 28 дней после введения 4-й дозы. При этом иммунные реакции, специфичные для VZV, в целом были сопоставимы у пациентов, получавших сБПВП и ГИБП, что является обнадеживающим, поскольку у больных с ИВРЗ на фоне применения ГИБП чаще развивается НЗ [26].

В настоящее время исследований, посвященных оценке безопасности, иммуногенности и эффективности рекомбинантной адъювантной вакцины, все еще недостаточно, данные продолжают накапливаться.

Согласно результатам зарубежных работ, на момент вакцинации пациенты находились в ремиссии или имели низкую и умеренную активность ИВРЗ [27–31]. Вместе с тем в некоторых случаях не сообщается об активности основного заболевания при включении в исследование [32–36]. Среди вакцинированных преобладали женщины, средний возраст пациентов составлял 60 лет. Вакцинация, как правило, проводилась на фоне терапии ГК, иЯК, МТ, иФНО $\alpha$ , реже – другими сБПВП и ГИБП. Частота НЗ до вакцинации, по данным ряда исследований, варьировалась от 3,85 до 36% [27–31, 33].

В табл. 1 представлены основные исследования, касающиеся безопасности рекомбинантной адьювантной вакцины против HZ. Как видно из табл. 1, на фоне иммунизации рекомбинантной адьювантной вакциной против HZ как местные, так и системные НЯ у больных ИВРЗ встречались достаточно часто. Одни исследователи сообщают о большей частоте НЯ после введения 1-й дозы [28, 32, 35], другие — 2-й дозы [30]. Однако в подавляющем большинстве случаев НЯ были легкими, реже — умеренно выраженными. Серьезные НЯ (2 системных, 1 местное) зарегистрированы у 3 пациентов, при этом истинно тяжелым НЯ, вероятно, можно считать лишь анафилактическую реакцию [28, 33].

Частота обострений после вакцинации составила от 3,8 до 16% [28–34]. Чаше они регистрировались у больных РА

[32, 33]. В большинстве случаев обострения были умеренными, купировались ГК, только в 17 случаях потребовалась коррекция иммуносупрессивной терапии и в 3 — госпитализация [28, 30–33]. Вместе с тем, по данным E. Stevens и соавт. [32], частота обострений в течение 6 мес наблюдения у вакцинированных больных РА была ниже, чем у невакцинированных (6,7 и 30% соответственно). Более того, сравнение течения ИВРЗ у одних и тех же больных до и после вакцинации показало меньшую частоту обострений основного заболевания до ее проведения (9,2 и 12,3% соответственно) [34]. Терапия сБПВП, ГИБП и иJAK не влияла на частоту как поствакцинальных НЯ, так и обострений ИВРЗ [30, 34].

Рекомбинантная адьювантная вакцина против HZ содержит антиген гликопротеина E (gE) VZV и адьювантную

**Таблица 1. Оценка безопасности рекомбинантной адьювантной вакцины против HZ у больных ИВРЗ**  
**Table 1. Safety evaluation of recombinant adjuvant vaccine against HZ in patients with IIR**

| Источник                               | Тип исследования | ИВРЗ                                               | Безопасность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| V. Venerito и соавт., 2023 [27]        | Проспективное    | РА (n=52)                                          | НЯ — у 45 (86,5%) больных: местные реакции, слабость, лихорадка, головная боль. Все НЯ легкие, краткосрочные. Обострения не зарегистрированы                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| A. Esteban-Vazquez и соавт., 2023 [28] | Ретроспективное  | РА (n=36), ПсА (n=7), АС (n=5), СКВ (n=1)          | НЯ — у 17 (34,7%) больных после введения 1-й и у 15 (30,6%) 2-й дозы. Все НЯ легкие, за исключением 1 (выраженный местный отек). Обострения отмечены у 3 (6,1%) больных                                                                                                                                                                                                                                        |
| H. Källmark и соавт., 2024 [29]        | Проспективное    | РА (n=82), контроль (n=51)                         | НЯ — у 93% больных и 94% лиц контрольной группы: чаще боль в месте инъекции, лихорадка, головная боль. Серьезные НЯ не зарегистрированы. Обострения возникли у 6 (6,5%) больных                                                                                                                                                                                                                                |
| S. Kojima и соавт., 2024 [30]          | Проспективное    | РА (n=53), контроль (n=10)                         | Местные НЯ — у 43,4% больных после введения 1-й и у 54,7% 2-й дозы, системные НЯ — у 18,9 и 39,6% больных соответственно. НЯ встречались одинаково часто у больных и лиц контрольной группы, за исключением более частого появления припухлости (p=0,017) и покраснения (p=0,001) в месте инъекции у больных после введения 1-й дозы. Серьезные НЯ не зарегистрированы. Обострение выявлено у 2 (3,8%) больных |
| I. Andreica и соавт., 2023 [31]        | Проспективное    | РА (n=18), АС (n=12), СВ (n=20)                    | Местные НЯ встречались чаще, чем системные. О серьезных НЯ не сообщалось. Обострения — у 3 (6%) больных                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| E. Stevens и соавт., 2020 [32]         | Ретроспективное  | РА (n=239), системные ИВРЗ (n=164)                 | НЯ отмечены у 51 (12,7%) больной: боль в месте инъекции, сыпь, лихорадка, боль в животе, тошнота, гриппоподобные симптомы. Все НЯ легкие. Обострение — у 27 (6,7%) больных. Все обострения умеренные. НЯ и обострения чаще наблюдались после введения 1-й дозы                                                                                                                                                 |
| T. Lenfant и соавт., 2021 [33]         | Ретроспективное  | ИОВЗ (n=359), невоспалительные РЗ (n=263)          | НЯ — у 54 (8,7%) больных: местные реакции (19,3%), слабость и миалгии (по 2%), лихорадка (1%), головная боль, тошнота и гриппоподобные симптомы (<1%). НЯ легкие (72%) и умеренные (24%). Тяжелые НЯ (анафилаксия и выраженные миалгии) отмечены у 2 пациентов. Обострения возникли у 59 (16%) больных ИОВЗ                                                                                                    |
| S. Gupta и соавт., 2022 [34]           | Ретроспективное  | ИВРЗ (n=65)                                        | Системные НЯ — у 4 (6,2%) больных. Серьезные НЯ не зарегистрированы. Обострения — у 3 (9,2%) больных                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| A. Pons-Bas и соавт., 2023 [35]        | Ретроспективное  | РА (n=129 и n=113) — 1-я и 2-я дозы соответственно | Местные (чаще боль в месте инъекции) и системные (чаще слабость, артралгии, лихорадка, головная боль) НЯ после введения 1-й дозы наблюдались у 97 (75,2%) больных, 2-й дозы — у 62 (54,9%). О серьезных НЯ не сообщалось. Обострения не зарегистрированы                                                                                                                                                       |
| K. Winthrop и соавт., 2023 [36]        | Проспективное    | РА (n=95)                                          | НЯ, возможно связанные с вакцинацией, — у 16 (17%) больных. Серьезные НЯ не зарегистрированы. О случаях обострений не сообщалось                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Примечание.** ИОВЗ — иммуноопосредованные воспалительные заболевания. Здесь и в табл. 2: ПсА — псориатический артрит; АС — анкилозирующий спондилит.

систему AS01B. Для создания вакцины был выбран gE, поскольку он представляет собой наиболее распространенный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности VZV-инфицированных клеток, и является мишенью для нейтрализации антител и Т-клеток при VZV-инфекции. Однако неадьювантный gE оказался слабо иммуногенным. Напротив, в сочетании с адьювантной системой AS01B gE обеспечивает наиболее выраженный клеточный (в  $\geq 5$  раз выше) и гуморальный (в  $\geq 15$  раз выше) иммунный ответ [37].

В табл. 2 представлены данные об иммуногенности рекомбинантной адьювантной вакцины против HZ. Как видно из табл. 2, в целом гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ был достигнут у большинства больных с ИВРЗ. При этом в одном исследовании уровни поствакцинальных антител

рального иммунного ответа на 1-ю дозу вакцины он не развивается и на 2-ю дозу [27].

Возраст и сопутствующие заболевания, по сообщениям ряда авторов, не влияли на иммуногенность вакцины [28, 36]. Напротив, в двух исследованиях продемонстрировано, что пожилой возраст ассоциируется с более низкими уровнями поствакцинальных антител [29, 38].

Данные об эффективности рекомбинантной адьювантной вакцины у больных ИВРЗ представлены в нескольких исследованиях. HZ развивался после введения как 1-й (минимальный период наблюдения — 6 дней), так и 2-й дозы (максимальный период наблюдения — 11 мес). Все случаи (n=10) были ограничены одним дерматомом, симптомы быстро купировались на фоне противовирусной терапии. Следует под-

**Таблица 2. Оценка иммуногенности рекомбинантной адьювантной вакцины против HZ**  
**Table 2. Evaluation of the immunogenicity of recombinant adjuvant HZ vaccine**

| Источник                               | Тип исследования | ИВРЗ                                      | Иммуногенность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| V. Venerito и соавт., 2023 [27]        | Проспективное    | РА (n=49)                                 | Через 1 мес после введения 1-й и 2-й дозы концентрация IgG к VZV значительно увеличилась (p<0,001 и p<0,03 соответственно). Не ответили на вакцинацию 3 больных                                                                                                                                                                 |
| A. Esteban-Vázquez и соавт., 2023 [28] | Ретроспективное  | РА (n=36), ПсА (n=7), АС (n=5), СКВ (n=1) | Повышение концентрации IgG к VZV через 1 мес после введения 2-й дозы: в $\geq 4$ раза — у 19 (38,8%), в $\geq 3$ раза — у 3 (6,1%), в $\geq 2$ раза — у 18 (36,7%), <2 раз — у 9 (18,4%) больных                                                                                                                                |
| H. Källmark и соавт., 2024 [29]        | Проспективное    | РА (n=82), контроль (n=51)                | Увеличение концентрации IgG к VZV в $\geq 4$ раза — у 66 (80,5%) больных и 50 (98,0%) лиц контрольной группы (p<0,0001). Уровни поствакцинальных антител у больных были ниже, чем в контроле (p<0,0001)                                                                                                                         |
| S. Kojima и соавт., 2024 [30]          | Проспективное    | РА (n=53), контроль (n=10)                | Через 1 мес после введения 2-й дозы концентрация IgG к VZV и содержание CD4+ Т-клеток, специфичных к VZV, у больных, получающих сБПВП, ГИБП и иЯК, значительно увеличились по сравнению с исходными уровнями (p<0,001, p<0,001, p=0,002 и p<0,001, p<0,001, p=0,014 соответственно); в контроле — p=0,002 для обоих определений |
| K. Winthrop и соавт., 2023 [36]        | Проспективное    | РА (n=95)                                 | Через 16 нед после вакцинации 84 (88%) и 63 (66%) пациента достигли удовлетворительного гуморального и клеточного иммунного ответа соответственно                                                                                                                                                                               |
| C. Sieiro Santos и соавт., 2023 [38]   | Проспективное    | ИВРЗ (n=38)                               | Концентрация IgG к VZV через 4–8 нед после введения 2-й дозы значительно увеличилась (p<0,0001). Ответили на вакцинацию 33 (86%) пациента                                                                                                                                                                                       |

у больных и лиц контрольной группы были сопоставимы [30], а в другом — значительно различались [29]. Частота gE-специфических CD4+ Т-клеток увеличилась в 6,7 раза в контроле и в 4,6; 4,5 и 2,9 раза у пациентов с РА, получавших сБПВП, ГИБП и иЯК соответственно, а уровень анти-VZV IgG — соответственно в 5,8 раза и в 7,3; 5,6 и 4,1 раза. Таким образом, у пациентов, использовавших различную терапию, гуморальный и Т-клеточный иммунные ответы значительно не различались [30]. Сходные данные в отношении гуморального иммунного ответа получены и другими исследователями [27, 28]. Статистически значимых различий по иммуногенности вакцины на фоне применения различных иЯК не зарегистрировано [29]. В то же время выявлена отрицательная корреляция между уровнем анти-VZV IgG и кумулятивной дозой ГК ( $\beta=0,42$ , p=0,02) [38]. По данным A. Esteban-Vázquez и соавт. [28], все пациенты, у которых исходно отсутствовали IgG к VZV, достигли положительной концентрации поствакцинальных антител после введения 2-й дозы вакцины. Вместе с тем в другой работе показано, что при отсутствии гумо-

черкнуть, что 4 пациента получали иЯК в сочетании с МТ или ГК, по 1 — только иЯК, ГК или микофенолата мофетил в сочетании с белимумабом. У 3 больных с невоспалительными РЗ терапия не проводилась. Примечательно, что у 1 пациента HZ развивался через 2,5 мес после введения 2-й дозы, несмотря на 50-кратное нарастание исходного уровня IgG к VZV. Данные об иммуногенности вакцины у других пациентов с HZ не представлены. В контрольной группе зарегистрировано 12 случаев HZ, 3 из которых были мультидерматомными. В целом частота HZ у вакцинированных больных варьировалась от 0 до 2,2%, в контрольной группе — от 0 до 5,8% [29, 32, 33, 35, 39].

Таким образом, согласно представленным данным, иммунизация больных с ИВРЗ рекомбинантной адьювантной вакциной против HZ является достаточно безопасной, иммуногенной и эффективной. По мнению экспертов ACR (American College of Rheumatology), пациентов с ИВРЗ старше 18 лет, принимающих иммуносупрессивные препараты, настоятельно рекомендуется иммунизировать рекомбинантной



адьювантной вакциной против HZ [40]. В статье, недавно опубликованной на сайте журнала The Lancet Rheumatology, голландские ревматологи призывают коллег «систематически рекомендовать вакцинацию против HZ взрослым пациентам с СКВ и тем, кто получает иАК или ГК» [41]. Вне всякого сомнения, требуются дальнейшие крупномасштабные сравни-

тельные исследования для получения более полной и точной информации, касающейся вопросов применения этой вакцины у пациентов с РЗ, с целью разработки персонализированных подходов к эффективному предупреждению HZ и его осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Юшук НД, Венгеров ЮЯ, редакторы. Инфекционные болезни: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Yushchuk ND, Vengerov YuYa, editors. Infectious diseases: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2021].
2. Johnson RW, Alvarez-Pasquin M-J, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015 Jul;3(4):109-20. doi: 10.1177/2051013615599151.
3. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019 Sep 19;5(2):e001041. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001041. eCollection 2019.
4. Chen SY, Suaya JA, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014 Apr;42(2):325-34. doi: 10.1007/s15010-013-0550-8. Epub 2013 Nov 10.
5. Dlamini ST, Htet KM, Theint ECC, et al. Herpes zoster risk in patients with rheumatoid arthritis and its association with medications used. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 24;20(3):2123. doi: 10.3390/ijerph20032123.
6. Liao TL, Lin CH, Chen HH, et al. Significant associations of neurological complications of herpes zoster with stroke in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 19;6(7):e006304. doi: 10.1161/JAHA.117.006304.
7. Nakajima A, Urano W, Inoue E, et al. Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Mod Rheumatol*. 2015 Jul;25(4):558-61. doi: 10.3109/14397595.2014.984829. Epub 2015 Feb 4.
8. Yamaguchi R, Tanaka E, Nakajima A, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the biologics era from 2011 to 2015 and its association with methotrexate, biologics, and corticosteroids. *Mod Rheumatol*. 2022 Apr 18;32(3):522-527. doi: 10.1093/mr/roab026.
9. Zhang N, Wilkinson S, Riaz M, et al. Does methotrexate increase the risk of varicella or herpes zoster infection in patients with rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Nov-Dec;30(6):962-71. Epub 2012 Dec 17.
10. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Nov;45(11):1370-5. doi: 10.1093/rheumatology/kei328. Epub 2006 Sep 26.
11. Mok CC, Ho LY, Tse SM, et al. Prevalence and risk factors of herpes zoster infection in patients with rheumatic diseases not receiving biologic or targeted therapies. *Clin Rheumatol*. 2023 Apr;42(4):1019-1026. doi: 10.1007/s10067-022-06450-2. Epub 2022 Nov 16.
12. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014 May;81(3):215-21. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009. Epub 2013 Aug 7.
13. Redeker I, 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 Jan;81(1):41-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220651. Epub 2021 Jul 28.
14. Atzeni F, Gozza F, Riva A, et al. Conventional, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and Janus kinase inhibitors and varicella zoster virus. *Expert Opin Pharmacother*. 2023 Apr;24(6):679-689. doi: 10.1080/14656566.2023.2195050. Epub 2023 Mar 28.
15. Sakai R, Kasai S, Hirano F, et al. No increased risk of herpes zoster in TNF inhibitor and non-TNF inhibitor users with rheumatoid arthritis: epidemiological study using the Japanese health insurance database. *Int J Rheum Dis*. 2018 Sep;21(9):1670-1677. doi: 10.1111/1756-185X.13300. Epub 2018 Apr 17.
16. Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1843-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209131. Epub 2016 Apr 25.
17. Liu Z, Cheng R, Liu Y. Evaluation of anifrolumab safety in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis and systematic review. *Front Immunol*. 2022 Sep 23;13:996662. doi: 10.3389/fimmu.2022.996662. eCollection 2022.
18. 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.
19. Sanchez Gonzalez CO, Nieto Gonzalez JC. JAK kinase inhibitors and varicella zoster virus infection in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review of the literature. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022 Oct;18(8):453-458. doi: 10.1016/j.reuma.2021.06.001. Epub 2021 Dec 8.
20. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. The risk of infections associated with JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022 Mar 1;28(2):e407-e414. doi: 10.1097/RHU.0000000000001749.
21. Gialouri CG, Moustafa S, Thomas K, et al. Herpes zoster in patients with inflammatory arthritides or ulcerative colitis treated with tofacitinib, baricitinib or upadacitinib: a systematic review of clinical trials and real-world studies. *Rheumatol Int*. 2023 Mar;43(3):421-435. doi: 10.1007/s00296-022-05270-6. Epub 2023 Jan 13.
22. Koh JH, Lee J, Kim SH, et al. Safety, and humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):465-469. doi: 10.3899/jrheum.170936. Epub 2018 Feb 1.
23. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012 Jul 4;308(1):43-9. doi: 10.1001/jama.2012.7304.
24. Calabrese LH, Abud Mendoza C, Stephen M, et al. Live zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib with or without methotrexate, or adalimumab with methotrexate: A Post Hoc Analysis of Data From a Phase IIb/IV Randomized Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Mar;72(3):353-359. doi: 10.1002/acr.24010.
25. Yun H, Xie F, Baddley JW, et al. Longterm effectiveness of herpes zoster vaccine among patients with autoimmune and inflammatory diseases. *J Rheumatol*. 2017 Jul;44(7):1083-1087. doi: 10.3899/jrheum.160685. Epub 2017 Mar 15.

26. Eberhardson M, Hall S, Papp KA, et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with autoimmune disease: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 1;65(7):1174-1182. doi: 10.1093/cid/cix484.
27. Venerito V, Stefanizzi P, Cantarini L, et al. Immunogenicity and safety of adjuvanted recombinant zoster vaccine in rheumatoid arthritis patients on anti-cellular biologic agents or JAK inhibitors: a prospective observational study. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 9;24(8):6967. doi: 10.3390/ijms24086967.
28. Esteban-Vázquez A, Steiner M, Castañeda E, et al. The real-world study of immunogenicity and safety of the adjuvant recombinant vaccine against varicella zoster virus in patients with immune-mediated inflammatory diseases treated with Janus Kinase inhibitors. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 18;11(10):1610. doi: 10.3390/vaccines11101610.
29. Källmark H, Bergström T, Nagel J, et al. Serologic immunogenicity and safety of herpes zoster subunit vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jul 1;63(7):2024-2033. doi: 10.1093/rheumatology/kead552.
30. Kojima S, Iwamoto T, Kobayashi Y, et al. Immunogenicity and influence on disease activity of recombinant zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with DMARDs. *RMD Open*. 2024 Feb 21;10(1):e003902. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003902.
31. Andreica I, Reale S, Intini G, et al. Tolerability and safety of recombinant zoster vaccine in patients with inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases — a prospective longitudinal study over 6 months. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(suppl. 1):550. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.2827.
32. Stevens E, Weinblatt ME, 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 Jun;2(6):357-361. doi: 10.1002/acr2.11150. Epub 2020 May 15.
33. Lenfant T, Jin Y, Kirchner E, et al. Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5149-5157. doi: 10.1093/rheumatology/keab139.
34. Gupta S, Arasaratnam RJ, Solow EB, Bajaj P. A medical records review study assessing safety of zoster vaccine recombinant, adjuvanted in patients with rheumatic disease. *J Clin Rheumatol*. 2022 Mar 1;28(2):e528-e531. doi: 10.1097/RHU.0000000000001790.
35. Pons-Bas A, Rosas J, Pons-Canet L, et al. Safety of the recombinant herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with JAKI drugs. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(suppl. 1):2121. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.1013.
36. Winthrop K, Klaff J, Liu Y, et al. Evaluation of response to adjuvant recombinant zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: results from a randomized trial sub-study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(suppl. 1):148. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.2386.
37. Heineman TC, Cunningham A and Levin M. Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Curr Opin Immunol*. 2019 Aug;59:42-48. doi: 10.1016/j.coi.2019.02.009. Epub 2019 Apr 17.
38. Sieiro Santos C, Lopez Robles A, Alvarez Castro C, et al. Immune responses to vaccination against herpes zoster (HZ) in patients with rheumatic diseases under treatment with JAK-inhibitors: our preliminary results. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(suppl. 1):1186. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.998.
39. Mas Sanchez L, Munoz Martinez P, Grau Garcia E, et al. Experience in real-world conditions of the effectiveness of the vaccine against herpes zoster. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(suppl. 1):2027. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.4258.
40. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Mar;75(3):333-348. doi: 10.1002/art.42386. Epub 2023 Jan 4.
41. Pier M, Wolbink G, Boekel L. Time to talk to adults with rheumatic diseases about herpes zoster vaccination. *Lancet Rheumatol*. 2024 Apr;6(4):e247-e251. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00019-5. Epub 2024 Feb 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.04.2024/19.06.2024/23.06.2024

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

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания 1021051503137-7.

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 article was prepared as part of the research work, government task №1021051503137-7.

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.

Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>