CC BY 4.0

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Является ли вакцинация против вирусного гепатита В безопасной и иммуногенной у пациентов с ревматическими заболеваниями?

Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С.

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

В борьбе с вирусным гепатитом В (ВГВ) достигнуты впечатляющие успехи, однако победа над этой инфекцией пока не одержана. По разным оценкам, пациентов с разрешившимся ВГВ, являющихся носителями вируса, в 6–12,5 раза больше, чем носителей поверхностного «австралийского» антигена HBsAg. Основой профилактики ВГВ является пассивная и активная иммунизация населения, однако сведения о безопасности и иммуногенности данной вакцины у пациентов с ревматическими заболеваниями противоречивы.
В обзоре рассмотрены вопросы безопасности и иммуногенности вакцинации против вируса гепатита В (HBV) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Вакцинация против HBV показана пациентам из групп риска инфицирования и должна проводиться до назначения антиревматической терапии, в этом случае ее иммуногенность и эффективность значительно выше. Подчеркивается необходимость детального, прицельного сбора анамнеза для уточнения риска инфицирования HBV перед назначением антиревматической терапии, а также уточнения иммунологического статуса (наличия HBsAg, антител к HBc и HBs) перед вакцинацией.

Ключевые слова: *ревматические заболевания; иммуносупрессивная терапия; антиревматические препараты; хронический вирусный гепатит В; скрининг; профилактика; вакцинация.*
Контакты: *Галина Игоревна Гриднева;* ***gigridneva@mail.ru***
Для ссылки: *Гриднева ГИ, Белов БС, Аронова ЕС. Является ли вакцинация против вирусного гепатита В безопасной и иммуногенной у пациентов с ревматическими заболеваниями? Современная ревматология. 2024;18(5):121–126.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-5-121-126*

Is vaccination against viral hepatitis B safe and immunogenic in patients with rheumatic diseases?

Gridneva G.I., Belov B.S., Aronova E.S.

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

Impressive successes have been achieved in the fight against viral hepatitis B (HBV), but victory over this infection has not yet been achieved. According to various estimates, there are 6–12.5 times more patients with resolved HBV who are carriers of the virus than carriers of the "Australian" surface antigen HBsAg. The basis for the prevention of HBV is passive and active immunization of the population, but the data on the safety and immunogenicity of this vaccine in patients with rheumatic diseases are contradictory.
This review examines the safety and immunogenicity of vaccination against hepatitis B virus (HBV) in patients with immune-inflammatory rheumatic diseases. Vaccination against HBV is indicated for patients at risk of infection and should be carried out before starting antirheumatic therapy, as immunogenicity and efficacy are significantly higher in this case. The necessity of a detailed, targeted medical history collection to clarify the risk of HBV infection before prescribing antirheumatic therapy and clarification of the immune status (presence of HBsAg, antibodies against HBc and HBs) before vaccination is emphasized.

Keywords: *rheumatic diseases; immunosuppressive therapy; antirheumatic drugs; chronic viral hepatitis B; screening; prevention; vaccination.*
Contact: *Galina Igorevna Gridneva;* ***gigridneva@mail.ru***
For reference: *Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Is vaccination against viral hepatitis B safe and immunogenic in patients with rheumatic diseases? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):121–126.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-5-121-126*

Вирус гепатита В (Hepatitis B virus, HBV) – двуспиральный ДНК-содержащий вирус, который может играть существенную роль в качестве индуктора как ревматической патологии, так и коморбидной инфекции, ухудшающей прогноз при иммуновоспалительном ревматическом заболевании (ИВРЗ). Особенностями данной инфекции являются крайне редкие случаи спонтанного выздоровления и склонность к хроническому течению с высоким риском потенциально летальных осложнений, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Исследования, проведенные на больших когортах, показали возможную связь хронической HBV-инфекции с возникновением онкологических заболеваний внепеченочной локализации (наиболее часто желудочно-кишечного тракта). Показано, что HBV-

инфекция значимо снижает длительную выживаемость таких больных [1].

Помимо этого, HBV может стимулировать развитие некоторых ИВРЗ. В частности, доказана роль вируса в возникновении узелкового полиартериита (до 20–30% всех случаев заболевания) и криоглобулинемического васкулита (<5% всех случаев) [2].

Известно, что вирусный гепатит В (ВГВ) несколько лет может оставаться бессимптомным. Латентное течение инфекции осложняется периодами спонтанной реактивации (HBV-р), обычно обусловленной иммуносупрессивной терапией при ИВРЗ [3]. Инфекционный процесс проходит несколько стадий, начиная с *максимально активной*, когда определяется HBeAg – маркер активной HBV-репликации (так называемый антиген инфекционности), к которому постепенно вырабатываются антитела (анти-HBe). С течением времени процесс переходит в *стадию «неактивного носительства» HBV*, в которой уровень HBeAg и анти-HBe становится отрицательным, но сохраняются в детектируемом количестве поверхностный «австралийский» антиген (HBsAg) и антитела к сердцевинному антигену (анти-HBc, или anti-HBcor). В дальнейшем наступает *стадия past-инфекции*, когда HBsAg может не определяться, вырабатывается достаточное количество антител к данному антигену (анти-HBs), и эти пациенты при неадекватном скрининге уже выпадают из поля зрения клиницистов как носители вируса и потенциальный источник заражения. По мере нарастания титра анти-HBs и снижения титров анти-HBe и анти-HBc в крови перестает определяться вирусная нагрузка (ДНК HBV), что соответствует *разрешившейся инфекции* и является наименее опасным состоянием с точки зрения риска как инфицирования, так и HBV-р [4].

Проблема HBV-р приобретает все бо́льшую актуальность в связи с широким применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в терапии ИВРЗ. По данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», частота HBV-р/сероре­версии HBV-инфекции у больных с ИВРЗ составила 10% [5]. В метаанализе, выполненном американскими авторами, у больных воспалительными артропатиями, получавших БПВП и ГИБП, HBV-р наблюдалась в 14,6 и 1,6% случаев хронической и перенесенной ранее (past) HBV-инфекции соответственно [6]

В систематическом обзоре отмечено, что совокупная распространенность наличия HBsAg и анти-HBc у пациентов с ИВРЗ аналогична таковой в общей популяции и составляет 3% [7]. В то же время, по данным ретроспективного перекрестного исследования китайских авторов, включавшего 1461 больного ревматоидным артритом (РА), частота хронической HBV-инфекции, выявленной при скрининговом обследовании, достигала 10,1% [8]. В исследовании N. Mahroum и соавт. [9] хроническая HBV-инфекция у больных РА встречалась значимо чаще, чем в контроле (1,19 и 0,64% соответственно; p<0,001). При мультивариантном логистическом регрессионном анализе РА имел значимую ассоциацию с хронической HBV-инфекцией (отношение шансов, ОШ 1,89; 95% доверительный интервал, ДИ 1,55–2,29; p<0,001). По сообщениям других авторов, число негативных по HBsAg и при этом позитивных по anti-HBc пациентов в 6–12,5 раза превышает таковое больных с наличием HBsAg [10–12].

Важнейшим элементом профилактики ВГВ является пассивная и активная иммунизация населения. Вакцина против HBV была разработана в 1987 г., ее внедрение в широкую практику начато в 90-х годах прошлого века. Эта вакцина представляет собой препарат на основе поверхностного HBV- антигена, полученного методом рекомбинации ДНК на культуре дрожжей, трансформированных путем включения в их геном гена, кодирующего HBsAg. В 1992 г. ВОЗ рекомендовала внести иммунизацию от ВГВ в национальные календари вакцинации. В настоящее время вакцинация проводится в 200 странах мира, в том числе в Российской Федерации [13, 14]. Вакцинации подлежат дети, начиная с первого года жизни, и взрослые. Согласно российским рекомендациям по вакцинопрофилактике ВГВ, в случае контакта с HBV лицам из групп риска, а также лицам, не привитым ранее против данной инфекции, или лицам, у которых вакцинация не закончена, или в случае, когда уровень HBs-антител ниже защитного (<10 МЕ/л), после случайных заражений в результате контакта с инфицированным материалом вводят специфический иммуноглобулин. Его применение показано в первые 24–48 ч (до 15 дней, хотя при этом эффективность профилактики резко снижается) после контакта с инфекцией с одновременным введением вакцины [13].

На рубеже XX–XXI вв. отмечался всплеск интереса к безопасности вакцинации против HBV, усиливаемый сообщениями в средствах массовой информации о ее нежелательных явлениях [15]. В отдельных работах на небольших выборках были продемонстрированы безопасность рекомбинантной ДНК-вакцины, вводимой стандартным курсом (0–1–6 мес), в отношении обострения заболевания у пациентов с РА и ее иммуногенность (выработка антител отмечена у 68% пациентов) [16]. Примерно в это же время были описаны случаи синдрома Шегрена [17], узелкового полиартериита [18], системной красной волчанки (СКВ) [19], болезни Стилла взрослых [20], лимфоцитарного васкулита с диффузным отеком кожи [21] после вакцинации против HBV. Французские ревматологи сообщили о 22 пациентах, у которых ухудшение состояния было связано с вакцинацией. Критериями включения в это исследование были любые ревматические жалобы продолжительностью ≥1 нед, появление жалоб в течение 2 мес после вакцинации против HBV, отсутствие ранее диагностированного ревматического заболевания (РЗ), а также отсутствие других причин возникновения жалоб. В 8 из 22 случаев симптомы появились после введения первой дозы вакцины, в 5 – второй, в 3 – третьей (1 мес между 2 инъекциями) и в 6 – после ревакцинации. В 6 наблюдениях развился полиартрит, соответствующий критериям РА ACR (American College of Rheumatology) 1987 г., в 5 – поствакцинальный артрит, в 2 – обострение СКВ, в 4 – полиартралгии и миалгии, в 3 – усталость, в 1 – васкулит, подтвержденный биопсией, в 2 – предположительно васкулит (биопсия для его подтверждения не проводилась). У пациента 43 лет после вакцинации появились лихорадка (38 °С), узловатая эритема и олигоартрит нижних конечностей, которые регрессировали в течение 1 мес на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов. В подавляющем большинстве упомянутых случаев продолжение курса вакцинации привело к ухудшению состояния пациентов [22]. Также был опубликован ряд статей, посвященных развитию аутоиммунных заболеваний после вакцинации против HBV, однако бо́льшая их часть, скорее, подтверждала тезис:

«после этого не значит вследствие этого», как, например, описание развития эрозивного РА с ревматоидными узелками вскоре после вакцинации [23].

В рамках безопасности вакцинации против HBV активно обсуждался так называемый ASIA-синдром (Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants) – аутоиммунный (аутовоспалительный) синдром, индуцированный адъювантами [24]. В 2008 г. A.L. Nancy и Y. Shoenfeld [25] сообщили о синдроме хронической усталости у 56-летней женщины, который сопровождался фибромиалгией, демиелинизирующим процессом и появлением аутоантител. Заболевание началось после второй дозы вакцины против HBV и усугубилось после третьей дозы. В 2011 г. Y. Shoenfeld и N. Agmon-Levin [26] описали состояние, которое охватывало аутоиммунные явления, возникшие после воздействия адъювантов, т. е. веществ, усиливающих как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ. Это явление гиперактивации иммунной системы может привести к аутоиммунным реакциям или хроническому воспалительному состоянию. Поствакцинальный ASIA-синдром имеет следующие основные критерии: воздействие внешних раздражителей (вакцина, адъювант) до появления клинических симптомов, а также типичные клинические проявления в виде миалгий, миозита или мышечной слабости, артралгий и/или артрита, синдрома хронической усталости, плохого сна или нарушения сна, неврологических расстройств, когнитивных нарушений, потери памяти, пирексии, сухости во рту. Второстепенные критерии включают: появление аутоантител или антител, направленных на предполагаемый адъювант (при поствакцинальном ASIA-синдроме точно не установлены), другие клинические проявления (например, синдром раздраженного кишечника), специфический набор генов системы HLA (HLA-DRB1, HLA-DQB1), развитие аутоиммунного заболевания [26]. В некоторых случаях при синдроме ASIA также может встречаться фибромиалгия. Факторами риска ее возникновения можно считать возникновение нежелательных явлений (НЯ) во время курса иммунизации, наличие аутоиммунной предрасположенности и более высокие титры аутоантител [27].

В соответствии с Глобальным планом обеспечения безопасности вакцин, изданным ВОЗ в 2021 г., НЯ после иммунизации (Adverse Event Following Immunization, AEFI) – это любое нарушение состояния здоровья, которое следует за иммунизацией, но необязательно имеет причинно-следственную связь с ней. При оценке причинно-следственной связи важно рассмотреть все возможные обстоятельства возникновения AEFI и степень вероятности каждого из них, прежде чем приписывать событие вакцинному продукту [28]. Соответственно, частота новых случаев аутоиммунных воспалительных заболеваний (как и их обострений), развившихся после любой вакцинации, обязательно должна быть сопоставлена с таковой в популяции конкретного региона в течение того же промежутка времени. Подтверждением сказанного служат данные ретроспективного обзора медицинских карт почти 1 млн человек в возрасте 15–59 лет, внесенных в регистр вакцинированных против ВГВ в Северной Калифорнии: статистически значимой связи между введением указанной вакцины и возникновением РА не обнаружено [29].

Согласно обновленным рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. по вакцинации взрослых больных с аутоиммунными воспалительными заболеваниями, вакцинация против HBV проводится пациентам с ИВРЗ только из групп риска, в которые входят HBV-серонегативные пациенты, путешествующие или проживающие в эндемичных странах, а также больные с повышенным риском заражения HBV (например, медицинский персонал, домочадцы, сексуальные партнеры лиц с хронической HBV-инфекцией, потребители внутривенных наркотиков, мужчины, практикующие секс с мужчинами). Такой подход является эффективным и безопасным во время проведения любой терапии, включая глюкокортикоиды (ГК), БПВП и ГИБП [30]. Отметим, что под серонегативностью следует понимать титр анти-HBs <10 МЕ/л [31].

Истинная клиническая эффективность рассматриваемой вакцины заключается в уменьшении частоты ВГВ и летальности от HBV-инфекции у больных с ИВРЗ как в целом, так и в зависимости от проводимой терапии БПВП и ГИБП. Она может быть оценена только в ходе многолетнего проспективного, вероятно, многоцентрового, выполненного (что важно!) по единому протоколу исследования, включающего тысячи пациентов. Данное условие выполнимо лишь с привлечением больших человеческих и материальных ресурсов. Поэтому на сегодняшний день в качестве мерила эффективности вакцины предложен такой «суррогатный маркер», как способность инициировать и поддерживать защитные (протективные) уровни специфических антител, т. е. иммуногенность.

Вопрос об иммуногенности вакцины против HBV в зависимости от диагноза и проводимой терапии по-прежнему остается открытым. В начале XXI в. на небольших когортах было показано, что вакцинация пациентов с ИВРЗ против HBV приводит к выработке антител у 66–68% из них, однако в обеих работах речь шла лишь об одном цикле вакцинации [32, 33]. S. Intongkam и соавт. [33] изучили вакцинальный ответ у 46 больных РА, 33 из которых получали стандартные БПВП (сБПВП), а 13 – как сБПВП, так и ГИБП. Достижение протективного уровня антител (серопротекция) у больных РА наблюдалось реже, чем у пациентов контрольной группы (64 и 100% соответственно; p=0,045). Пациенты, использовавшие ГИБП и сБПВП, также в меньшей степени достигали серопротекции по сравнению с контрольной группой (соответственно 50 и 100%; p=0,02; 69,7 и 100%; p=0,09). Пациенты с РА, ответившие на лечение, были моложе по сравнению с не ответившими на лечение и реже получали ритуксимаб (РТМ). Частота обострений РА не увеличивалась после вакцинации против гепатита В. Возможно, на результаты работы могла повлиять малочисленность контрольной группы (n=9).

В исследовании, включавшем13 больных, было показано, что вакцинация против HBV не привела к изменениям активности заболевания у пациентов с РА и болезнью Бехчета, а иммуногенность была сопоставима в основной и контрольной группах [34]. A. Haykir Solay и F. Eser [35] установили, что у 106 больных с ИВРЗ, которым назначали ингибиторы ФНОα (иФНОα), частота ответа на вакцину составила 53,2%, причем в группе инфликсимаба (ИНФ) ответ был минимальным –16,7%, а в группе этанерцепта (ЭТЦ) он оказался значительно выше – 88,9%. Более того, применение двойной дозы вакцины не повысило уровень иммунного ответа. Возможно, полученные результаты обусловлены тем, что титр анти-HBs в сыворотке измеряли однократно – через 1 мес после введения последней дозы вакцины.

P. Richi и соавт. [36] изучали иммуногенность вакцины против HBV у 187 пациентов с РА, получающих ГИБП: иФНОα, РТМ, тоцилизумаб (ТЦЗ), абатацепт или анакинру. Примечательно, что более 60% пациентов, включенных в это исследование, ранее не были вакцинированы против HBV. Свыше 80% больных ответили на вакцину, но потребовались дополнительные ревакцинации и вторая серия вакцин. Пациенты, достигшие сероконверсии (титр анти-HBs >10 мМЕ/мл), были моложе тех, у кого сероконверсии не наблюдалось (47,10±12,99 и 53,18±10,54 года соответственно; p=0,012). Сероконверсия выявлена у 93,75% пациентов, принимавших сБПВП, и у 97,96% здоровых лиц контрольной группы. Уровень сероконверсии в группе ГИБП был значимо ниже, чем в группе сБПВП (p=0,043), и имел тенденцию к более низким значениям по сравнению с таковым у здоровых (p=0,056), при этом лечение сБПВП и/или ГК не повлияло на вакцинальный ответ. Наибольшая частота ответа на вакцину наблюдалась у больных, получавших ЭТЦ (91,38%) и голимумаб (100%). Пациенты, которым назначали ЭТЦ, с большей вероятностью реагировали на вакцину, чем те, кто использовал другие ГИБП (ОШ 3,074; 95% ДИ 1,124–8,405; p=0,023). В то же время большинство пациентов, получавших РТМ, не ответили на вакцину (ОШ 0,064; 95% ДИ 0,019–0,222; p<0,001). В этой группе больные были старше, чем те, кто не использовал РТМ (в среднем 56,0±9,6 и 47,6±12,8 года соответственно; p=0,017), но связь между РТМ и худшим ответом сохранялась и после поправки на возраст (ОШ 0,077; 95% ДИ 0,019–0,222; p<0,001). В данном исследовании ИНФ не снижал иммунный ответ. Этот результат отличается от данных, полученных ранее P.K. Jr. Pratt и соавт. [37], которые изучали иммунологический ответ на вакцину против HBV у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Эти авторы обнаружили, что при лечении ИНФ вероятность достижения сероконверсии была значимо ниже. Также отмечено, что больным, получавшим ГИБП, значимо чаще, чем пациентам, использовавшим сБПВП, требовались ревакцинация (34,22 и 12,5% соответственно; p=0,003) и повторная серия вакцинации (23,53 и 8,33% соответственно; p=0,02). Таким образом, пациенты, находящиеся на терапии ГИБП, могут достичь высоких показателей иммунного ответа на вакцину против HBV при соблюдении полного графика вакцинации. Однако для достижения такого высокого уровня сероконверсии чаще требуются ревакцинация и вторая серия вакцинации. В связи с этим авторы поддержали предложение о вакцинации против HBV пациентов с ИВРЗ сразу после установления диагноза, а не тогда, когда рассматривается возможность применения ГИБП [36].

В проспективном исследовании V.C. Romao и соавт. [38] 62 пациента с ИВРЗ различной степени активности (от ремиссии до очень высокой), получавшие ГИБП, не вакцинированные ранее и не контактировавшие с HBV, были привиты против HBV. Уровень анти-HBs оценивали повторно через 1 мес и более после введения последней дозы. Последующее наблюдение включало осмотр и анализ крови каждые 3 мес, максимально – до 3 мес после третьей дозы. Ответ определяли как достижение уровня анти-HBs ≥10 МЕ/л. Группу контроля составили здоровые добровольцы, также прошедшие курс вакцинации. Положительный ответ на вакцинацию зарегистрирован у 32,3% пациентов и 94,7% лиц контрольной группы того же возраста (p<0,001). Средний титр анти-HBs после вакцинации был значимо ниже у пациентов, ответивших на вакцинацию, чем в контроле (соответственно 569±772 и 1370±827 Ед/л; p<0,001). Частота ответа на вакцинацию составила 25,8% при РА и 38,7% при спондилоартрите. Поствакцинальный ответ наблюдался у 37,3% пациентов, получавших иФНОα, и у 9,1% больных, использовавших другие ГИБП (p=0,07). Ни один из 4 пациентов, использовавших РТМ, не ответил на вакцинацию. Примечательно, что только 16,7% пациентов, которым назначали ТЦЗ, ответили на вакцинацию, в то время как в ранее опубликованном исследовании доля таких больных достигала 78% [36]. На фоне лечения иФНОα, частота поствакцинального ответа варьировалась от 18% (для ИНФ) до 57% (для ЭТЦ). Авторы предполагают, что это может быть связано с различной фармакокинетикой указанных препаратов и сроками вакцинации по отношению к дате инфузии ИНФ. Ответ не зависел от дозы применяемых ГК. У 4 пациентов было пропущено как минимум одно введение ГИБП по причинам, не связанным с вакцинацией, однако при этом все они не ответили на вакцинацию. У 16 (25%) пациентов наблюдались обострения заболевания: у 9 они были легкими и не требовали изменения терапии, 5 больных нуждались в минимальном лечении/коррекции дозы лекарств, у 2 развилась вторичная неэффективность лечения, которая привела к смене терапии. С точки зрения безопасности вакцинации никаких клинически значимых нежелательных событий не выявлено. Авторы также поддерживают рекомендацию проводить вакцинацию против HBV до начала применения ГИБП, возможно, даже сразу после установления диагноза. У пациентов, уже получающих ГИБП, следует изучить альтернативные стратегии вакцинации против гепатита В, например увеличение дозы вакцины, использование различных адъювантов или даже временное прекращение антиревматической терапии [38].

Также важно подчеркнуть, что статус не ответившего на вакцинацию пациента обязательно должен быть официально зарегистрирован из-за возможности использования мер пост-HBV-воздействия в случае контакта с HBV [39].

К сожалению, охват вакцинацией пациентов с РЗ остается субоптимальным. Основной причиной этого считается низкая информированность пациентов [40]. M. Feuchtenberger и соавт. [41] провели анкетирование и проанализировали титры поствакцинальных антител к различным инфекциям (гепатит В, краснуха, эпидемический паротит, корь, дифтерия, столбняк) у 301 больного РА. Было показано, что пациенты, получавшие ГИБП, в большей степени информированы о повышенном риске инфекций. Было выявлено очевидное несоответствие между осведомленностью о вакцинации и фактическими показателями вакцинации для всех когорт больных, согласно медицинской документации.

В ходе перекрестного проспективного исследования U. Kiltz и соавт. [42] изучали вакцинальный статус и состояние скрининга на инфекции до начала применения БПВП/ГИБП у 975 пациентов с ИВРЗ. Практически все больные, получавшие ГИБП (n=499), были обследованы на ВГВ (94%). Суммарная распространенность поверхностного антигена HBsAg и анти-HBc у пациентов с ИВРЗ оказалась такой же, как и в общей популяции, – 3 и 15% соответственно. Шестнадцать пациентов с хроническим ВГВ применяли ламивудин (3,4%), менее 30% были вакцинированы против HBV. Ни у одного пациента не были выполнены национальные рекомендации Германии по вакцинации, требующие полного документирования сведений о прививках. Авторы подчеркивают,

что, хотя пациенты с ИВРЗ и врачи общей практики регулярно получают информацию о необходимости вакцинации против наиболее распространенных инфекций, уровень иммунизации колебался от низкого до умеренного. Для улучшения результатов необходимо запланировать междисциплинарные качественные проекты.

Заключение. Таким образом, вакцинация против гепатита В показана пациентам с ИВРЗ из групп риска инфицирования ВГВ, что требует детального, прицельного сбора анамнеза перед назначением лечения. По мнению большинства авторов, вакцинация против HBV должна проводиться до назначения антиревматической терапии, в этом случае ее иммуногенность значительно повышается. Необходимо уточнять иммунологический статус в отношении ВГВ (HBsAg, анти-HBc, анти-HBs) перед вакцинацией. Существующие вакцины против HBV имеют хороший профиль безопасности, по крайней мере у больных РА. Для уточнения вопросов, связанных с иммуногенностью и безопасностью указанных вакцин при других ИВРЗ, несомненно, требуются дальнейшие клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Min Y, Wei X, Xia X, et al. Hepatitis B virus infection: An insight into the clinical connection and molecular interaction between hepatitis B virus and host extrahepatic cancer risk. *Front Immunol*. 2023 Mar 1;14:1141956. doi: 10.3389/fimmu.2023.1141956. eCollection 2023.
2. Белов БС, Абдурахманов ДТ. Вирус гепатита В и ревматические болезни. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(2):207-213.
[Belov BS, Abdurakhmanov DT. Hepatitis B virus and rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):207-213. (In Russ.)].
3. Балабанова РМ. Ревматические заболевания и вирусная инфекция: есть ли связь? Современная ревматология. 2020;14(4): 98-102.
[Balabanova RM. Rheumatic diseases and viral infection: is there an association? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):98-102. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-98–102
4. Chen YM, Yang SS, Chen DY. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: A narrative review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Feb;52(1):1-8. doi: 10.1016/j.jmii.2017.10.002. Epub 2017 Nov 5.
5. Гриднева ГИ, Аронова ЕС, Белов БС. Хронический гепатит В у пациентов ревматологического стационара: проблемы скрининга и реактивации инфекции. Современная ревматология. 2023;17(5):67-72.
[Gridneva GI, Aronova ES, Belov BS. Chronic hepatitis B in hospitalized rheumatologic patients: problems of screening and reactivation of infection. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5): 67-72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-67-72.
6. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Inflammatory Arthritis Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 May;70(5):724-731. doi: 10.1002/acr.23346. Epub 2018 Apr 12.
7. 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.
8. Zheng HW, Ouyang ZM, Pan J, et al. Hepatitis B virus infection status and clinical characteristics in patients with rheumatoid arthritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2024 Jan 16;104(3):205-211. doi: 10.3760/cma.j.cn 112137-20230802-00132
9. Mahroum N, Watad A, Tiosano S, et al. Chronic hepatitis B viral infection among RA patients-a cross-sectional control study. *Clin Rheumatol*. 2019 May;38(5):1237-1241. doi: 10.1007/s10067-019-04448-x. Epub 2019 Feb 8.
10. Capkin E, Yaz c A, Karkucak M, et al. Evaluation of hepatitis serology and frequency of viral reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving biologic agents: a multicenter observational study. *Rheumatol Int*. 2023 Mar;43(3):523-531. doi: 10.1007/s00296-022-05169-2. Epub 2022 Sep 5.
11. Aguirre A, Yazdany J. Hepatitis B Screening Before Biologic or Targeted Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drug Therapy: Many Roads to Improvement. *J Rheumatol*. 2022 Jan;49(1):1-4. doi: 10.3899/jrheum. 211000. Epub 2021 Nov 1.
12. Canzoni M, Marignani M, Sorgi ML, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus Markers in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases in Italy. *Microorganisms*. 2020 Nov 16;8(11):1792. doi: 10.3390/microorganisms8111792.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острый гепатит В (ОГВ) у детей.
[The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Acute hepatitis B (AHB) in children].
https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/488_2
14. Приказ от 6 декабря 2021 г. n 1122н об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок.
[Order № 1122n dated December 6, 2021 on approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for preventive vaccinations].
https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331.
15. Grotto I, Mandel Y, Ephros M, et al. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines – a review. *Vaccine*. 1998 Feb; 16(4):329-34. doi: 10.1016/s0264-410x(97) 00214-4.
16. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jul;61(7):623-5. doi: 10.1136/ard. 61.7.623.
17. Toussirot E, Lohse A, Wendling D, Mougin C. Sjögren's syndrome occurring after hepatitis B vaccination. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep;43(9):2139-40. doi: 10.1002/1529-0131 (200009)43:9<2139::AID-ANR27>3.0. CO;2-3.
18. Saadoun D, Cacoub P, Mahoux D, et al. Vascularites postvaccinales: a propos de trois observations. *Rev Med Interne*. 2001 Feb; 22(2):172-6. doi: 10.1016/s0248-8663(00) 00307-6.
19. Fineschi S. Can recombinant anti-hepatitis B vaccine be a cause of systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2001;10(11):830. doi: 10.1177/096120330101001114.
20. Grasland A, Le Maotre F, Pouchot J, et al. Maladie de Still de l'adulte aprиs vaccination contre l'hйpatite A et B? *Rev Med Interne*. 1998 Feb;19(2):134-6. doi: 10.1016/s0248-8663(97)83425-x.
21. Drucker Y, Prayson RA, Bagg A, Calabrese LH. Lymphocytic vasculitis presenting as diffuse subcutaneous edema after hepatitis B virus vaccine. *J Clin Rheumatol*. 1997 Jun;3(3): 158-61. doi: 10.1097/00124743-199706000-00010.
22. Maillefert JF, Sibilia J, Toussirot E, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Oct;38(10):978-83. doi: 10.1093/rheumatology/38.10.978.
23. Treves R, Lacoste L, Bontoux D, et al. Polyarthrite rhumatoide nodulaire erosive declenchee par une vaccination contre l'hepatite B. *Presse Med*. 1997 Apr 26;26(14):670.
24. Заяева А., Юнси СИ, Заусалина АИ

и др. Аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами. Архивъ внутренней медицины. 2023;13(6): 405-412.
[Zayaeva AA, Younsi SI, Zausalina AI, et al. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2023;13(6):405-412. (In Russ.)].
25. Nancy AL, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies – the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev*. 2008 Oct;8(1):52-5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.026. Epub 2008 Aug 24.
26. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011 Feb; 36(1):4-8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003. Epub 2010 Aug 13.
27. Agmon-Levin N, Zafrir Y, Kivity S, et al. chronic fatigue syndrome and fibromyalgia following immunization with the hepatitis B vaccine: another angle of the 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants' (ASIA). *Immunol Res*. 2014 Dec; 60(2-3):376-83. doi: 10.1007/s12026-014-8604-2.
28. WHO. Global vaccine safety blueprint 2.0 (GVSB2.0) 2021-2023/. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348966/9789240036963-eng.pdf?sequence=1
29. Ray P, Black S, Shinefield H, et al. Risk of rheumatoid arthritis following vaccination with tetanus, influenza and hepatitis B vaccines among persons 15–59 years of age. *Vaccine*. 2011 Sep 2;29(38):6592-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.06.112. Epub 2011 Jul 16.
30. 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.
31. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open*. 2019 Sep 9;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035. eCollection 2019.
32. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jul;61(7):623-5. doi: 10.1136/ard.61.7.623.
33. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, et al. Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. *J Clin Rheumatol*. 2019 Dec;25(8):329-334. doi: 10.1097/RHU.0000000000000877.
34. Erkek E, Ayaslioglu E, Erkek AB, et al. Response to vaccination against hepatitis B in patients with Behcet's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Oct;20(10):1508-11. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03903.x.
35. Haykir Solay A, Eser F. High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1177-1182. doi: 10.1080/21645515.2019.1574151. Epub 2019 Mar 19.
36. Richi P, Alonso O, Martin MD, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep;39(9):2751-2756. doi: 10.1007/s10067-020-05042-2. Epub 2020 Apr 4.
37. Pratt PK Jr, David N, Weber HC, et al. Antibody Response to Hepatitis B Virus Vaccine is Impaired in Patients with Inflammatory Bowel Disease on Infliximab Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jan 18;24(2):380-386. doi: 10.1093/ibd/izx001.
38. Romao VC, Avila-Ribeiro P, Goncalves MJ, et al. Hepatitis B vaccination associated with low response in patients with rheumatic diseases treated with biologics. *RMD Open*. 2023 Dec 6;9(4):e003597. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003597.
39. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Hepatitis B Vaccine with a Novel Adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Apr 20; 67(15):455-458. doi: 10.15585/mmwr.mm6715a5.
40. Белов БС, Муравьева НВ. Современные представления о вакцинации больных ревматическими заболеваниями: взгляд экспертов ACR. Антибиотики и химиотерапия. 2023; (5–6):77-84.
[Belov BS, Muravyeva NV. Modern Ideas about Vaccination of Patients with Rheumatic Diseases: the View of ACR Experts. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2023; (5–6):77-84. (In Russ.)].
41. Feuchtenberger M, Kleinert S, Schwab S, et al. Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2012 Jun;32(6):1533-9. doi: 10.1007/s00296-011-1808-z. Epub 2011 Feb 15.
42. Kiltz U, Celik A, Tsiami S, et al. Are patients with rheumatic diseases on immunosuppressive therapies protected against preventable infections? A cross-sectional cohort study. *RMD Open*. 2021 Apr;7(1):e001499. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001499.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
05.03.2024/02.06.2024/8.06.2024

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 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.

Гриднева Г.И. https://orcid.org/0000-0002-0928-3911
Белов Б.С. https://orcid.org/0000-0001-7091-2054
Аронова Е.С. https://orcid.org/0000-0002-1833-5357