

Вакцинация в ревматологии: современность и перспективы

Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, М.С. Наумцева

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при системных болезнях соединительной ткани. В связи с этим большое внимание уделяется активному внедрению в ревматологическую практику различных вакцин. Многочисленные данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния иммунизации на течение основного ревматического заболевания (РЗ). Продемонстрированы эффективность и безопасность вакцинации, направленной на предупреждение инфекций дыхательных путей как наиболее значимых КИ при РЗ. Представлены основные положения рекомендаций EULAR по вакцинации у больных РЗ, а также ключевые направления будущих исследований по данной проблеме.

Ключевые слова: ревматические заболевания, коморбидные инфекции, вакцинация.

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru

Vaccination in rheumatology: the present and prospects

B.S. Belov, G.M. Tarasova, M.S. Naumtseva

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

In modern rheumatology, comorbid infections (CIs) have a great impact on morbidity and mortality, in systemic connective tissue diseases in particular. In this connection, much attention is given to the intense introduction of different vaccines into rheumatological care. Much evidence suggests that immunization has no negative influence on the course of the underlying rheumatic disease (RD). The efficiency and safety of vaccination to prevent respiratory tract infections as the most important CIs are demonstrated. The fundamentals of the EULAR vaccination guidelines and the key areas of future investigations into this problem are presented.

Key words: rheumatic diseases, comorbid infections, vaccination.

Contact: Boris Sergeevich Belov belovbor@yandex.ru

В современных условиях инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. Их фактическая распространенность значительно шире официально регистрируемой. Инфекции являются одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. По данным ВОЗ, на долю инфекционных болезней приходится около 25% всех смертей в мире, а в развивающихся странах этот показатель возрастает до 45%. Казалось бы, в эпоху вакцин и антибиотиков контроль над этими болезнями вполне реален, однако статистические данные свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация не улучшается.

В ревматологии коморбидные инфекции (КИ) оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. По нашим данным, в 2002–2005 гг. частота КИ у стационарных больных с ревматическими заболеваниями (РЗ) составила 9,7%, при этом частота вторичных инфекций была максимальной у больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) – 38,1 и 19,7% соответственно [1].

Хорошо известна высокая частота КИ, осложняющих течение РА. У больных РА они развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и являются второй по частоте (после активности болезни) причиной смерти [2]. При СКВ частота КИ за последние 30 лет существенно не изменилась и составляет от 27 до 58% [3–5]. В качестве причин летальности при СКВ ин-

фекции также занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а по некоторым данным, опережая ее (табл. 1), и, как показывает мультивариантный анализ, относятся к основному предикторам летального исхода [12].

В целом в структуре инфекционных осложнений у пациентов с РЗ лидирующее место занимают пневмонии (22–67%; рис. 1). Их частота у больных РА составляет, по разным данным, от 2,4 до 8,3% [22, 23], или 5,9–17 случаев на 1000 пациентов-лет [18, 20, 23, 24]. Ретроспективный анализ свидетельствует о том, что факторами риска развития пневмонии у больных РА явились высокая активность болезни, наличие хронических заболеваний легких, отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и монотерапия глюкокортикоидами (ГК) [25]. При СКВ частота пневмонии колеблется от 6 до 28% [4, 26, 29]. Смертность от пневмонии при РА составляет 8–22% [2, 27, 28], при СКВ – от 23 до 27% [11, 29–31], при РЗ в целом – от 11 до 22% [16, 18].

В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные в первую очередь с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ. Однако по мере накопления мирового клинического опыта стала очевидной связь применения этих препаратов с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации. При этом подавляющее большинство авторов

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Причины летальных исходов при СКВ (в %)

Автор	Активность болезни	Инфекции	Кардиоваскулярная патология
D.J. Wallace и соавт. [6]	20	21	20
S. Rosneg и соавт. [7]	33	33	3
T. Helve [8]	52	17	6
M.M. Ward и соавт. [9]	34	22	16
Е.Л. Лучихина [10]	44	30	20
J. Nossent и соавт. [11]	22	23	18

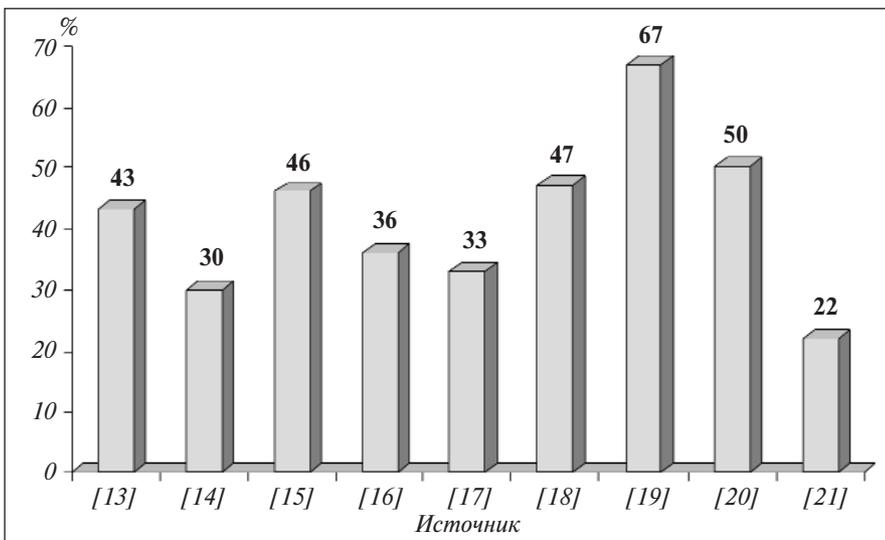


Рис. 1. Частота пневмонии в структуре КИ при РЗ

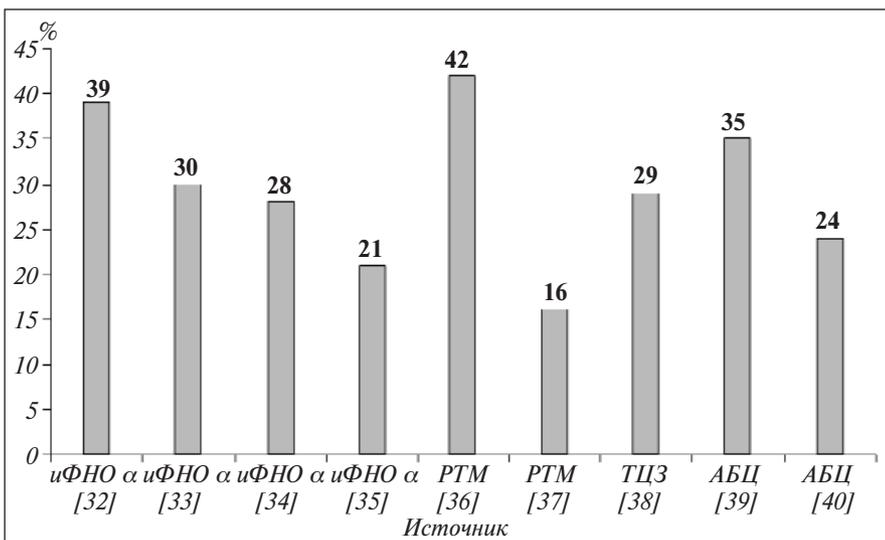


Рис. 2. Частота пневмонии в структуре инфекций, развивающихся при терапии ГИБП. иФНО α – ингибитор ФНО α

отмечают преобладание пневмонии среди всех серьезных инфекций, осложняющих терапию ГИБП (рис. 2).

В настоящее время в арсенале врачей имеется достаточно антиинфекционных препаратов. Но только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в

ревматологии, как и в других областях медицины, невозможно. Поэтому в ближайшем будущем большое внимание будет уделено созданию, совершенствованию и активному внедрению в клиническую практику различных вакцин.

Иммунизация – один из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важное достижение медицины XX в. В то же время большинство хронических заболеваний, прежде всего, аутоиммунной природы, многие практикующие врачи продолжают рассматривать как противопоказания для вакцинации.

Не могут ли механизмы, которые обуславливают повышенную восприимчивость больных с РЗ к инфекциям, вызвать ослабленный иммунный ответ на вакцину? Не приведет ли вызванная вакциной активизация иммунной системы к развитию или обострению уже имеющегося РЗ? Эти два вопроса до последнего времени оставались главными сдерживающими факторами широкого применения вакцинации в ревматологии.

Весьма показательны результаты своеобразного аудита, проведенного французскими и британскими авторами [41, 42]. Оказалось, что частота охвата вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции в обеих когортах больных РЗ была достаточно низкой (субоптимальной) – 28 и 37% соответственно. Одна из главных причин этого – отсутствие рекомендаций в отношении вакцинации со стороны лечащих врачей.

До настоящего времени механизмы развития аутоиммунных заболеваний после вакцинации до конца неясны. Некоторые исследователи рассматривают в качестве «виновников» этого адьюванты и микробные агенты, содержащиеся в вакцинах [43, 44]. При этом наиболее частым механизмом развития аутоиммунных реакций в ответ на действие инфекционного

О Б З О Р Ы

агента является феномен молекулярной (или антигенной) мимикрии. Суть его в том, что при наличии у макроорганизма и компонентов вакцины общих антигенных детерминант инициируемый иммунный ответ приводит к возникновению перекрестных реакций со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека. Особенность этого феномена – сохранность аутоиммунных реакций даже после элиминации первичного антигена. Полагают, что данный эффект обеспечивается изменением антигенной структуры белковых молекул макроорганизма, высвобождением из клеток большого количества неизмененного белка (вирус-опосредованная токсичность), экспрессией «спящего» гена, высокой локальной концентрацией цитокинов. Эти механизмы могут обусловить аутоиммунный процесс как по отдельности, так и в сочетании.

Также существует мнение, что с проведением массовой иммунизации уменьшилась частота инфекционных заболеваний и таким образом произошло переключение с Th₂-иммунного ответа на Th₁-обусловленный аутоиммунитет, что и привело к нарастанию аутоиммунной патологии [45, 46]. Вместе с тем многочисленные данные свидетельствуют об отсутствии значимого негативного влияния иммунизации на течение основного РЗ.

Как уже отмечалось, наиболее серьезными в отношении морбидности и летальности у больных РЗ являются инфекции дыхательных путей. Поэтому подавляющее число работ, посвященных вакцинации при РЗ, касаются предупреждения именно этих инфекций.

В конце 1970-х гг. в США в рамках Национальной программы по вакцинации против гриппа было выполнено 5 аналогичных по дизайну исследований [47–51], цель которых – изучение эффективности и переносимости моно- и бивалентной противогриппозных вакцин у больных СКВ в неактивной фазе заболевания. В абсолютном большинстве случаев продемонстрирована высокая иммуногенность вакцин, показатели сероконверсии (табл. 2) были аналогичны таковым в контрольной группе. Обострение заболевания зарегистрировано у 4 (3,2%) из 125 вакцинированных больных СКВ и у 1 (4,8%) из 21 пациента, которому вакцинация не проводилась.

По данным М. Abu-Shakr и соавт. [52–54], применение 3-валентной противогриппозной сплит-вакцины у 24 больных СКВ не привело к изменению индекса активности (SLEDAI) ни в одном случае за 12 нед наблюдения. На 6-й неделе отмечено транзиторное повышение титров аутоантител (анти-Sm, анти-RNP, анти-Ro, анти-КЛ) без признаков обострения заболевания. По сравнению с общей популяцией поствакцинальная концентрация антител к вирусу гриппа была меньшей (но не ниже протективного уровня), что наблюдалось, как правило, у пациентов, получавших лечение преднизолоном в суточной дозе >10 мг или азатиоприном, но не метотрексатом (MT). В целом по группе частота сероконверсии в зависимости от штамма вируса колебалась от 37,5 до 62,5%.

С учетом нарастания частоты эпидемий гриппа в последние годы существенно увеличилось число публикаций, посвященных проблеме противогриппозной иммунизации

Таблица 2. Требования Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам к противогриппозным вакцинам (CPMP/EWP/1045/01)

Параметр	Возрастная группа, годы	
	18–60	старше 60
Частота серопротекции, % ¹	>70	>60
Частота сероконверсии, % ²	>40	>30
Фактор конверсии ³	>2,5	>2,0

Примечание. ¹ – доля лиц с поствакцинальными титрами антител к гемагглютинуину (анти-ГА) вируса гриппа >1:40; ² – доля лиц с 4-кратным по сравнению с исходным нарастанием титров анти-ГА вируса гриппа после вакцинации или доля лиц с титром после вакцинации >1:40 среди имевших исходный титр <1:10; ³ – средняя кратность увеличения антительного ответа, выраженного в СГТ = СГТ_{после}/СГТ_{до}.

различных контингентов населения, включая больных с РЗ. Так, в работах голландских авторов [55] наблюдаемое у больных СКВ снижение Т-клеточного иммунного ответа на противогриппозную вакцину ассоциировалось с терапией преднизолоном и/или азатиоприном. Повторная (бустерная) вакцинация вызывала нарастание показателей сероконверсии и среднего геометрического титра (СГТ) поствакцинальных антител только у больных СКВ, которые не были вакцинированы в течение предыдущего года [56].

В наблюдательном проспективном исследовании, выполненном во Франции, изучали эффективность и безопасность моновалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа H1N1 у 111 больных СКВ. С учетом потенциального бустерного эффекта вакцину вводили дважды с 3-недельным интервалом. На 21-й день исследования показатели иммуногенности вакцины были следующими: частота серопротекции – 66,7% (95% ДИ 57,9–69,5%), частота сероконверсии – 60,4% (95% ДИ 51,3–69,5%), фактор конверсии – 8,5 (95% ДИ 3,2–12). К 42-му дню исследования указанные параметры составили 80% (95% ДИ 72,5–87,5%), 71,8% (95% ДИ 63,4–80,2%) и 10,3 (95% ДИ 2,9–14,2%) соответственно, что полностью удовлетворяло требованиям Европейского комитета к противогриппозным вакцинам (см. табл. 2). При мультивариантном анализе иммуногенность вакцины была достоверно ниже у больных СКВ с лимфопенией ($p < 0,0001$) и при лечении иммуносупрессивными препаратами ($p < 0,001$). Нарастания активности болезни, оцениваемой по шкалам SELENA–SLEDAI, BILAG и SLAG, не отмечалось [57].

S.R. Grove и соавт. [58] наблюдали 72 больных СКВ, которых в соответствии с иммунологическими показателями после введения 3-валентной противогриппозной вакцины, поделили на 2 подгруппы – «низких» и «высоких ответчиков» (по 36 человек в каждой). Среди «низких ответчиков» достоверно чаще ($p = 0,03$) встречались лица европеоидной расы, пациенты с гемолитической анемией ($p = 0,009$), высокими титрами антинуклеарного фактора ($p = 0,04$), а также получавшие лечение преднизолоном в дозе ≥ 10 мг/сут ($p = 0,04$).

При изучении эффективности и безопасности 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у 73 больных СКВ удвоение титров специфического антипневмококкового IgG выявлено в 85,7% случаев, в течение 3 мес наблюдения обострений заболевания или иных побочных эффектов не отмечено [59]. Безопасность этой вакцины под-

тверждена в другом исследовании, включавшем 24 больных СКВ, у которых показатели шкалы SLEDAI исходно и через 2 мес после иммунизации практически не различались и составили $4,41 \pm 2,92$ и $4,47 \pm 3,11$ соответственно [60].

Следовательно, «...безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 1970-х гг., теперь при СКВ подтверждена. Доказательства обострения болезни отсутствуют. У больных СКВ формируются протективные антитела, несмотря на активность болезни и применение иммуносупрессоров. Интересно, что гуморальный иммунный ответ на эти вакцины является антиген-специфическим и не зависит от продукции анти-ДНК-антител, а индукция аутоиммунного феномена является редким событием» [61].

В многочисленных работах продемонстрированы эффективность и безопасность вакцинации у больных РА. Так, в проведенном в Швеции эпидемиологическом исследовании EIRA установлено отсутствие нарастания случаев возникновения или обострения РА, включая как позитивные в отношении антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), так и негативные формы, на протяжении 5 лет после иммунизации наиболее распространенными вакцинами. Авторы [62] настоятельно подчеркивают, что необходимо довести эти данные до сведения работников здравоохранения с целью инициировать вакцинацию у больных РА в соответствии с национальными программами иммунизации.

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования изучали иммуногенность и безопасность 3-валентной противогриппозной вакцины у 126 больных РА. Частота обострений у иммунизированных пациентов была такой же, как у больных, которых не вакцинировали, а параметры нарастания титров специфических антител были сопоставимы с таковыми в контроле (здоровые). Показатели сероконверсии у иммунизированных больных РА составили 77; 50 и 37% для А/Н3-, А/Н1- и В-антигенов вакцины соответственно [63].

В настоящее время активно изучаются иммуногенность и безопасность вакцинации у больных РА, получающих как БПВП, так и ГИБП.

Итальянские исследователи наблюдали 10 больных РА с низкой воспалительной активностью ($DAS\ 28 < 4$) или отсутствием таковой до и после иммунизации противогриппозной сплит-вакциной. В группы сравнения вошли 10 больных РА, не получавших вакцину, и 10 здоровых вакцинированных. Все больные РА основной и контрольной групп получали лечение преднизолоном (< 10 мг/сут) в сочетании с МТ (10 мг/нед) или циклоспорином А (< 3 мг/кг/сут). Обострения РА наблюдались в одинаковом числе случаев в основной (2/10) и контрольной (3/10) группах. Содержание субпопуляций лимфоцитов, включая регуляторные Т-клетки, значимых различий у больных РА через 1; 3 и 6 мес после вакцинации по сравнению с контролем не претерпело. При этом концентрация поствакцинальных антител была ниже, чем в контроле, но сохранялась на протективном уровне. Показатели сероконверсии для антигена А/Н1 составили 40%; А/Н2 – 50% и В – 20%. В течение 6 мес контрольного периода случаев заболевания гриппом в основной группе не отмечено [64].

Эффективность и безопасность 3-валентной вакцины против гриппа продемонстрирована в исследовании

L. Stojanovich [65], включавшем 54 больных РА, 23 из которых были иммунизированы. В течение 1 года наблюдения случаев пневмонии или обострения РА не было. Однако в группе вакцинированных пациентов значительно реже отмечалось развитие острого бронхита, при котором требовалось назначение антибиотиков (4,3 и 23,6% соответственно, $p < 0,05$), а также различных респираторных вирусных инфекций (8,7 и 61,3% соответственно, $p < 0,05$).

Исследование O. Elkaayam и соавт. [66] включало 43 больных РА и 17 здоровых (контроль), которых иммунизировали 3-валентной противогриппозной сплит-вакциной. 20 больных РА получали инфликсимаб (ИНФ), 23 – БПВП. В первой группе выделены 2 подгруппы: а) вакцинация в день применения ИНФ ($n=13$); б) вакцинация через 3 нед после введения ИНФ ($n=7$). Значимой отрицательной динамики РА на протяжении 6 нед наблюдения не выявлено. В отличие от других испытываемых, у больных подгруппы б отмечено нарастание титров антител только к 1 из 3 антигенов, входящих в состав вакцины. Кроме того, у этих же пациентов показатели сероконверсии были наиболее низкими: 45; 60 и 44% для А/Н1-, А/Н3- и В-антигенов соответственно.

I. Fomin и соавт. [67] показали, что у 82 больных РА 3-валентная сплит-вакцина против гриппа генерировала хороший гуморальный ответ, хотя и меньший, чем у 30 здоровых (контроль). Лечение преднизолоном, МТ, ИНФ или этанерцептом (ЭТЦ) не оказывает существенного влияния на уровень поствакцинального ответа. Через 6 нед после вакцинации показатели сероконверсии в основной и контрольной группах были следующими: 67 и 87% для В-, 53 и 54% для А/Н3-, 53 и 68% для А/Н1-антигенов. Обострение РА не отмечено ни в одном случае в течение 6 мес наблюдения.

В многоцентровом двойном слепом исследовании [68] после назначения противогриппозной вакцины протективный уровень антител у больных РА, получавших адалиму-маб, не отличался от такового в плацебоконтроле (98 и 94,55% соответственно). По данным этих же авторов, протективные уровни антител после введения 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины также были аналогичными в указанных группах (85,9 и 81,7% соответственно).

В исследовании M. Karpetanovic и соавт. [69], включавшем 149 больных РА, максимальный поствакцинальный ответ на пневмококковые антигены 23F и 6В зарегистрирован у пациентов, которым проводилась терапия биологическими агентами (ИНФ, ЭТЦ), по сравнению с группами, получавшими комбинированное лечение ($p=0,037$) или МТ в отдельности ($p < 0,001$). На этой же группе больных авторы продемонстрировали достоверное нарастание поствакцинальных титров ко всем 3 антигенам противогриппозной вакцины [70].

Значимость антипневмококковой иммунизации у больных РА, получавших МТ, подчеркивается британскими авторами [71]. Показано, что отсутствие вакцинации приводило к достоверному нарастанию риска развития пневмонии в 9,7 раза ($p=0,005$).

Иммуногенность и безопасность 3-валентной субъединичной противогриппозной вакцины изучали у 23 больных РА, получавших ритуксимаб (РТМ), 20 – МТ и 29 здоровых. В группе РТМ вакцинацию выполняли через 4–8 нед (11 больных – ранняя подгруппа) или спустя 6–10 мес (12 больных – поздняя подгруппа) после инфузии препарата. СГТ антител ко всем 3 штаммам вакцины значимо нарастали

как у здоровых (контроль), так и в группе МТ, и практически не менялись при лечении РТМ. Фактор конверсии также был достоверно большим у здоровых ($p=0,001$ для А/Н1N1-штамма и $p=0,03$ для В-штамма) и группе МТ ($p<0,001$ для штаммов А/Н3N2 и А/Н1N1) по сравнению с РТМ [72]

Примечательно, что в группе РТМ у больных, которые были вакцинированы от гриппа в течение года, предшествовавшего включению в настоящее исследование, уровень поствакцинального ответа для А/Н1N1-штамма был значительно более высоким, чем у невакцинированных пациентов ($p=0,007$).

Обращает на себя внимание то, что в поздней подгруппе больных, получавших РТМ, наблюдали достоверный рост поствакцинальных уровней СГТ ($p=0,04$ для А/Н3N2-штамма, $p=0,003$ для А/Н1N1-штамма и $p=0,007$ для В-штамма) и значимое нарастание показателей фактора конверсии ($p=0,041$ для А/Н3N2-штамма, $p=0,043$ для А/Н1N1-штамма) по сравнению с ранней подгруппой. Данное обстоятельство в определенной степени указывает на вероятность восстановления гуморального иммунного ответа спустя 6–10 мес после лечения РТМ.

Показатели серопротекции в группе РТМ по сравнению с другими испытуемыми были достоверно более низкими для всех 3 штаммов противогриппозной вакцины.

Таким образом, авторы делают вывод о целесообразности ежегодной вакцинации больных РА против гриппа. При этом иммунизация противогриппозной вакциной должна проводиться до начала планируемой терапии РТМ.

В многоцентровом контролируемом сравнительном исследовании сопоставляли иммуногенность и безопасность столбнячного анатоксина (Т-клеточно-зависимый антиген) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (Т-независимый антиген) у больных РА, получавших РТМ в сочетании с МТ или только МТ (контрольная группа). Иммунизацию указанными вакцинами проводили через 24 и 28 нед соответственно после начала лечения РТМ. Ответ на противостолбнячную вакцину был аналогичным в обеих группах. Однако доля больных с поствакцинальным ответом на каждый из 12 пневмококковых серотипов через 4 нед после иммунизации была существенно ниже в группе РТМ. У этих же больных были снижены поствакцинальный ответ на определенное количество серотипов пневмококка и постиммунизационные СГТ антипневмококкового IgG по сравнению с пациентами, получавшими только МТ. Случаев обострения РА или развития серьезных инфекций не наблюдали. Подчеркивается, что у больных РА, получающих лечение РТМ, иммунизация пневмококковой вакциной безопасна, но для повышения поствакцинального ответа она должна проводиться до начала анти-В-клеточной терапии [73].

В исследовании ARRIVE изучали эффективность и переносимость пневмококковой вакцины у 21 больного РА при лечении абатацептом (АБЦ) в дозе 10 мг/кг в сочетании с МТ. Пациентов вакцинировали за 7 дней до введения очередной дозы АБЦ. Через 1 мес после вакцинации положительный постиммунизационный ответ на ≥ 1 серотип вакцины зарегистрирован у 81% больных, ≥ 2 – у 71%, ≥ 3 – у 48%, ≥ 4 – у 33%. Как подчеркивают авторы [74], несмотря на определенное ингибирующее влияние в отношении гуморального постиммунизационного ответа, применение указанной вакцины на фоне лечения АБЦ вполне допустимо, но полученные ре-

зультаты требуют подтверждения в крупномасштабных исследованиях. По мнению экспертов Французского общества ревматологов [75], оптимальной считается временная отмена терапии АБЦ за 3 мес до любой вакцинации. В случае явной необходимости иммунизация инактивированными вакцинами может быть проведена в любое время.

Японские ученые [76] сообщили о результатах открытого сравнительного исследования эффективности и переносимости 3-валентной противогриппозной вакцины у 134 больных РА. 1-я группа (62 больных) получала тоцилизумаб (ТЦЗ), 2-я (49) – ТЦЗ+МТ, 3-я (65) – МТ, 4-я (18) служила контролем. Длительность наблюдения составила 4–6 нед. В 1-й группе показатели протективной концентрации антител к различным антигенам вакцины колебались от 65 до 90%, во 2-й – от 75 до 80%, в 3-й – от 70 до 75%, в 4-й – от 65 до 70%. Значения фактора конверсии составили: 5–12; 5,4–14,5 и 5,8–11,2 соответственно. По мнению авторов, лечение ТЦЗ значимо не влияет на уровни поствакцинального гуморального иммунного ответа. Подобного же мнения придерживаются и французские исследователи [77].

Учитывая высокий риск развития герпес-вирусной инфекции (в том числе тяжело протекающих форм) у больных РЗ, несомненный интерес представляет выполненное американскими авторами ретроспективное исследование эффективности и переносимости противогерпетической вакцины более чем у 400 тыс пациентов, включая 292 169 больных РА и 4026 анкилозирующим спондилитом. У невакцинированных больных частота герпес-вирусной инфекции составила 11,6, у вакцинированных – 6,7 на 1000 пациентов-лет. Примечательно, что среди вакцинированных больных, получавших ГИБП, не отмечено ни одного случая активизации герпес-вирусной инфекции в течение 2 лет наблюдения. В целом риск развития указанной инфекции у вакцинированных больных был значимо ниже и составил 0,61 (95% ДИ 0,52–0,71) [78].

В 2011 г. EULAR опубликовала рекомендации по вакцинации больных с аутоиммунными воспалительными РЗ (АВРЗ), основанные на результатах клинических исследований и мнении экспертов [79]. В преамбуле подчеркивается, что под эффективностью вакцины подразумевается способность последней формировать или потенцировать протективный иммунный ответ макроорганизма. Однако, как признают авторы, иммунный ответ *in vitro* не всегда совпадает с истинной клинической эффективностью, что необходимо принимать во внимание при интерпретации данных литературы.

В соответствии с указанными рекомендациями при проведении вакцинации больных с АВРЗ требуется соблюдать основные положения, представленные ниже.

1. На начальном этапе обследования у больного с АВРЗ выясняют, получал ли он какие-либо вакцины в прошлом с акцентом на иммунизацию против *Haemophilus influenzae b*, гепатита А и В, вируса папилломы человека, гриппа, менингита, краснухи, пневмококковой инфекции и столбняка.

2. Учитывая теоретический риск обострения АВРЗ после вакцинации, последнюю рекомендуют выполнять в неактивной фазе болезни.

3. Применение живых аттенуированных вакцин (против полиомиелита, желтой лихорадки и др.) у больных с выраженной иммуносупрессией противопоказано, поскольку может привести к развитию тяжелой инфекции.

4. По мнению ряда авторов [80–82], для достижения оптимального иммунного ответа у больных АВРЗ вакцинацию следует проводить до назначения ГИБП. Эксперты EULAR считают возможным назначение вакцинации на фоне как терапии БПВП, так и иФНО α . В то же время, как указывалось выше, у больных с АВРЗ, у которых планируется терапия РТМ, вакцинация должна быть проведена до начала лечения. Если же такое лечение уже начато, то вакцинацию необходимо осуществить как минимум через 6 мес после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 нед до следующего курса.

5–6. Иммунизация пневмококковой и противогриппозной вакцинами настоятельно рекомендуется больным с АВРЗ, поскольку у них риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок.

7. Больные с АВРЗ должны быть вакцинированы столбнячным анатоксином в соответствии с общими рекомендациями. При наличии обширных и/или контаминированных ран у больных, получавших РТМ в течение последних 24 нед, следует провести пассивную иммунизацию противостолбнячной сывороткой.

8. Herpes zoster-вакцинация целесообразна только у больных с АВРЗ, у которых определяются антитела к данному возбудителю (для исключения первичного заражения).

9. Вакцинация против вируса папилломы человека рекомендуется женщинам, больным СКВ, вплоть до 25-летнего возраста.

10. Учитывая высокую летальность (до 70%) при синдроме непреодолимой постспленэктомической инфекции, больным с АВРЗ и гипоспленией/аспленией рекомендуется противогриппозная, пневмококковая, *H. influenzae b*- и менингококковая С-вакцинация.

11. Вакцинация против гепатита А и/или В показана больным с АВРЗ только при нарастании риска заражения этими инфекциями (путешествие или проживание в эндемичных районах или повышенный риск контакта/верифицированный контакт с больным гепатитом А и/или В) или при отсутствии протективного уровня антител к ним в макроорганизме.

12. Иммунизация больных с АВРЗ против инфекций, связанных с путешествиями, проводится по общим правилам, за исключением живых аттенуированных вакцин.

13. BCG-вакцинация при АВРЗ не рекомендуется, поскольку она не предотвращает реактивацию существующей латентной туберкулезной инфекции. Описаны случаи BCG-ита у больных с иммунологическими нарушениями.

Рабочей группой EULAR также предложен план дальнейших исследований в этой области, который включает создание регистров вакцинированных больных с АВРЗ с фокусом на безопасность и эффективность вакцинации, проведение проспективного изучения распространенности и этиологии инфекций у этих пациентов, влияния новых методов лечения на распространенность инфекций, профилактика которых проводится с помощью вакцинации и т.д. Подчеркивается важность разработки и внедрения в практику различных схем антибиотикопрофилактики, направленной на дальнейшее снижение обусловленных инфекцией морбидности и летальности у больных с АВРЗ.

Таким образом, «...вакцинация является мощным методом профилактики инфекционных заболеваний – важной проблемы для больных РЗ... Вакцину следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом» [80]. «Повышает вакцинация частоту аутоиммунных заболеваний или нет, каково влияние нарастающего числа схем вакцинации, иммунизация в различных возрастных группах, риски совпадающих по времени ассоциаций – это по-прежнему вопросы для обсуждения. В настоящее же время с целью устранения разногласий в медицинском сообществе и средствах массовой информации необходимо придерживаться рекомендаций, обеспечивая строгий надзор за их выполнением и сообщая о возможных побочных эффектах» [83]. Несомненно, что для разработки более четких показаний для вакцинации и оценки влияния на ее результаты различных противоревматических препаратов у больных РЗ необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования, в том числе в российской популяции пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тез. докл. междунар. конф. ревматол. Чимкент, 2006;17.
2. Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1994;37(4):481–94.
3. Сороцкая В.Н. Распространенность и причины летальных исходов ревматических заболеваний на модели Тульской области. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Тула, 2005;48 с.
4. Zonana-Nacach A., Camargo-Coronel A., Yanez P. et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus* 2001;10(7):505–10.
5. Khalifa M., Kaabia N., Bahri F. et al. Infection in systemic lupus erythematosus. *Med Mal Infect* 2007;37(12):792–5.
6. Wallace D.J., Podell T., Weiner J. et al. Systemic lupus erythematosus—survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* 1981;245(9):934–8.
7. Rosner S., Ginzler E.M., Diamond H.S. et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthr Rheum* 1982;25(6):612–7.
8. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. *Scand J Rheum* 1985;14(1):43–6.
9. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthr Rheum* 1995;38(2):274–83.
10. Лучихина Е.Л. Анализ структуры летальных исходов при системной красной волчанке: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998;24 с.
11. Nossent J., Cikes N., Kiss E. et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16(5):309–17.
12. Edwards C.J., Lian T.Y., Badsha H. et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus* 2003;12(9):672–6.
13. Martin-Suarez I., D’Cruz D., Mansoor M. et al. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1997;56:481–7.
14. Gladman D.D., Hussain F., Iban D. et al. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:234–9.
15. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A. et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology* 2003;42:617–21.
16. Gluck T., Kieffmann B., Grohmann M. et al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheum* 2005;32(8):1473–80.
17. Ng W.L., Chu C.M., Wu A.K.L. et al. Lymphopenia at presentation is associated

- with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 2006;99:37–47.
18. Reddy S., Wanchu A., Gupta V. et al. Profile of opportunistic infections among patients on immunosuppressive medication. *APLAR J Rheum* 2006;9:269–74.
19. Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Antirheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1157–60.
20. Franklin J., Lunt M., Bunn D. et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:308–12.
21. Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2008;35(3):387–93.
22. Coyne P., Hamilton J., Heycock C. et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2007;34(9):1832–6.
23. Huskisson E.C., Hart F.D. Severe, unusual and recurrent infections in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:118–21.
24. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthr Rheum* 2002;46(9):2287–93.
25. Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009;24 с.
26. Noel V., Lortholary O., Casassus P. et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1141–4.
27. Koivuniemi R., Leirisalo-Repo M., Suomalainen R. et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheum* 2006;35:273–6.
28. Housden M.M., Bell G., Heycock C.R. et al. How to reduce morbidity and mortality from chest infections in rheumatoid arthritis. *Clin Med* 2010;10(4):326–9.
29. Juarez M., Misischia R., Alarcon G.A. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:163–84.
30. Moss K.E., Ioannou Y., Sultan S.M. et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis* 2002;61:409–13.
31. Narata R., Wangkaew S., Kasitanon N. et al. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007;38(3):528–36.
32. Curtis J.R., Patkar N., Xie A. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthr Rheum* 2007;56(4):1125–33.
33. Askling J., Foreo C.M., Brandt L. et al. Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1339–44.
34. Lane M.A., McDonald J.R., Zeringue A.L. et al. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(2):139–45.
35. Salliot C., Gossec L., Ruysen-Witrand A. et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* 2007;46(2):327–34.
36. Gottenberg J.E., Ravaut P., Bardin T. et al.; AutoImmunity and Rituximab registry and French Society of Rheumatology. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthr Rheum* 2010;62(9):2625–32.
37. Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. 3rd et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheum* 2010;37(3):558–67.
38. Koike T., Harigai M., Inokuma S. et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70(12):2148–51.
39. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Int Med* 2006;144(12):865–76.
40. Schiff M., Pritchard C., Huffstutter J.E. et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68(11):1708–14.
41. Lantermier F., Henegar C., Mouthon L. et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):1047.
42. Pradeep J., Watts R., Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):837–8.
43. Медуницын Н.В. Вакцинология. М.: Трида-Х, 2004;448 с.
44. Kuroda Y., Nacionales D.C., Akaogi J. et al. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. *Biomed Pharmacother* 2004;58(5):325–37.
45. Bach J.F. Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2001;16(3):347–53.
46. Levitsky L.L. Childhood immunizations and chronic illness. *N Engl J Med* 2004;350(14):1380–2.
47. Williams G.W., Steinberg A.D., Reinertsen J.L. et al. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Int Med* 1978;88(6):729–34.
48. Brodman R., Gilfillan R., Glass D. et al. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1978;88(6):735–40.
49. Louie J.S., Nies K.M., Shoji K.T. et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1978;88(6):790–2.
50. Ristow S.C., Douglas R.G.Jr, Condemni J.J. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1978;88(6):786–9.
51. Herron A., Dettleff G., Hixon B. et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA* 1979;242(1):53–6.
52. Abu-Shakra M., Zalmanson S., Neumann L. et al. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheum* 2000;27(7):1681–5.
53. Abu-Shakra M., Press J., Sukenik S. et al. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *Clin Rheum* 2002;21(5):369–72.
54. Abu-Shakra M., Press J., Varsano N. et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 2002;29(12):2555–7.
55. Holvast A., van Assen S., de Haan A. et al. Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2009;60(8):2438–47.
56. Holvast A., van Assen S., de Haan A. et al. Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: an open, prospective, controlled study. *Rheumatology* 2009;48(10):1294–9.
57. Mathian A., Devilliers H., Krivine A. et al. Factors influencing the efficacy of two injections of a pandemic 2009 influenza A (H1N1) nonadjuvanted vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2011;63(11):3502–11.
58. Crowe S.R., Merrill J.T., Vista E.S. et al. Influenza vaccination responses in human systemic lupus erythematosus: impact of clinical and demographic features. *Arthr Rheum* 2011;63(8):2396–406.
59. Battafarano D.F., Battafarano N.J., Larsen L. et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthr Rheum* 1998;41(10):1828–34.
60. Elkayam O., Paran D., Burke M. et al. Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies. *Autoimmunity* 2005;38(7):493–6.
61. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with sys-

- temic lupus erythematosus? *J Rheum* 2006;33(8):1469–71.
62. Bengtsson C., Kapetanovic M.C., Källberg H. et al.; EIRA Study Group. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1831–3.
63. Chalmers A., Scheifele D., Patterson C. et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheum* 1994;21(7):1203–6.
64. Del Porto F., Lagana B., Biselli R. et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006;24(16):3217–23.
65. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol* 2006;13(2–4):373–5.
66. Elkayam O., Bashkin A., Mandelboim M. et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthr Rheum* 2010;39(6):442–7.
67. Fomin I., Caspi D., Levy V. et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65(2):191–4.
68. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C. et al. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheum* 2007;34(2):272–9.
69. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A. et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(1):106–11.
70. Kapetanovic M.C., Saxne T., Nilsson J.A. et al. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(4):608–11.
71. Coulson E., Saravanan V., Hamilton J. et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1289–91.
72. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthr Rheum* 2010;62(1):75–81.
73. Bingham C.O. 3rd, Looney R.J., Deodhar A. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthr Rheum* 2010;62(1):64–74.
74. Schiff M., Kaell A., Tay L. et al. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the arrive trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl. II):437.
75. Pham T., Claudepierre P., Constantin A. et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 2009;76(Suppl. 1):S3–S55.
76. Mori S., Ueki Y., Hirakata N. et al. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* Published online: 11 Aug 2012.
77. Pham T., Claudepierre P., Constantin A. et al.; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tocilizumab: therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 2010;77(Suppl. 1):S3–100.
78. 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;308(1):43–9.
79. Van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):414–22.
80. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheum* 2009;21(4):419–24.
81. Salemi S., D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol* 2010;29(3):270–314.
82. Brezinschek H.P., Hofstaetter T., Leeb B.F. et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(3):295–9.
83. Bijl M., Agmon-Levin N., Dayer J.M. et al. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev* 2012;11(8):572–6.