

Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения

Буханова Д.В., Сергеева М.С., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В., Лукина Г.В., Демидова Н.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования – изучение эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных РА, находящихся на терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами, на протяжении 5 лет наблюдения.

Пациенты и методы. В исследование включено 79 больных РА, имевших в ближайшем анамнезе ≥ 2 случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония). 1 дозу (0,5 мл) ППВ-23 вводили подкожно на фоне продолжающейся терапии метотрексатом/лефлуномидом или за 28–30 дней до назначения ингибиторов фактора некроза опухоли α . В течение первого года наблюдения обследовали всех больных, через 24 мес (визит V) – 39, через 36 мес (визит VI) – 13, через 48 мес (визит VII) – 23 и через 60 мес (визит VIII) – 18.

Результаты и обсуждение. У больных РА, получающих различную терапию, отмечена выраженная положительная иммунная реакция на ППВ-23, проявлявшаяся в значимом нарастании коэффициента постиммунизационного ответа. Ответ на вакцинацию зафиксирован у 61% больных РА. Через 4 года наблюдения выявлена тенденция к снижению уровня поствакцинального ответа. Выявлен только 1 случай внебольничной пневмонии неизвестной этиологии через 5 лет наблюдения.

Выводы. Данные, полученные нами впервые в 5-летнем проспективном исследовании, свидетельствуют о достаточной и длительной иммуногенности, высокой эффективности и безопасности ППВ-23 у больных РА, находящихся на терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами. Для уточнения влияния различных факторов на эффективность и иммуногенность ППВ-23, а также степень их корреляции у пациентов с РА требуются дальнейшие клинические исследования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; пневмония; вакцинация; пневмококковая вакцина.

Контакты: Дарья Валерьевна Буханова; rheumodaria@yandex.ru

Для ссылки: Буханова ДВ, Сергеева МС, Белов БС и др. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения. Современная ревматология. 2018;12(4):85–88.

Immunogenicity and efficiency of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow up study
Bukhanova D.V., Sergeeva M.S., Belov B.S., Tarasova G.M., Cherkasova M.V., Muraviev Yu.A., Lukina G.V., Demidova N.V.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to study the efficacy, immunogenicity, and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV-23) in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biologic agents (BAs) during a 5-year follow-up.

Patients and methods. The investigation included 79 RA patients with a recent history of ≥ 2 episodes of lower respiratory tract infections (bronchitis, pneumonia). A single dose (0.5 ml) of PPSV-23 was administered subcutaneously during continued methotrexate/leflunomide therapy or 28–30 days before using TNF- α inhibitors. All the patients were followed up during the first year; 39 patients at 24 months (Visit 5), 13 at 36 months (Visit 6), 23 at 48 months (Visit 7), and 18 at 60 months (Visit 8).

Results and discussion. RA patients receiving various therapies were noted to have a marked positive immune response to PPSV-23, which was manifested by a significant increase in the postimmunization response coefficient. Vaccination responses were recorded in 61% of the patients with RA. The level of postvaccination responses tended to decrease at the 4-year follow-up. Only one case of community-acquired pneumonia of unknown etiology was detected at 5 years of follow-up.

Conclusion. The data obtained by the authors for the first time in the 5-year prospective study indicate the sufficient and long-term immunogenicity, high efficacy, and safety of PPSV-23 in RA patients treated with DMARDs and BAs. Further clinical trials are needed to clarify the influence of various factors on the efficacy and immunogenicity of PPSV-23 and on the degree of their correlation in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; pneumonia; vaccination; pneumococcal vaccine.

Contact: Daria Valeryevna Bukhanova; rheumodaria@yandex.ru

For reference: Bukhanova DV, Sergeeva MS, Belov BS, et al. Immunogenicity and efficiency of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow up study. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):85–88.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-85-88

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Динамика концентрации поствакцинальных АТ у больных РА в течение 5 лет наблюдения, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]

	Визит							
	I (n=72)	II (n=72)	III (n=72)	IV (n=72)	V (n=39)	VI (n=13)	VII (n=23)	VIII (n=18)
Уровень поствакцинальных АТ	82,20 [46,00; 133,50]	245,71* [145,20; 317,71]	325,50* [265,00; 450,40]	250,62* [187,70; 316,90]	298,70* [175,99; 420,81]	107,8 [98,2; 159,4]	140,5* [107,9; 208,3]	194,8* [120,1; 361,4]

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным визитом.

Пациенты с ревматическими заболеваниями (РЗ) подвержены повышенному риску инфекций, которые являются ведущей причиной летального исхода. По данным М.Е. Falagas и соавт. [1], у 29% пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, имевших серьезные инфекции, в 24% случаев зарегистрированы смертельные исходы. Наиболее частая локализация инфекций у пациентов с РЗ – респираторный тракт. Ведущее место в структуре серьезных инфекций занимают пневмонии. Как показано в ряде исследований, частота пневмонии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) составляет 30–43% [2, 3], смертность вследствие инфекций респираторного тракта при РА достигает 22%, что более чем в 2 раза выше, чем в общей популяции [4, 5].

Применение широкого спектра антибактериальных препаратов при уже возникшей инфекции не всегда приводит к успеху. Поэтому важное значение имеет профилактика инфекций респираторного тракта, в частности вакцинация против наиболее частого возбудителя внебольничной пневмонии – *Streptococcus pneumoniae*. В конце 1970-х гг. проведен ряд краткосрочных исследований вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с РЗ. В дальнейшем это направление стало активно развиваться. В рекомендациях EULAR 2011 г. отмечена необходимость иммунизации всех пациентов с РЗ (при отсутствии противопоказаний) вакциной против пневмококковой инфекции [6]. К настоящему времени опубликованы результаты исследований, посвященных иммунизации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ-23) пациентов с РА [7, 8], включая данные 2-летнего наблюдения [9]. Полагают, что срок действия ППВ-23 составляет 5 лет, после чего проводят ревакцинацию [10]. Однако в литературе нет данных исследований, в которых рассматриваются отдаленные результаты вакцинации у больных с РЗ.

Цель исследования – изучение эффективности, иммуногенности и безопасности ППВ-23 у больных РА, получающих базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты, на протяжении 5 лет наблюдения.

Пациенты и методы. В исследование включено 79 пациентов с РА (58/73% женщин и 21/27% мужчин, средний возраст $51,07 \pm 1,51$ года), имевших в ближайшем анамнезе ≥ 2 случаев серьезных инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП – бронхит, пневмония). Длительность заболевания на момент вакцинации достигала $80,89 \pm 9,99$ мес. Метотрексат (МТ) получали 52 больных, лефлуномид (ЛЕФ) – 14, ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) в сочетании с МТ – 13. На фоне терапии МТ/ЛЕФ или за 28–30 дней до назначения иФНО α пациентам подкожно вводили 1 дозу (0,5 мл) ППВ-23. У 18 (35%) пациентов терапия МТ начата одновременно с вакцинацией, у 34 (65%) – до вакцинации.

Результаты вакцинации оценивали исходно (визит I), через 1 мес (визит II), через 3 мес (визит III) и через 12 мес (визит IV) мес после вакцинации, затем ежегодно. В течение

первого года наблюдения обследовали всех больных, через 24 мес (визит V) – 39, через 36 мес (визит VI) – 13, через 48 мес (визит VII) – 23, через 60 мес (визит VIII) – 18. Во время визитов выполняли общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровень антител (АТ) к капсульному полисахариду пневмококка определяли с помощью наборов VaccZyme™ PCP IgG 2 (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, UK). Для каждого пациента рассчитывали коэффициент постиммунизационного ответа (КПО) – отношение содержания АТ, оцененного во время II, III, IV, V, VI, VII и VIII визитов, к таковому при I визите. КПО > 2 рассматривали как значимое повышение уровня поствакцинальных АТ.

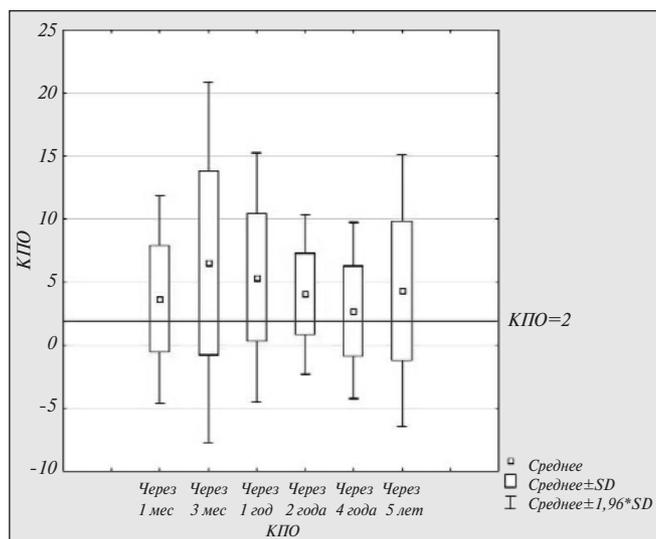
Результаты. Динамика уровня поствакцинальных АТ у пациентов с РА, находящихся на различной терапии, представлена в таблице.

У больных РА, получающих базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты, отмечалась выраженная положительная иммунная реакция на ППВ-23 – значимое нарастание уровня пневмококковых АТ, который оказался наиболее высоким через 3 мес наблюдения. Ответ на вакцинацию зафиксирован у 61% больных РА. Через 2 года наблюдения сохранялось значимое повышение содержания поствакцинальных АТ по сравнению с таковым на момент исходного визита. Через 3 года выявлено снижение уровня поствакцинальных АТ, однако выборка больных на этом этапе уже была малочисленной.

Спустя 4 года наблюдения (визит VII) КПО > 2 сохранялся у 7 (30%) пациентов, еще у 7 (30%) больных КПО спустя 3 мес не зафиксирован. В 9 (40%) случаях отмечено снижение иммунного ответа. В этой группе средний возраст пациентов на момент визита составлял 46–72 года, давность РА – от 5 до 26 лет, 4 пациента получали терапию МТ в дозе 10–25 мг/нед, 2 – комбинированную терапию МТ и иФНО α , 1 – ЛЕФ, 1 – абатацепт, 1 – ритуксимаб и ЛЕФ. Несмотря на выраженное снижение КПО, у пациентов этой группы не отмечено серьезных ИНДП за время наблюдения. Медиана КПО составила 1,61 (см. рисунок).

Через 5 лет значимое повышение КПО сохранялось у 14 (78%) из 18 пациентов, у 2 (11%) пациентов этой группы не выявлено положительного иммунного ответа на вакцину к моменту II и III визитов. Только в 2 (11%) случаях уровень АТ снизился до субоптимального. Одна пациентка получала МТ в дозе 20 мг/нед с 2011 г., другая находилась на монотерапии глюкокортикоидами (ГК) в дозе 5 мг/сут, в 2012 г. у нее развился синдром Шёгрена. При этом обе пациентки отмечали отсутствие серьезных респираторных инфекций в течение всего срока наблюдения. Медиана КПО составляла 2,4 (см. рисунок). Через 4–5 лет наблюдения на вакцинацию ответили 73% больных.

Положительное влияние вакцинации на тяжесть и частоту заболеваний верхних дыхательных путей через 4 года отме-



Динамика КПО на протяжении 5 лет наблюдения

тили 63% больных, через 5 лет — 68%. Зависимости между значениями КПО и оценкой эффективности вакцинации пациентом не выявлено, в то же время установлена достоверная корреляция между высоким титром АТ через 4 года после вакцинации и ее эффектом ($p < 0,05$). Через 5 лет эта тенденция сохранялась, но, вероятно, из-за небольшого числа пациентов результаты не были статистически значимыми. За время наблюдения 3 пациента прекратили терапию РА в связи со стойкой ремиссией, 1 пациентка самостоятельно отменила базисную терапию, не достигнув ремиссии. В 6 случаях потребовалась смена или усиление терапии в связи с ее неэффективностью, в последующем у этих пациентов достигнута ремиссия или минимальная активность РА.

За время наблюдения зарегистрировано 4 случая ИНДП. У одной пациентки (1952 года рождения), находившейся на терапии МТ 20 мг/нед + этанерцепт + ГК 10 мг/сут, через 6 мес после вакцинации развилась интерстициальная вирусная пневмония. Результаты исследования бронхоальвеолярной жидкости на бактериальную инфекцию были отрицательными. У другого пациента (1949 года рождения) через 2 года после вакцинации во время пребывания в отделении интенсивной терапии возникла внутрибольничная пневмония, микробиологические исследования не выполняли. В обоих случаях антибактериальная терапия, назначенная *ex juvantibus*, привела к выздоровлению. У третьего больного (1947 года рождения), с его слов, спустя 4 года после вакцинации была диагностирована острая ИНДП вследствие переохлаждения. Антибактериальная терапия дала положительный результат. Еще у одной пациентки через 5 лет после вакцинации развилась внебольничная нижнедолевая пневмония, верифицированная при рентгенологическом исследовании.

Приводим описание последнего случая.

Пациентка Р., 1975 года рождения, страдает серопозитивной формой РА с 1992 г. Получала МТ 10–20 мг/нед в течение 5 лет, который самостоятельно отменила в связи с неполным эффектом и развитием нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. В течение 2 лет принимает преднизолон 4–8 мг/сут, от другой базисной терапии отказалась. Курит в течение многих лет. На момент контрольного визита активность РА по DAS28 — 4,54. В 2013 г. проведена

вакцинация ППВ-23, в 2018 г. перенесла пневмонию, лечилась амбулаторно. КПО через 4 года наблюдения равнялся 6,9.

Безопасность вакцинации оценивали у всех 79 больных, и во всех случаях отмечено благоприятное течение поствакцинального периода. У 53 (67%) пациентов каких-либо реакций на вакцину не наблюдалось, 26 (33%) пациентов указали на боль, припухлость и гиперемию кожи (диаметром до 2 см) в месте инъекции вакцины, субфебрилитет. Эти типичные реакции на вакцинацию полностью регрессировали в течение суток без дополнительного лечения. Они не были связаны с терапией РА и не требовали изменения ее схем. На протяжении всего наблюдения обострения РА, а также иных аутоиммунных феноменов не отмечено.

Обсуждение. Имеется достаточно данных об иммуногенности и безопасности различных пневмококковых вакцин у пациентов с РЗ. К сожалению, в большинстве случаев время наблюдения ограничивается 1–2 годами, а описаний отдаленных результатов (>4 лет) вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с РЗ крайне мало. При этом большая часть работ затрагивает вопросы иммуногенности, но не клинической эффективности вакцины. Так, израильские ученые [11] определяли уровень поствакцинальных АТ к ППВ-23 у пациентов с РЗ спустя 5 и 10 лет после вакцинации. Авторы сделали вывод, что, возможно, ревакцинации через 5 лет всем пациентам не требуется, так как в отдельных случаях даже на протяжении 10 лет сохраняется протективный уровень АТ. Однако в этом исследовании не приведены исходные значения титров антипневмококковых АТ, не оценена клиническая эффективность вакцины, а анализ носит ретроспективный характер. Имеются отдельные публикации, в которых наблюдалось снижение уровня поствакцинального ответа через 3–5 лет после иммунизации ППВ-23 у пациентов с ХОБЛ и ВИЧ-инфекцией [12, 13].

В нашем исследовании проведена проспективная оценка как иммуногенности ППВ-23, так и клинического эффекта вакцинации (наличие или отсутствие инфекций, вызванных пневмококком, в течение периода наблюдения, их связь с динамикой титров поствакцинальных АТ) у пациентов с РА.

Тщательный анализ 4 случаев развития ИНДП позволил выявить следующие особенности. У первой пациентки с длительно текущим РА, получавшей комбинированную терапию ГК, МТ и этанерцептом, пневмония возникла на фоне гриппа. При исследовании бронхоальвеолярной жидкости бактериальная инфекция не обнаружена, на рентгенограмме легких патологии также не отмечено, по данным компьютерной томографии установлена интерстициальная пневмония. У второго пациента пневмония возникла в отделении интенсивной терапии, куда он поступил в связи с острым коронарным синдромом. Микробиологическое исследование не выполняли, но условия возникновения пневмонии (госпитальная, в отделении интенсивной терапии) позволяют предположить непневмококковую этиологию заболевания. В третьем случае данные получены только со слов пациента, длительно принимавшего МТ в дозе 25 мг/нед. Иммунологическое исследование крови не проводилось, поэтому неизвестно, ответил ли пациент на вакцинацию. Из-за недостатка данных нельзя исключить как пневмококковую, так и иную природу инфекции дыхательных путей у этого больного. Интерес представляет послед-

нее наблюдение типично протекавшей внебольничной пневмонии у пациентки, длительно страдающей неконтролируемым РА. Как известно, аутоиммунное заболевание *per se* повышает предрасположенность к инфекциям [14], что иллюстрирует данный случай.

Большая часть опубликованных исследований сосредоточена на иммунологических параметрах эффективности вакцинации, в то время как клиническую эффективность изучали гораздо реже, что, видимо, связано с небольшими сроками наблюдения. Примечательно, что в нашем исследовании при снижении КПО у 11 пациентов не отмечено появления новых случаев ИНДП. Напротив, в 1 наблюдении верифицированной внебольничной пневмонии КПО оставался высоким. Отсутствие бактериологической верификации не позволяет с уверенностью судить о пневмококковой этиологии процесса. Тем не менее выявлена корреляция уровня поствакцинальных АТ и выраженности снижения частоты респираторных инфекций после вакцинации, при этом такой связи с начальным уровнем АТ не прослеживалось. Известно, что *St. pneumoniae* может быть причиной инфекций не только нижних, но и верхних дыхатель-

ных путей [15], что косвенно подтверждают полученные нами данные.

Пневмококковые вакцины используются более 35 лет у различных контингентов лиц и считаются безопасными. С этим полностью согласуются данные нашего исследования, в котором частота нежелательных реакций после вакцинации составила 33%. Эти реакции рассматривались как типичные поствакцинальные и претерпели полное обратное развитие в течение суток без дополнительного лечения. Связь этих реакций с терапией РА не отмечена. Значимых изменений лабораторных параметров, отражающих функцию костного мозга, печени и почек, не наблюдалось.

Выводы. Данные, полученные нами впервые в ходе 5-летнего проспективного исследования, свидетельствуют о достаточной и длительной иммуногенности, высокой эффективности и безопасности ППВ-23 у больных РА, получающих базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты. Для уточнения влияния различных факторов на эффективность и иммуногенность ППВ-23, а также степень их корреляции у пациентов с РА требуются дальнейшие клинические исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2007 May; 26(5):663-70. Epub 2006 Dec 21.
2. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):990-7. doi: 10.1002/acr.22281.
3. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):353-61. doi: 10.1002/acr.21812.
4. 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 Mar;66(3):308-12. Epub 2006 Sep 19.
5. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol*. 2006 Jul-Aug;35(4):273-6.
6. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216. Epub 2010 Dec 3.
7. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216. Epub 2010 Dec 3.
8. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, et al. Initial Serological Response after Prime-boost Pneumococcal Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Rheumatol*. 2017 Dec;44(12):1794-1803. doi: 10.3899/jrheum.161407. Epub 2017 Oct 1.
9. Sergeeva M, Belov B, Tarasova G, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine for patients with rheumatoid arthritis: results from 2-year follow up. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (Suppl 2): 251. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2070.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Oct 12;61(40):816-9.
11. Broyde A, Arad U, Madar-Balakirski N, et al. Long-term Efficacy of an Antipneumococcal Polysaccharide Vaccine among Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):267-72. doi: 10.3899/jrheum.150397. Epub 2016 Jan 15.
12. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al; NIH COPD Clinical Research Network. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):e35-44. Epub 2012 May 31.
13. Hung CC, Chang SY, Su CT, et al. A 5-year longitudinal follow-up study of serological responses to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination among patients with HIV infection who received highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2010 Jan;11(1):54-63. doi: 10.1111/j.1468-1293.2009.00744.x. Epub 2009 Jul 29.
14. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2294-300. doi: 10.1002/art.10529
15. Баранов АА, Брико НИ, Намазова-Баранова ЛС. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций. Лечащий врач. 2012;(4):79-84. [Baranov AA, Briko NI, Namazova-Baranova LS. Modern clinical and epidemiological characteristics of pneumococcal infections. *Lechashchii vrach*. 2012;(4):79-84. (In Russ.)].

Поступила 21.08.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.