

Вакцинация против желтой лихорадки при ревматических заболеваниях

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

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

Желтая лихорадка (ЖЛ) — облигатное трансмиссивное природно-очаговое инфекционное заболевание, характеризующееся полиорганным поражением и высокой летальностью. Интенсификация международных связей и туристических потоков, в том числе в эндемичные по ЖЛ регионы, в последние годы существенно повысила значение вакцинопрофилактики данной инфекции у больных с иммунологическими нарушениями, в том числе с ревматическими заболеваниями (РЗ), получающих иммуносупрессивную терапию. В связи с этим представляют большой интерес недавно опубликованные рекомендации экспертов Бразильского общества ревматологов, посвященные эффективности и безопасности иммунизации против ЖЛ у пациентов с хроническими иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями (включая РЗ). Основные положения этих рекомендаций представлены в настоящей публикации.

Ключевые слова: желтая лихорадка; вакцинация; ревматические заболевания.

Контакты: Белов Борис Сергеевич; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Вакцинация против желтой лихорадки при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2019;13(4):99–103.

Vaccination against yellow fever in rheumatic diseases

Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyeva N.V.

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

Yellow fever (YF) is an obligate, transmissible, feral herd infectious disease characterized by multiple organ dysfunction and high mortality rates. The intensification of international relations and tourist flows, including those to the YF endemic areas in recent years has substantially increased the value of vaccination against this infection in patients on immunosuppressive therapy for immunological disorders, including rheumatic diseases (RDs). In this connection, the recently published guidelines by the experts of the Brazilian Society of Rheumatology on the efficiency and safety of immunization against YL in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases (including RDs) are of great interest. The main provisions of these guidelines are presented in this paper.

Keywords: yellow fever; vaccination; rheumatic diseases.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Vaccination against yellow fever in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):99–103.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-99-103

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) вносят существенный вклад в морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. Однако многочисленные проблемы, связанные с КИ в ревматологии и иных разделах клинической медицины, нельзя решить только применением доступных антиинфекционных препаратов.

Одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX в. является вакцинация. Многочисленные данные, накопленные в настоящее время, свидетельствуют об отсутствии какого-либо значимого негативного влияния вакцинации на течение основного ревматического заболевания (РЗ). Эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) [1–3], а также других национальных медицинских ревматологических ас-

социаций настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию инактивированными вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем больным, страдающим аутоиммунными воспалительными РЗ и получающим иммуносупрессивную терапию, вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. В то же время вопросы, касающиеся применения живых вакцин, предупреждающих развитие серьезных, угрожающих жизни инфекций у больных РЗ, практически не разработаны. Одной из таких инфекций является желтая лихорадка (ЖЛ).

Желтая лихорадка

ЖЛ — облигатное трансмиссивное природно-очаговое инфекционное заболевание, возбудитель которого передается человеку кровососущими комарами. Болезнь характеризуется лихорадкой, выраженной интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением нервной, сердечно-сосудистой систем, печени и почек. Летальность среди гос-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

питализированных больных достигает 40–50%, при эпидемиях — до 80%. Этиотропных препаратов для лечения не существует, используется в основном симптоматическая терапия.

В связи с этим вакцинопрофилактика ЖЛ рассматривается как жизненно важное противоинфекционное мероприятие, которое должно быть проведено у детей с 9-месячного возраста и у взрослых (среди которых могут быть больные РЗ), выезжающих за рубеж в эндемичные по ЖЛ регионы (в командировку, путешествие или по иным причинам). При этом посещение (или проезд транзитом с остановкой) ряда стран, представленных в *Приложении*, возможно лишь при наличии международного свидетельства о вакцинации против ЖЛ.

Вакцина против желтой лихорадки

Отечественная вакцина против ЖЛ (ВЖЛ) представляет собой лиофилизированную вирус-содержащую суспензию ткани куриных SPF-эмбрионов (свободные от специфической патогенной микрофлоры), зараженных аттенуированным штаммом «17Д» вируса ЖЛ. Вакцина стимулирует выработку иммунитета к вирусу ЖЛ на 10–15 лет.

После введения вакцины могут развиваться местные и общие реакции. Местные реакции (гиперемия, отек, диаметром не более 2,5 см, болезненность в месте инъекции) появляются через 12–24 ч и исчезают спустя 2–3 сут после иммунизации. В редких случаях наблюдается уплотнение подкожной клетчатки, сопровождающееся зудом, болевыми ощущениями и увеличением регионарных лимфатических узлов.

Общая реакция может отмечаться между 4-м и 10-м днем после прививки в виде озноба, повышения температуры тела до 38°C, недомогания, головокружения, головной боли. Длительность общей реакции не превышает 3 сут.

Серьезные нежелательные явления (СНЯ), связанные с ВЖЛ, встречаются крайне редко. По данным J.E. Staples и соавт. [4], по состоянию на февраль 2017 г. в мире зарегистрировано по меньшей мере 100 случаев СНЯ. Их частота составляет в США 0,3 случая, в Бразилии — 0,04 случая, в Аргентине — 0,6 случая на 100 тыс. вакцинаций. Основные СНЯ представлены так называемыми висцеротропными и нейротропными болезнями — острыми поствакцинальными нарушениями функций различных органов и систем организма, которые обычно развиваются через 2–4 нед после вакцинации и варьируются от легких мультисистемных проявлений до тяжелой полиорганной недостаточности с летальностью около 50% [5]. Показано, что частота ВЖЛ-ассоциированных висцеротропных нарушений у пожилых лиц значительно превышает таковую у детей [6].

Имеющиеся на сегодняшний день немногочисленные данные свидетельствуют о достаточной иммуногенности и безопасности ВЖЛ у больных с хроническими иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями (ХИОВЗ). Так, первичная или вторичная вакцинация ВЖЛ индуцировала протективный серологический ответ у большинства (94%) больных ревматоидным артритом (РА), получавших инфликсимаб [7], и у 100% взрослых пациентов с различными ХИОВЗ, находившихся на терапии глюкокортикоидами (ГК) в дозе 5–20 мг/сут в пересчете на преднизолон в среднем в те-

чение 10 мес [8]. В исследовании, включавшем 15 больных с различными ХИОВЗ (РА, псориаз, псориатический артрит, системная склеродермия и др.), получавших метотрексат (n=11), преднизолон (n=1), лефлуномид (n=1) и этанерцепт (n=2), титры поствакцинальных протективных антител к вирусу ЖЛ были сопоставимы с таковыми у здоровых лиц группы контроля [9]. В целом больные переносили вакцину хорошо, однако в работе S.Kerneis и соавт. [8] частота транзиторных локальных реакций в виде эритемы и легкой болезненности в месте инъекции была достаточно высокой (ОР 8,0; 95% ДИ 1,4–45,9). Авторы систематического обзора, посвященного анализу безопасности ВЖЛ у различных категорий пациентов, делают вывод, что наличие РА, псориатического артрита и других спондилоартритов, системной красной волчанки, по-видимому, не играет существенной роли в развитии нежелательных реакций, связанных с данной вакциной [10].

Интенсификация международных связей и туристических потоков, в том числе в эндемичные по ЖЛ регионы, в последние годы существенно повысила значение вакцинопрофилактики данной инфекции у больных с иммунологическими нарушениями, среди которых встречаются пациенты с РЗ, в том числе получающие иммуносупрессивную терапию. Учитывая чрезвычайную актуальность данной проблемы, представляют несомненный интерес недавно опубликованные рекомендации, посвященные эффективности и безопасности иммунизации против ЖЛ у больных с ХИОВЗ (включая РЗ), подготовленные бразильскими ревматологами с привлечением экспертов в области дерматологии, воспалительных заболеваний кишечника и вакцинопрофилактики. Ниже представлены основные положения этих рекомендаций.

Рекомендации по вакцинации больных с ХИОВЗ

Основные рекомендации бразильских экспертов по применению ВЖЛ у больных с ХИОВЗ [11].

1. ВЖЛ не следует назначать больным с ХИОВЗ при высокой степени иммуносупрессии¹. У пациентов с низкой степенью иммуносупрессии или отсутствием таковой рекомендуется индивидуальная оценка риска вакцинации. Эта оценка должна выполняться врачом, предпочтительно специалистом, курирующим больного.

2. ВЖЛ не следует назначать больным с ХИОВЗ на фоне высокой активности. У клинически стабильных больных или таковых с отсутствием активности основного заболевания противопоказаний для вакцинации нет. Риск вакцинации в этих случаях должен быть оценен индивидуально врачом, предпочтительно специалистом, курирующим больного.

3. ВЖЛ не следует назначать больным с ХИОВЗ, получающим высокие дозы ГК. Риск вакцинации у больных, получающих низкие дозы ГК, должен быть оценен индивидуально врачом, предпочтительно специалистом, который их курирует.

4. Ревакцинацию ВЖЛ не следует назначать больным с ХИОВЗ при высокой иммуносупрессии. В особых ситуациях, когда необходим бустер, риск вакцинации у больных с низкой степенью иммуносупрессии или отсутствием таковой оценивается индивидуально врачом, предпочтительно специалистом, курирующим этих пациентов.

¹См. табл. 1.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

5. В ситуациях риска, когда ВЖЛ показана, рекомендуется минимальный интервал в 4 нед между вакцинацией и началом/возобновлением иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии.

6. В ситуациях риска, когда ВЖЛ показана, рекомендуется минимальный интервал от момента приостановления приема препарата до вакцинации, который может варьироваться в зависимости от степени иммуносупрессии. Рекомендации по приостановке лечения должны быть даны специалистом в индивидуальном порядке.

7. При назначении ВЖЛ больному с ХИОВЗ рекомендуется избегать одновременного назначения других живых аттенуированных вакцин (корь-краснуха-паротит). При наличии показаний интервал между введением этих вакцин должен составлять 28 дней.

8. Противопоказания к применению ВЖЛ у лиц, находящихся в тесном контакте с больными с ослабленным иммунитетом, отсутствуют, поскольку передача вакцинного вируса без участия переносчика документально подтверждена только через грудное молоко, донорскую кровь и, возможно, при случайном контакте с биологическими жидкостями.

В соответствии с рекомендациями бразильских экспертов ВЖЛ не назначается больным с ХИОВЗ с высокой степенью иммуносупрессии (табл. 1), выраженной воспалительной активностью фоновой патологии, а также пациентам, получающим высокие дозы ГК.

Как следует из рекомендаций Консультативного комитета по иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) Центра по контролю за заболеваниями (Center for Disease Control and Prevention, CDC), бустерная доза вакцины назначается только особым группам больных (ВИЧ-инфицированные, реципиенты трансплантатов костного мозга), а также лицам, пребывающим в эндемичной зоне и получавшим ВЖЛ >10 лет назад [12]. Однако данные одной из последних работ, включавших 122 больных РА, свидетельствуют о том, что сочетанная терапия базисными противовоспалительными препаратами и ГИБП приводила, по данным реакции нейтрализации бляшкообразования, к преждевременной ингибции поствакцинального иммунного ответа (т. е. в период от 5 до 9 лет) и снижению содержания CD8⁺ эффекторных Т-клеток памяти через 1–5 лет после применения ВЖЛ [13]. Полученные данные, вероятно, потребуют пересмотра подходов к бустерной вакцинации у больных с РЗ.

По данным большинства между-

Таблица 1. Степени иммуносупрессии, обусловленной препаратами для лечения ХИОВЗ [11]

Отсутствие иммуносупрессии

Клинически стабильные пациенты при следующих ситуациях:

- отсутствие лекарственной терапии
- применение только сульфасалазина, или гидроксихлорохина, или мезасалазина, или ацитретина
- применение ГК местно, в ингаляциях, пери- или внутрисуставно

Низкая степень иммуносупрессии

Применение следующих лекарственных схем:

- метотрексат в дозе ≤0,4 мг/кг/нед или ≤20 мг/нед
- лефлуномид в дозе ≤20 мг/сут*
- ГК в дозе ≤20 мг/сут (или 2 мг/кг/сут для больных с массой тела <10 кг) в пересчете на преднизолон

Высокая степень иммуносупрессии

Применение следующих лекарственных схем:

- ГК в дозе >20 мг/сут (или >2 мг/кг/сут для больных с массой тела <10 кг) в пересчете на преднизолон в течение ≥14 сут
- пульс-терапия метилпреднизолоном
- иммуносупрессоры: микофенолата мофетил или микофенолат натрия, циклоспорин, циклофосфамид, такролимус, азатиоприн
- ингибиторы Янус-киназ (тофацитиниб)
- ГИБП

*Поскольку риск иммунизации больных, получающих лефлуномид, не изучен, перед вакцинацией рекомендуется проведение процедуры «отмывки»: холестирамин 8 г 3 раза в день или активированный уголь 50 г 4 раза в день в течение 11 дней; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

народных и национальных рекомендаций, интервал от момента иммунизации живыми вакцинами до начала или возобновления иммуносупрессивной терапии должен составлять не менее 4 нед с учетом длительности постиммунизационной виремии. Для решения вопроса о продолжительности минимального интервала от момента приостановления приема препарата до вакцинации необходимо принимать во внимание степень иммуносупрессии, а также особенности фармакокинетики лекарственного средства, которое получает пациент (табл. 2).

В связи с отсутствием феномена интерференции, т. е. взаимного подавления иммунного ответа, инактивированные вакцины могут быть назначены независимо от времени

Таблица 2. Рекомендуемый минимальный интервал между отменой препарата и применением ВЖЛ у больных с ХИОВЗ [11]

Препарат, схема применения	Интервал
Преднизолон >20 мг/сут или пульс-терапия метилпреднизолоном	Как минимум 1 мес
Гидроксихлорохин, сульфасалазин, ацитретин, метотрексат ≤20 мг/нед, лефлуномид 20 мг/день*	Без интервала
Метотрексат >20 мг/нед	Как минимум 1 мес
Азатиоприн, микофенолата мофетил или микофенолат натрия, циклоспорин, такролимус, циклофосфамид	Как минимум 3 мес
Тофацитиниб	Как минимум 2 мес
Антицитокиновые препараты и ингибиторы костимуляции	4–5 периодов полувыведения
Анти-В-клеточные препараты	6–12 мес

*См. примечание к табл. 1.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

иммунизации ВЖЛ. Вместе с тем одновременное применение другой живой вакцины может ослабить эффект ВЖЛ. В рандомизированном исследовании J.R. Nascimento Silva и соавт. [14], в котором участвовали 1769 здоровых детей, изучали иммуногенность ВЖЛ, назначаемой одновременно (1-я группа) с другой живой аттенуированной комбинированной вирусной вакциной (корь-краснуха-паротит) или с 30-дневным интервалом (2-я группа). У испытуемых 2-й группы выявлены более высокие показатели сероконверсии по отношению к вирусам краснухи (97%), ЖЛ (87%) и паротита (71%) при сопоставлении с 1-й группой (90; 70 и 61% соответственно). Средние геометрические титры антител к вирусам краснухи и ЖЛ во 2-й группе втрое превышали таковые в 1-й группе. Для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные исследования, однако на сегодняшний день признано целесообразным соблюдение 4-недельного интервала между введением указанных вакцин.

Здоровые и иммунокомпетентные лица, проживающие вместе с пациентами, страдающими иммунологическими расстройствами, могут и должны (при наличии показаний) получать живые вакцины, включая рекомендуемые для пу-

тешественников (ЖЛ, брюшной тиф). Согласно данным CDC, на сегодняшний день нет сведений о том, что у ВЖЛ-вакцинированных лиц вирус может активно элиминироваться с продуктами экскреции [15]. Циркуляция вакцинального вируса ЖЛ, даже при определении его в моче вакцинированных индивидов, никоим образом не связана с этим путем передачи [16]. Однако имеется теоретический риск трансмиссии вируса ЖЛ через препараты крови. Поэтому ВЖЛ-иммунизированным лицам разрешается сдавать кровь только через 2–4 нед после вакцинации [17]. В апреле 2009 г. впервые был констатирован факт заражения вакцинальным вирусом ЖЛ через грудное молоко [18]. Поэтому беременность и кормление грудью являются противопоказаниями для назначения ВЖЛ, за исключением периодов эпидемических вспышек, когда вероятность инфицирования крайне высока.

Завершая рекомендации, их авторы выразили надежду, что данный документ будет способствовать более активному внедрению ВЖЛ в клиническую практику (включая ревматологических больных) и ее адекватному назначению с учетом безопасности и достаточной иммуногенности.

Приложение

Перечень стран:

а) требующих международное свидетельство о вакцинации против ЖЛ:

Бенин, Буркина Фасо, Габон, Гана, Заир, Камерун, Конго, Кот-д'Ивуар, Либерия, Мавритания, Мали, Нигер, Руанда, Сан-Томе и Принсипи, Того, Французская Гвиана, Центральноафриканская Республика;

б) эндемичных по ЖЛ или имеющих эндемичные по этой инфекции зоны, при въезде в которые (или проезде транзитом с остановкой) рекомендуется иметь международное свидетельство о вакцинации против ЖЛ:

— *страны Южной Америки: Венесуэла, Боливия, Бразилия, Гайана, Колумбия, Панама, Суринам, Эквадор;*

— *страны Африки: Ангола, Бурунди, Гамбия, Гвинея, Гвинея-Бисау, Замбия, Кения, Нигерия, Сенегал, Сомали, Судан, Сьерра-Леоне, Танзания, Уганда, Экваториальная Гвинея, Эфиопия, Чад.*

ЛИТЕРАТУРА

1. 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*. 2019 Aug 14. pii: annrheumdis-2019-215882. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. [Epub ahead of print]
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan; 68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):e44-100. doi: 10.1093/cid/cit684. Epub 2013 Dec 4.
4. Staples JE, Monath TP, Gershman MD, Barrett ADT. Yellow fever vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's vaccines*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. P. 1191-1265.
5. Whittembury A, Ramirez G, Hernandez H, et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine*. 2009 Oct 9;27(43):5974-81. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.07.082.
6. World Health Organization. Vaccine safety basics, module 2^types of vaccine and adverse reactions. <http://vaccine-safety-training.org/overview-and-outcomes-2.html>.
7. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguera C, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):896-8. doi: 10.1002/acr.20045
8. Kerneis S, Launay O, Ancelle T, et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Sep; 65(9):1522-8. doi: 10.1002/acr.22021.
9. Wieten RW, Jonker EF, Pieren DK, et al. Comparison of the PRNT and an immune fluorescence assay in yellow fever vaccines receiving immunosuppressive medication. *Vaccine*. 2016 Mar 4;34(10):1247-51. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.037.
10. Porudominsky R, Gotuzzo EH. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2018 Jun 5;42:e75. doi: 10.26633/RPSP.2018.75.

11. Pileggi GS, Da Mota LMH, Kakehasi AM, et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol*. 2019 Apr 29;59(1):17. doi: 10.1186/s42358-019-0056-x.
12. Gershman MD, Staples JE. Yellow fever. <https://cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/yellow-fever.htm>.
13. Ferreira CC, Campi-Azevedo AC, Peruhype-Magalhaes V, et al. Impact of synthetic and biological immunomodulatory therapy on the duration of 17DD yellow fever vaccine-induced immunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Mar 14; 21(1):75. doi: 10.1186/s13075-019-1854-6.
14. Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011 Aug 26; 29(37):6327-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.019/
15. Staples JE, Bocchini JA Jr, Rubin L, et al. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Jun 19;64(23):647-50.
16. Domingo C, Yactayo S, Agbenu E, et al. Detection of yellow fever 17D genome in urine. *J Clin Microbiol*. 2011 Feb;49(2):760-2. doi: 10.1128/JCM.01775-10.
17. CDC. Transfusion-related transmission of yellow fever vaccine virus-California, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Jan 22;59(2):34-7.
18. CDC. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding — Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Feb 12;59(5):130-2.

Поступила 27.08.2019

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.