

ВАКЦИНАЦИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ:

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ПРОБЛЕМУ

В современной ревматологии несомненного внимания заслуживает проблема коморбидных инфекций, формирование которых обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. Многочисленные проблемы, обусловленные инфекциями в ревматологии и иных отраслях клинической медицины, нельзя решить только путем использования большого количества антиинфекционных препаратов, которые доступны на сегодняшний день. Следовательно, в ближайшей перспективе важная роль будет отведена созданию, совершенствованию и быстрому (по возможности) внедрению в клиническую практику вакцин различной направленности. В данном обзоре рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции у больных РЗ, а также сформулированы перспективы дальнейшего внедрения вакцинопрофилактики в ревматологии.

Ключевые слова: ревматические заболевания, коморбидные инфекции, пневмонии, грипп, вакцинация.

B.S. BELOV, MD, M.S. NAUMTSEVA, MD, G.M. TARASOVA, PhD in Medicine
Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow
VACCINATION IN RHEUMATOLOGY: EVOLUTION OF VIEWS ON THE PROBLEM

In the present-day rheumatology, comorbid infections represent a relevant issue; their formation is caused both by the rheumatic disease (RD) and the need to use drugs with immunosuppressive action. Numerous problems caused by infections in rheumatology and other branches of clinical medicine can not be solved only by using a large number of anti-infective drugs that are available today. Therefore, in the near future, a critical role will belong to the development, improvement and prompt (if possible) introduction of various vaccines into clinical practice. The current review touches upon questions relating to the use of vaccines against influenza and pneumococcal infections in patients with RD, and formulates the prospects for further implementation of vaccination in rheumatology.

Keywords: rheumatic disorders, comorbid infections, pneumonia, influenza, vaccination.

На протяжении всей истории человечества инфекционные болезни являлись наибольшей угрозой здоровью и жизни людей. Эпидемии буквально опустошали города и страны в древние времена и ставили на грань вымирания целые народы. Люди испытывали панический страх перед возникновением и распространением тех или иных эпидемий. Именно этим страхом были обусловлены предпринимаемые людьми особые меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилища, «закрытие» городов и т. д.), которые, по сути, явились прообразом противоэпидемических мер, применяемых в современных условиях.

В ушедшем в историю XX в. была развернута беспрецедентно активная борьба с инфекционными заболеваниями. Он принес целую серию блестящих открытий и достижений в данной области. Однако в наступившем XXI в. общемедицинская и социальная значимость инфекционных болезней сохраняются по-прежнему. Как свидетельствуют данные Всемирной организации здравоохранения, с инфекционными и паразитарными заболеваниями связана четвертая часть летальных исходов во всем мире. Данный показатель увеличивается до 35% при учете роли инфекций в неинфекционных клиниках. Нарастающее количество новых, неизвестных ранее инфекционных болезней, возрождение считавшихся ликвидированными нозологий, установление инфекци-

онной этиологии целого ряда заболеваний – все это стало предметом повседневного внимания врачей различного профиля, включая ревматологов. Процесс эволюции инфекционной патологии открывает новые аспекты рассматриваемой проблемы, что требует пересмотра ранее существовавших подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Несомненного внимания в современной ревматологии заслуживает проблема коморбидных инфекций (КИ), формирование которых обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. КИ существенно влияют на морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. На протяжении последних 40 лет известно о высокой частоте КИ, которые осложняют течение ревматоидного артрита (РА). При этом КИ развиваются в 1,5 раза чаще у пациентов с РА по сравнению с популяцией и занимают второе место (после активности болезни) в ряду причин летальных исходов у этих больных [1].

Последние десятилетия ознаменовались существенными изменениями в ревматологии, обусловленными, главным образом, активным и нарастающим внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику. Однако накопление мирового

клинического опыта позволило констатировать, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации. На сегодняшний день повышенный риск развития КИ относится к нежелательным явлениям, специфичным для всех ГИБП.

В структуре инфекционных осложнений среди больных РЗ лидирующее место занимают пневмонии (Пн), на долю которых приходится 22–67% случаев [2–4]. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном в Великобритании, показано значимое нарастание риска инвазивной пневмококковой инфекции (включая Пн) среди стационарного контингента больных РА (отношение шансов (ОШ) 2,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,41–2,52), системной красной волчанки (СКВ) (ОШ 5,0; 95% ДИ 4,6–5,4), узелкового полиартериита (ОШ 5,0; 95% ДИ 4,0–6,0), системной склеродермии (ОШ 4,2; 95% ДИ 3,8–4,7), синдрома Шегрена (ОШ 3,2; 95% ДИ 2,9–3,5), анкилозирующего спондилита (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,07–3,3) [5].

Частота Пн у больных РА составляет 2,4–8,3%, или 5,9–17 случаев на 1 000 пациенто-лет. В исследовании, выполненном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, в качестве факторов риска развития Пн у пациентов с РА фигурировали следующие показатели: высокая активность воспалительного процесса (ОШ 15,5; 95% ДИ 5,3–45,1; $p < 0,001$), наличие хронических заболеваний легких (ОШ 7,4; 95% ДИ 1,4–39,9; $p = 0,01$), отсутствие приема БПВП (ОШ 5,6; 95% ДИ 2,3–14,1; $p < 0,001$) и применение ГК в качестве монотерапии (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,8–23,1; $p = 0,005$). Следует отметить, что при сочетании первого и третьего факторов риск развития Пн нарастал до 19,3 [6]. Летальность от Пн среди больных РЗ в целом колеблется от 11 до 22%, при РА – 8–22% [7, 8].

Многочисленные проблемы, обусловленные как Пн, так и инфекциями в целом, в ревматологии и иных отраслях клинической медицины нельзя решить только путем использования большого количества антиинфекционных препаратов, которые доступны на сегодняшний день. Следовательно, в ближайшей перспективе важная роль будет отведена созданию, совершенствованию и быстрому (по возможности) внедрению в клиническую практику вакцин различной направленности.

Коморбидные инфекции существенно влияют на морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани

История свидетельствует о том, что вакцинация представляет собой один из наиболее эффективных методов предупреждения инфекций и принадлежит к важнейшим достижениям медицинской науки XX в. Однако, по мнению многих практикующих врачей, наличие большинства хронических заболеваний, в первую очередь аутоиммунного генеза, рассматривается как противопоказание для иммунизации.

Главными вопросами, сдерживающими до последнего времени широкое применение вакцинации у больных ревматологического профиля, были следующие:

1. Возможно ли ослабление иммунного ответа на вакцину под влиянием механизмов, обуславливающих повышенную восприимчивость больных РЗ к инфекциям?
2. Не может ли активация иммунной системы, вызванная вакцинацией, привести к возникновению заболевания аутоиммунной природы или обострению уже имеющегося РЗ?

Накопление мирового клинического опыта позволило констатировать, что применение генно-инженерных биологических препаратов сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации

В течение многих десятилетий утверждали, что ответной реакцией на вакцинацию в условиях длительной моноклональной активации иммунокомпетентных клеток могут быть разнообразные нарушения в работе механизмов, которые являются ответственными за иммунологическую толерантность к аутологичным структурам макроорганизма. Поэтому вакцинация – замечательный подарок человечеству от Эдварда Дженнера и Луи Пастера – длительное время рассматривалась как своего рода троянский конь.

Авторами своеобразного аудита, выполненного в Великобритании и Франции, показано, что доля больных РЗ, охваченных вакцинацией против пневмококковой инфекции и гриппа, была крайне низкой (субоптимальной) и составила 37 и 28% соответственно [9, 10]. В международном одномоментном исследовании COMORA, которое включало более 4 500 больных РА, эти показатели были еще ниже – 25,3 и 17,2% соответственно [11]. Полагают, что отсутствие рекомендаций лечащих врачей является ведущей причиной низкого охвата вакцинацией ревматологических пациентов [9].

На сегодняшний день механизмы формирования поствакцинальных аутоиммунных заболеваний полностью не раскрыты. По мнению отдельных исследователей, предположительными «виновниками» упомянутого процесса могут быть содержащиеся в вакцинах адьюванты и микробные агенты [12, 13]. При этом ведущая роль в развитии аутоиммунных реакций в ответ на действие инфектогена отводится феномену антигенной (или молекулярной) мимикрии. Сущность данного феномена заключается в том, что если у компонентов вакцины и макроорганизма имеются общие антигенные детерминанты, то инициируемый иммунный ответ может в результате привести к формированию перекрестных реакций с подобными аутоантигенами тканей, поражаемых у человека. Отличительной особенностью данного феномена является сохранность аутоиммунных реакций даже после того, как возбудитель и его антигены будут удалены из макро-

организма. Предполагается, что в развитии данного эффекта задействованы изменение антигенной структуры белковых молекул «хозяина», экспрессия «спящего» гена, высвобождение из клеток неизмененного белка в большом количестве (вирусопосредованная токсичность), высокая локальная концентрация цитокинов. Указанные механизмы способны предопределить аутоиммунный процесс как в сочетании, так и по отдельности.

По мнению некоторых авторов, проведение массовой вакцинации привело к снижению частоты инфекционных болезней, и, следовательно, произошло переключение с Th2-обусловленного аутоиммунитета на Th1-иммунный ответ. Это и явилось причиной нарастания аутоиммунной патологии [14]. Однако имеющиеся в литературе публикации позволяют говорить об отсутствии какого-либо существенного отрицательного влияния вакцинации на активность воспалительного процесса и характер течения РЗ.

Как отмечалось выше, инфекции дыхательных путей являются наиболее значимыми в плане morbidity и летальности у пациентов с РЗ. Этим обстоятельством объясняется факт преимущественного изучения эффективности и переносимости вакцин, действие которых направлено на предупреждение инфекций указанной локализации при РЗ. В конце 1970-х гг. в ходе Национальной программы по иммунизации против гриппа, проводимой в США, были выполнены аналогичные по дизайну исследования [15, 16]. Целью этих работ была оценка эффективности и безопасности моно- и бивалентной вакцин против гриппа у пациентов с СКВ в неактивной фазе заболевания. Высокая иммуногенность вакцины была продемонстрирована у подавляющего числа больных, показатели сероконверсии не отличались от таковых в контрольной группе (КГ). У четырех из 125 больных СКВ (3,2%), получивших вакцину, и у одного из 21 пациента без вакцинации (4,8%) наблюдали обострение заболевания.

В 1984 г. была продемонстрирована серологическая безопасность (отсутствие поствакцинальной поликлональной В-клеточной активации) 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у 18 пациентов с СКВ. При этом частота позитивного ответа на вакцину у больных была сопоставима с таковой у лиц КГ – 83 и 100% соответственно [17].

После иммунизации указанной вакциной 73 больных СКВ возрастание титров специфического антипневмококкового IgG в два раза и более отмечено в 85,7% случаев. При дальнейшем наблюдении в течение трех месяцев случаи обострения заболевания или какие-либо другие нежелательные явления не зарегистрированы [18].

В редакционной статье журнала «Journal of Rheumatology» профессор из Мексики U. Mercado отмечает, что «...безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 1970-х гг., теперь при СКВ подтверждена. Доказательств обострения болезни не получено. У больных СКВ формируются протективные антитела, несмотря на активность болезни и применение иммуносупрессо-

ров. 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» [19].

В настоящее время идет активное изучение иммуногенности и безопасности вакцинации у пациентов с РА, которые получают терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и ГИБП.

Наличие большинства хронических заболеваний, в первую очередь аутоиммунного генеза, рассматривается как противопоказание для иммунизации

В ходе многоцентрового двойного слепого исследования протективный уровень антител, который определяли после введения вакцины против гриппа у больных РА, получавших терапию адалимумабом, был аналогичен таковому в плацебо-контроле (98 и 94,55% соответственно). Этими же авторами показано, что протективные уровни антител после введения 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины в указанных группах значимо не различались (85,9 и 81,7% соответственно) [20].

В исследовании M. Kapetanovic и соавт., которое включало 149 больных РА, постиммунизационный ответ был более выражен среди пациентов, находившихся на лечении биологическими препаратами (инфликсимаб, этанерцепт), по сравнению с группами, которые получали комбинированную терапию ($p = 0,037$) или метотрексатом (МТ) в отдельности ($p < 0,001$) [21].

Сравнительное исследование японских авторов, включавшее 190 больных РА, было посвящено изучению иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины. Среди больных, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ), показатели поствакцинального ответа были аналогичны таковым в контроле. В то же время МТ оказывал значимое ингибирующее влияние на поствакцинальный ответ ($p = 0,009$). В большинстве случаев переносимость вакцины была хорошей, у 12 больных наблюдали слабовыраженные постинъекционные локальные реакции [22].

По данным исследования VISARA, положительный гуморальный ответ на 23-валентную пневмококковую вакцину наблюдали в 60% случаев среди больных РА, которые получали комбинированное лечение ТЦЗ и МТ, и 71% – при монотерапии МТ. Учитывая полученные результаты, авторами рекомендуется иммунизация вышеназванной вакциной до начала лечения ТЦЗ [23].

В ходе многоцентрового контролируемого сравнительного исследования С. О. Bingham и соавт. сравнивали иммуногенность и безопасность столбнячного анатоксина (Т-клеточно-зависимый антиген) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (Т-независимый антиген) у больных РА, которые получали ритуксимаб (РТМ) в сочетании с МТ или МТ в отдельности (КГ). Иммунизацию вышеназванными вакцинами осуществляли через шесть и семь месяцев соответственно от начала терапии РТМ. В

обеих группах наблюдали аналогичный ответ после введения противостолбнячной вакцины. В то же время в группе больных, получавших РТМ, спустя четыре недели после иммунизации доля пациентов с поствакцинальным ответом к каждому из 12 серотипов пневмококка была значительно снижена. У этих же больных отмечали снижение поствакцинального ответа на определенное количество серотипов пневмококка и постиммунизационных средних геометрических титров антипневмококкового IgG при сопоставлении с больными, получавшими МТ в отдельности. Обострение РА или развитие серьезных инфекций не отмечены ни в одном случае [24]. Выраженное ингибирующее влияние РТМ в отношении гуморального ответа на пневмококковую вакцину отмечают и другие исследователи [25, 26]. Авторы едины в мнении о том, что у больных РА, получающих терапию РТМ, вакцинация против пневмококковой инфекции рассматривается как безопасная, однако в целях повышения постиммунизационного ответа ее следует выполнять перед началом анти-В-клеточной терапии.

Эффективность и безопасность пневмококковой вакцины изучали в рамках исследования ARRIVE у 21 больного РА, которые получали абатацепт (АБЦ) в дозе 10 мг/кг в комбинации с МТ. Иммунизацию осуществляли за семь дней до очередного введения АБЦ. Через один месяц после вакцинации позитивный ответ на ≥ 1 серотип вакцины наблюдали у 81% больных, ≥ 2 – у 71%, ≥ 3 – у 48%, ≥ 4 – у 33% [27]. Шведские авторы также отмечают ингибирующее влияние АБЦ на гуморальный поствакцинальный ответ. Эксперты Французского общества ревматологов полагают, что временное прекращение терапии АБЦ за три месяца до любой вакцинации является оптимальным вариантом. Однако при наличии явной необходимости иммунизацию инактивированными вакцинами можно выполнить в любое время [28].

K. Winthrop и соавт. изучали влияние тофацитиниба (ТОФА) (10 мг 2 р/сут) на гуморальный ответ после иммунизации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной у больных РА. В группе «наивных» (т. е. не получавших препарат ранее) больных, вакцинированных на 28-й день от начала лечения ТОФА, уровни АТ, определяемые через 35 дней после вакцинации, были ниже, чем в контроле (45,1 и 68,4% соответственно). Одновременное применение МТ понижало долю «ответчиков» на вакцину до 31,6% (в контроле – 61,8%). В группах больных, которые были вакцинированы на фоне продолжающейся терапии ТОФА или после двухнедельного перерыва в приеме препарата, указанные показатели составили 75 и 84,6% соответственно, а с учетом приема МТ – 65,5 и 80% соответственно. Отмечая существенное ингибирующее влияние исследуемого препарата (особенно в сочетании с МТ) на поствакцинальный гуморальный ответ, авторы подчеркивают целесообразность назначения пневмококковой вакцины до начала лечения ТОФА [29].

Абсолютное большинство исследований по оценке иммуногенности различных вакцин являются краткосрочными (один-три месяца). В то же время представляется

несомненно важным оценить продолжительность протективного поствакцинального ответа на протяжении более длительного времени для решения вопроса о сроках ревакцинации. В работе шведских исследователей проанализированы данные по иммуногенности 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у 163 больных РА, получавших различные схемы терапии. Через полтора года после вакцинации протективные уровни АТ сохранялись у 40% больных РА, получавших лечение МТ, 32% – ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α), 20% – МТ + иФНО- α . В качестве факторов риска быстрого снижения уровней поствакцинальных антител выделены длительность болезни ($p = 0,011$), индекс HAQ ($p = 0,02$), низкий исходный уровень АТ ($p < 0,001$), а также применение иФНО- α ($p = 0,024$). Авторами высказывается предположение о целесообразности более ранних сроков пневмококковой ревакцинации больных РА по сравнению с общей популяцией (в последнем случае – пять лет) [30]. Однако, во-первых, эти данные нуждаются в подтверждении в рамках других исследований. Во-вторых, на сегодняшний день неизвестно, в какой степени показатели иммуногенности коррелируют с клинической эффективностью вакцин у больных РЗ в целом и РА в частности. В-третьих, показано, что корреляции между уровнем поствакцинальных антител и защитой от пневмококковых инфекций значительно варьируют в различных популяциях в зависимости от серотипов возбудителя и локализации инфекций [31].

Ведущая роль в развитии аутоиммунных реакций в ответ на действие инфектогена отводится феномену антигенной (или молекулярной) мимикрии. Отличительной особенностью данного феномена является сохранность аутоиммунных реакций даже после того, как возбудитель и его антигены будут удалены из макроорганизма

В 2011 г. Европейская антиревматическая лига (EULAR) опубликовала рекомендации по вакцинации больных с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (АВРЗ), которые были подготовлены с учетом результатов клинических исследований и мнения экспертов. Согласно преамбуле, эффективность вакцины трактуется как ее способность генерировать или усиливать протективный иммунный ответ макроорганизма. Однако, по мнению авторов, истинная клиническая эффективность не всегда коррелирует с иммунным ответом *in vitro*. Этот факт следует учитывать при интерпретации данных научной литературы.

Эксперты EULAR настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем пациентам с АВРЗ вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом [32].

Ряд авторов полагает, что вакцинацию у больных РЗ следует выполнять до назначения ГИБП с целью достижения оптимального постиммунизационного ответа. По мнению экспертов EULAR, проведение вакцинации возможно на фоне лечения как БПВП, так и ингибиторами фактора некроза опухоли- α (иФНО- α). Однако, как уже указывалось, больные АВРЗ, которые являются кандидатами для терапии РТМ, должны быть провакцинированы до начала лечения. Если такая терапия уже проводится, то вакцинировать больного следует по меньшей мере через шесть месяцев от начала анти-В-клеточной терапии, но не ранее чем за четыре недели до следующего курса [33].

В настоящее время безопасность противогриппозных и пневмококковых вакцин продемонстрирована при некоторых РЗ. В частности, в результате проведенного в Швеции эпидемиологического исследования EIRA не выявлено увеличения числа случаев развития или обострения РА (с включением как позитивных, так и негативных по антителам к циклическому цитруллиновому пептиду форм) на протяжении пятилетнего периода от момента иммунизации наиболее распространенными вакцинами. Авторы настоятельно подчеркивают необходимость довести до сведения работников здравоохранения полученные результаты с тем, чтобы инициировать проведение иммунизации больных РА в соответствии с национальными программами по вакцинации [34].

Эксперты EULAR настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем пациентам с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей

Рабочая группа экспертов EULAR также предложила перспективный план работ по этой проблеме. В него включается формирование регистров вакцинированных больных АВРЗ с акцентом на эффективность и безопасность иммунизации, выполнение проспективных исследований, целью которых является изучение этиологии и частоты инфекций у этих больных, влияние инновационных методик на распространенность инфекций, которые могут быть предупреждены путем вакцинации и т. д. Представляют несомненный интерес разработка и внедрение в клиническую практику разнообразных схем антибиотикопрофилактики, действие которой будет направлено на дальнейшее снижение морбидности и летальности, ассоциированных с инфекцией у больных РЗ.

С учетом вышеизложенного существует настоятельная потребность в проведении подобных исследований в российской популяции пациентов. Однако в отечественной литературе до последнего времени имелись единичные подобные работы [6], которые были выполнены с привлечением лишь педиатрического контингента больных.

Результаты работ, выполняемых в НИИР им. В.А. Насоновой, позволяют сделать следующие выводы.

1. В ходе открытого проспективного сравнительного исследования, включавшего 110 испытуемых с годовым сроком наблюдения, проживающих на территории Российской Федерации, показана достаточная иммуногенность и высокая безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА. Это свидетельствует о возможности вакцинации пациентов с РА, находящихся на терапии БПВП, комбинированной терапии иФНО- α + БПВП, а также глюкокортикоидами (ГК).
2. У больных РА выявлена выраженная положительная иммунная реакция на изучаемую вакцину, заключающаяся в значимом нарастании уровней пневмококковых антител ($p < 0,05$) и коэффициента постиммунизационного ответа (КПО) ($p < 0,05$). Доля «ответчиков» на пневмококковую вакцину среди больных РА составила 61%, в контроле – 70%.
3. Применение МТ, лефлуномида и комбинированной терапии (иФНО- α + МТ) значимо не влияет на постиммунизационный ответ у больных РА. Частота «ответчиков» на вакцину к годовому сроку наблюдения составила 61, 65 и 70% соответственно.
4. Терапия ГК не оказывает негативного влияния на показатели поствакцинального иммунного ответа в течение 12 месяцев наблюдения. Коэффициенты постиммунизационного ответа среди больных РА, получавших терапию ГК и без таковой, значимо не различались ($3,47 \pm 0,78$ и $2,8 \pm 0,36$ соответственно, $p > 0,05$).
5. По данным моновариантного анализа, включавшего 21 признак, значимыми факторами риска негативного ответа на вакцину у больных РА через 12 месяцев наблюдения были отрицательные результаты на промежуточных этапах контроля через один месяц (ОШ 5,47; 95% ДИ 1,3–22,9) и через три месяца (ОШ 4,49; 95% ДИ 1,6–12,7).
6. У пациентов с РА отмечено благоприятное течение поствакцинального процесса: в 65% – бессимптомное, в 35% наблюдались общие реакции слабой и средней степени выраженности. Имевшие место типичные поствакцинальные реакции претерпели полное обратное развитие в течение суток без дополнительных мероприятий и не требовали изменения схем лечения РА.
7. Значимая положительная динамика индекса активности болезни DAS 28 у больных РА (4,32 и 3,31 при I и IV визитах соответственно, $p < 0,001$) свидетельствует об отсутствии негативного влияния вакцинации на активность болезни.
8. Преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе исследования и значимая положительная динамика индекса DAS 28 на фоне проводимой противоревматической терапии позволяют вести речь о безопасности вакцинации пациентов с РА с высокой и умеренной активностью процесса [35].

Таким образом, вопросы КИ при РЗ сохраняют свое значение по-прежнему. При этом весьма значимой, но

крайне мало разработанной и практически не получившей свое освещение в отечественной литературе представляется проблема Пн, которые лидируют в структуре серьезных КИ среди больных ревматолического круга. Исходя из вышеизложенного, крайне своевременно и необходимо выполнение на территории РФ единой научной программы, состоящей из серии исследовательских работ, затрагивающих различные стороны данной проблемы, в том числе эффективность и безопасность вакцинации с последующей подготовкой клинических рекомендаций по ведению этих больных. Данные литературы по указанной проблематике говорят о том, что вакцинация представляет собой мощнейший метод предупреждения инфекционных заболеваний, которые являются крайне важной проблемой для пациентов с РЗ. Вакцинация необходима даже для больных, у которых ожидается субоптимальный ответ. «Повышает вакцинация частоту аутоим-

мунных заболеваний или нет, каково влияние нарастающего числа схем вакцинации, иммунизация в различных возрастных группах, риски совпадающих во времени ассоциаций – это по-прежнему вопросы для обсуждения. В настоящее же время с целью устранения разногласий в медицинском обществе и средствах массовой информации необходимо придерживаться рекомендаций, обеспечивая строгий надзор за их выполнением и сообщая о возможных побочных эффектах» [36]. Несомненно, что в целях отработки более четких показаний для вакцинации, определения временных интервалов для ревакцинации, оценки эффективности и безопасности различных вакцин (в первую очередь против гриппа и пневмококковых), а также изучения влияния на результаты иммунизации различных антиревматических препаратов у больных РЗ необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования [37, 38].



ЛИТЕРАТУРА

- Ranjan P et al. Immunization in Patients with Rheumatic Diseases: A Practical Guide for General Practitioners. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2015, 9(5): OE01-OE04.
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(7): 1157-1160.
- Franklin J et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007, 66(3): 308-312.
- Kroesen S et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology*, 2003, 42(5): 617-621.
- Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *Journal of epidemiology and community health*, 2012, 66(12): 1177-1181.
- Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. М.: МДВ, 2009. 252 с.
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(7): 1157-1160.
- Coyne P et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2007, 34(9): 1832-1836.
- Lanternier F et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008, 67(7): 1047.
- Pradeep J, Watts R, Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007, 66(6): 837-838.
- Dougados M et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the rheumatic diseases*, 2014, 73(1): 62-68.
- Atzeni F et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmunity reviews*, 2012, 12(2): 225-229.
- Kuroda Y et al. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2004, 58(5): 325-337.
- Bach JF. Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity*, 2001, 16(3): 347-353.
- Brodman R et al. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Annals of internal medicine*, 1978, 88(6): 735-740.
- Herron A et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *Journal of the American Medical Association*, 1979, 242(1): 53-56.
- Croft SM et al. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 1984, 11(2): 141-146.
- Battafarano DF et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis and rheumatism*, 1998, 41(10): 828-834.
- Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? *The Journal of rheumatology*, 2006, 33(8): 1469-1471.
- Kaine JL et al. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *The Journal of rheumatology*, 2007, 34(2): 272-279.
- Kapetanovic MC 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): 106-111.
- Mori S et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Annals of the rheumatic diseases*, 2013, 72(8): 1362-1366.
- Bingham CO 3rd et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Annals of the rheumatic diseases*, 2015, 74(5): 818-822.
- Burmester GR et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis and rheumatism*, 2013, 65(10 Suppl): 192.
- Hua C et al. 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. *Arthritis care and research*, 2014, 66(7): 1016-1026.
- Kapetanovic MC et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research and therapy*, 2013, 15(5): R171.
- Schiff M 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. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007, 66(Suppl. II): 437.
- Pham T et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme*, 2009, 76(Suppl. 1): 3-84.
- Winthrop KL et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. <http://ard.bmj.com/content/early/2015/03/20/annrhumdis-2014-207191.full>.
- Kapetanovic MC et al. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis research and therapy*, 2013, 15(1): R1.
- Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clinical and vaccine immunology*, 2010, 17(7): 1055-1065.
- Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Current opinion in rheumatology*, 2009, 21(4): 419-424.
- Brezinschek HP et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Current opinion in rheumatology*, 2008, 20(3): 295-299.
- Bengtsson C et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010, 69(10): 1831-1833.
- Наумцева М.С. Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом. Автореферат дис. ... канд. мед. Москва, 2016, 22 стр.
- Bijl M et al. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmunity reviews*, 2012, 11(8): 572-576.
- Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014, 73(8): 1446-1454.
- Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports*, 2014, 16(8): 431.