

# Иммуногенность, безопасность и эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных воспалительными заболеваниями суставов (предварительные данные)

**М.М. Баранова**, ORCID: 0000-0002-5264-337X, baranovamarina103@gmail.com

**М.С. Сергеева**, ORCID: 0000-0002-9352-9215, naumtseva@bk.ru

**Н.В. Муравьева**, ORCID: 0000-0003-4327-6720, muravjeva@mail.ru

**Б.С. Белов** ✉, ORCID: 0000-0001-7091-2054, belovbor@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

## Резюме

**Введение.** В настоящее время для лечения больных ревматоидным артритом (РА) и спондилоартритами (СпА) широко используются базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты, позволяющие эффективно контролировать активность заболевания. Вместе с тем применение этих препаратов ассоциируется с нарастанием риска развития коморбидных инфекций, некоторые из которых можно предупредить с помощью вакцинации.

**Цель исследования.** Оценить иммуногенность, безопасность и клиническую эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) у больных РА и СпА.

**Материалы и методы.** В исследование включены 122 пациента: 79 – с РА, 43 – с СпА. Большинство больных имели в анамнезе два и более случая инфекций нижних дыхательных путей, два пациента сообщили о ежемесячном обострении хронического синусита, один больной – о развитии отита каждые 2–3 мес. На момент включения в исследование большинство больных получали иммуносупрессивную терапию. ППВ-23 вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) подкожно на фоне проводимой антиревматической терапии. Уровень антител к пневмококковому капсульному полисахариду определяли с помощью набора EIA PCP IgG (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o., Чешская Республика) перед вакцинацией и через 1, 3 и 12 мес. после нее. Кроме того, оценивали переносимость ППВ-23, влияние на активность РА и СпА по динамике индексов DAS28 и BASDAI, на частоту пневмонии.

**Результаты.** Через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации концентрация антител к пневмококковому капсульному полисахариду была значимо выше по сравнению с исходными показателями, что свидетельствует о достаточной иммуногенности ППВ-23. Не отмечено какого-либо негативного влияния вакцинации на активность основного заболевания и возникновения новых аутоиммунных расстройств. У большинства больных (67% – РА, 81,4% – СпА) переносимость вакцины была хорошей. За период наблюдения ни у одного больного не отмечено развития пневмонии. Пациенты, страдающие частыми синуситами и отитами, сообщили об отсутствии указанных инфекций после вакцинации.

**Выводы.** Предварительные результаты исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности, безопасности и клинической эффективности ППВ-23 у больных РА и СпА.

**Ключевые слова:** коморбидные инфекции, пневмония, иммуновоспалительные ревматические заболевания, ревматоидный артрит, спондилоартриты, иммуносупрессивная терапия, вакцинация, 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина

**Для цитирования:** Баранова М.М., Сергеева М.С., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Иммуногенность, безопасность и эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных воспалительными заболеваниями суставов (предварительные данные). *Медицинский совет.* 2021;(10):172–177. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-172-177>.

**Благодарности:** Настоящая статья подготовлена в рамках научно-исследовательских работ по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности лекарственной терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Immunogenicity, safety and efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with inflammatory joint diseases (preliminary data)

**Marina M. Baranova**, ORCID: 0000-0002-5264-337X, baranovamarina103@gmail.com

**Marina S. Sergeeva**, ORCID: 0000-0002-9352-9215, naumtseva@bk.ru

**Natalia V. Muravyeva**, ORCID: 0000-0003-4327-6720, muravjeva@mail.ru

**Boris S. Belov** ✉, ORCID: 0000-0001-7091-2054, belovbor@yandex.ru

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

## Abstract

**Introduction.** Currently, for the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SpA), basic anti-inflammatory drugs and biological drugs are widely used to effectively control the activity of the disease. However, the use of these drugs is associated with an increased risk of developing comorbid infections, some of which can be prevented by vaccination.

**Objective.** To evaluate the immunogenicity, safety, and clinical efficacy of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV-23) in patients with RA and SpA.

**Materials and methods.** The study included 122 patients: 79 – with RA, 43-with SpA. Most patients had a history of two or more cases of lower respiratory tract infections, 2 patients reported a monthly exacerbation of chronic sinusitis, one patient reported the development of otitis media every 2-3 months. At the time of inclusion in the study, most patients received immunosuppressive therapy. PPV-23 was administered in an amount of 1 dose (0.5 ml) subcutaneously against the background of anti-rheumatic therapy. The level of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide was determined using the EIA PCP IgG kit (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o., Czech Republic) before vaccination, 1, 3 and 12 months after vaccination. In addition, the tolerance of PPV-23, the frequency of pneumonia, and the effect on the activity of RA and SpA were evaluated (according to the dynamics of DAS28 and BASDAI).

**Results.** At 1, 3, and 12 months after vaccination, the concentration of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide was significantly higher than the baseline values, which indicates sufficient immunogenicity of PPV-23. There was no negative effect of vaccination on the activity of the underlying disease and the occurrence of new autoimmune disorders. In the majority of patients (67% – RA, 81.4% – SpA), the tolerance of the vaccine was good. During the follow-up period, none of the patients developed pneumonia. Patients suffering from frequent sinusitis and otitis media reported the absence of these infections after vaccination.

**Conclusion.** Preliminary results of the study indicate sufficient immunogenicity, safety, and clinical efficacy of PPV-23 in patients with RA and SpA.

**Keywords:** comorbid infections, pneumonia, immuno-inflammatory rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, immunosuppressive therapy, vaccination, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

**For citation:** Baranova M.M., Sergeeva M.S., Muravyeva N.V., Belov B.S. Immunogenicity, safety and efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with inflammatory joint diseases (preliminary data). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-172-177>.

**Acknowledgements:** This article has been prepared as part of the research paper on the topic: Comorbid Infections in Rheumatic Diseases and Safety Problems of Drug Therapy (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) по-прежнему оказывают значимое влияние на течение и прогноз иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) и, следовательно, требуют тщательного мониторинга и профилактики. Увеличение частоты КИ у больных ИВРЗ по сравнению с популяцией обусловлено как факторами, связанными непосредственно с самим заболеванием, так и с проводимой иммуносупрессивной терапией [1]. При этом активное внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно повысило актуальность проблемы КИ при ИВРЗ. Особенно это касается воспалительных заболеваний суставов (ВЗС), в терапии которых используется огромный арсенал ГИБП разных групп и механизмов действия [2, 3].

Ведущими в структуре КИ у больных ВЗС являются инфекции дыхательных путей (ИДП), а среди них – пневмония, наиболее частым возбудителем которой по-прежнему считается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) [4–6]. Так, по данным ряда исследователей, заболеваемость внебольничной пневмонией, в т. ч. требующей госпитализации, у больных ревматоидным артритом (РА) и спондилоартритами (SpA) выше по сравнению с популяцией в целом: 4,02 на 100 пациенто-лет в группе РА против 2,39 на 100 пациенто-лет у здоро-

го населения, 6,8 на 1 000 пациенто-лет в группе SpA и 4,0 на 1 000 пациенто-лет в группе с неспецифической болью в спине (сопоставима с населением в целом) [7, 8]. Данные, полученные нами ранее, также свидетельствуют как о нарастании частоты КИ после дебюта РА и SpA, так и о преобладании в структуре инфекционных осложнений ИДП [9, 10].

Наиболее эффективным методом профилактики пневмококковой инфекции у больных ВЗС является вакцинация [11, 12]. Однако по-прежнему требует уточнения ряд вопросов, касающихся безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции, ее иммуногенности и эффективности у больных ВЗС, оптимальных сроках введения вакцины, в т. ч. в условиях реальной клинической практики, т. е. в рамках проводимой иммуносупрессивной терапии.

Цель исследования – изучение иммуногенности, безопасности и клинической эффективности 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) у больных РА и SpA.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование включены 122 пациента, из них 79 больных РА в возрасте от 23 до 76 лет и 43 пациента со SpA в возрасте от 22 до 60 лет (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика больных, включенных в исследование

● **Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Характеристика	Ревматоидный артрит	Анкилозирующий спондилит	Псориатический артрит
Количество больных	79	31	12
Мужчины/женщины	21/58	30/13	
Длительность заболевания, лет	6,74 ± 0,8	14,8 ± 10,6	
Активность ВЗС, исходно	DAS28 = 4,32 ± 0,13	BASDAI = 5,4 ± 2,0	

Как видно из *табл. 1*, среди пациентов преобладали женщины. На момент включения в исследование активность заболевания в большинстве случаев была умеренной или высокой. 87 больных (79 – РА, 8 – СпА), включенных в исследование, имели в анамнезе два и более случая инфекций нижних дыхательных путей, два пациента сообщили о ежемесячном обострении хронического синусита, один – о развитии отита каждые 2–3 мес., все случаи требовали приема антибактериальных препаратов.

На момент включения в исследование метотрексат (МТ) получали 67 больных (52 – РА, 15 – СпА), лефлуномид (ЛЕФ) – 16 (14 – РА, 2 – СпА), сульфасалазин – 10 (все – СпА), глюкокортикоиды (ГК) – 26 (20 – РА, 6 – СпА), ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО-α) – 15 (13 – РА, 2 – СпА), секукиумаб – 2 (все – СпА). Кроме того, 15 больным СпА планировали назначение секукиумаба, 8 – иФНО-α. Нестероидные противовоспалительные препараты получало большинство пациентов с РА и все больные СпА.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой. У всех участников исследования было получено информированное согласие. Критериями исключения являлись непереносимость компонентов вакцины в анамнезе, факт вакцинации от пневмококковой инфекции в течение трехлетнего периода до момента включения в исследование, наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей.

ППВ-23 вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) подкожно в дельтовидную мышцу на фоне проводимой антиревматической терапии. При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначали антигистаминные препараты за 2 дня до и через 2 дня после введения вакцины. Во время контрольных визитов (через 1, 3, 12 мес. после введения вакцины) проводился клинический осмотр больных, выполнялась оценка активности заболевания по индексам DAS28 (Disease Activity Score – индекс активности заболевания) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Батский индекс активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите). Иммуногенность вакцины изучали по динамике уровня пневмококковых антител через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации. При этом уровень антител к пневмококковому капсульному полисахариду определяли с помощью набора EIA PCP IgG (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o., Чешская Республика).

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика концентрации пневмококковых антител у больных РА и СпА в течение 12 мес. наблюдения представлена в *табл. 2* и *3*.

Согласно полученным данным, концентрация пневмококковых антител у больных РА и СпА значительно повышалась через 1 мес. после вакцинации, достигала максимума через 3 мес. и несколько снижалась к 12-му мес. наблюдения. При этом через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации концентрация антител к пневмококковому капсульному полисахариду была значительно выше по сравнению с исходными показателями. Следует отметить, что в целом концентрация пневмококковых антител у больных РА была выше, чем у больных СпА, что требует дальнейшего наблюдения и анализа.

У больных РА мы изучили влияние МТ на иммуногенность ППВ-23 (*табл. 4*).

● **Таблица 2.** Концентрация пневмококковых антител у больных ревматоидным артритом (n = 79), U/ml, Me [25-й; 75-й перцентили]

● **Table 2.** The concentrations of pneumococcal antibodies in rheumatoid arthritis (RA) patients (n = 79), U/ml, Me [the 25th; 75th percentiles]

1-й визит (исходно)	2-й визит (через 1 мес.)	3-й визит (через 3 мес.)	4-й визит (через 12 мес.)
82,2 [46,0; 133,5]	245,7 [141,2; 317,7]*	325,5 [265,0; 450,4]*	250,6 [187,7; 316,9]*

\* –  $p < 0,05$ .

● **Таблица 3.** Концентрация пневмококковых антител у больных спондилоартритом (n = 43), U/ml, Me [25-й; 75-й перцентили]

● **Table 3.** The concentrations of pneumococcal antibodies in spondylarthritis (SA) patients (n = 43), U/ml, Me [the 25th; 75th percentiles]

1-й визит (исходно)	2-й визит (через 1 мес.)	3-й визит (через 3 мес.)	4-й визит (через 12 мес.)
80,0 [35,2; 154,0]	160,1 [73,5; 245,7]*	214,5 [103,2; 255,0]*	175,0 [120,1; 260,1]*

\* –  $p < 0,05$ .

● **Таблица 4.** Уровень пневмококковых антител у больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат (n = 52), U/ml, Me [25-й; 75-й перцентили]

● **Table 4.** The concentrations of pneumococcal antibodies in rheumatoid arthritis (RA) patients receiving methotrexat (n = 52), U/ml, Me [the 25th; 75th percentiles]

1-й визит (исходно)	2-й визит (через 1 мес.)	3-й визит (через 3 мес.)	4-й визит (через 12 мес.)
89,2 [48,8; 133,5]	222,6 [131,1; 286,4]*	318,0 [222,7; 468,0]*	243,0 [166,4; 287,6]*

\* –  $p < 0,05$ .

Согласно полученным данным, терапия МТ у больных РА не оказывала значимого влияния на иммуногенность ППВ-23.

Предварительные результаты по изучению иммуногенности у больных РА, получающих терапию ЛЕФ, ГК в низких дозах, а также сочетание МТ и иФНО- $\alpha$ , свидетельствуют об отсутствии негативного влияния этих препаратов на поствакцинальный ответ.

Мы не изучали влияние терапии на иммуногенность ППВ-23 у больных СпА из-за малого числа наблюдений. Этот анализ является предметом наших дальнейших исследований.

После вакцинации ППВ-23 не выявлено нарастания активности РА и СпА, более того, отмечено снижение индексов DAS28 и BASDAI к 12-му месяцу наблюдения (рис.).

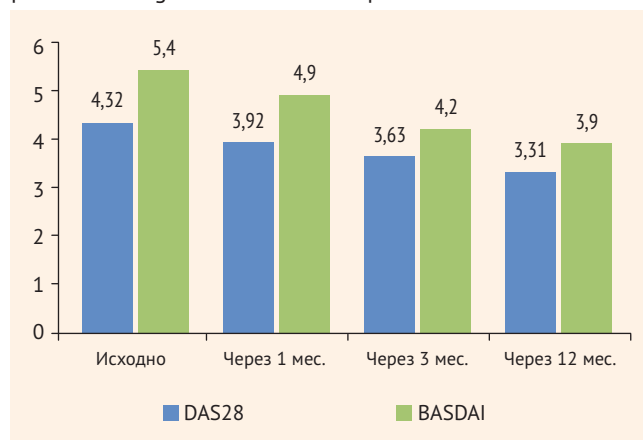
Чрезвычайно важной является оценка безопасности вакцинации у больных ВЗС. Согласно нашим данным, у 67% больных РА и 81,4% больных СпА переносимость вакцинации была хорошей. У 23 больных РА и 6 больных СпА отмечены реакции в месте инъекции (боль, отек и гиперемия кожи до 2 см в диаметре), у 3 больных РА – субфебрильная температура, разрешившиеся самостоятельно через 1–5 дней. У 2 больных СпА зарегистрирована выраженная местная реакция в виде боли в руке, инфильтрата и гиперемии кожи до 8 и 15 см в диаметре соответственно, сопровождавшаяся у одного пациента субфебрилитетом в течение 2 дней, у другого – фебрильной лихорадкой в течение 3 дней. В обоих случаях указанные симптомы были полностью купированы после назначения парацетамола и антигистаминных препаратов.

Все наблюдавшиеся реакции не требовали изменения схем лечения. Более того, не выявлено обострения РА и СпА, а также возникновения новых аутоиммунных расстройств.

Согласно полученным данным, за период наблюдения ни у одного больного не отмечено развития инфекций нижних дыхательных путей. Пациенты, страдающие частыми синуситами и отитами, сообщили об отсутствии указанных инфекций после вакцинации.

● **Рисунок.** Динамика индекса DAS28 у больных ревматоидным артритом и индекса BASDAI у больных спондилоартритом в течение 12 месяцев наблюдения

● **Figure.** Dynamics of the DAS28 index in rheumatoid arthritis (RA) patients and the BASDAI index in spondylarthritis (SA) patients during 12-month follow-up



## ОБСУЖДЕНИЕ

Как было указано ранее, вакцинация против пневмококковой инфекции может быть эффективным методом предотвращения этого заболевания у больных ВЗС.

Согласно полученным данным, у больных РА и СпА в целом имела место достаточная иммуногенность ППВ-23, что выражалось в значимом повышении уровня пневмококковых антител через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации по сравнению с исходным уровнем. При этом у больных РА терапия МТ не оказывала значимого влияния на постиммунизационный ответ. Результаты нашего исследования совпадают с данными других авторов [13]. Вместе с тем другие исследователи показали, что лечение МТ снижает иммунный ответ на ППВ-23 [14–16]. Эти противоречия, возможно, обусловлены особенностями выборки пациентов (разная длительность заболевания и продолжительность приема МТ и, следовательно, неодинаковая степень иммуносупрессии, включение в исследование наряду с больными ИВРЗ пациентов с неревматическими заболеваниями и др.). В любом случае необходимо дальнейшее изучение этого вопроса с выполнением крупных сравнительных исследований.

Примечательно, что, вопреки ожиданиям, сочетанная терапия иФНО- $\alpha$  и МТ не привела к значимому синергизму в ингибировании поствакцинального эффекта, что совпадает с результатами других исследователей [14, 16–19].

Результаты нашего исследования соответствуют данным ряда авторов, которые показали, что низкие дозы ГК не влияют на иммуногенность ППВ-23 [20]. Вместе с тем прием ГК в высоких дозах (более 20 мг в сутки в пересчете на преднизолон) может ассоциироваться с недостаточным ответом на данную вакцину [13].

Мы не наблюдали какого-либо негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания и возникновения новых аутоиммунных расстройств, что согласуется с мнением экспертов из Швейцарии, которые подчеркивают, что вакцинация не является триггером ни аутоиммунных воспалительных заболеваний, ни их обострений [21]. Более того, преобладание больных РА и СпА со средней и высокой степенью активности на исходном этапе нашего исследования, а также продемонстрированная значимая положительная динамика индекса DAS28 на протяжении 12 мес. наблюдения позволяют говорить о безопасности вакцинации, выполненной не только в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), но и на фоне активного воспалительного процесса.

На основании более чем 30-летнего клинического опыта применения у различных контингентов лиц пневмококковые вакцины расцениваются как безопасные. Серьезные нежелательные реакции, в частности анафилактические, регистрировались крайне редко, а связь неврологических осложнений (синдром Гийена – Барре) с введением пневмококковой вакцины не доказана. С этим полностью согласуются данные нашего исследования, в соответствии с которым частота нежелательных реакций у больных РА составила 33%, у больных СпА – 13,9%. Эти



реакции рассматривались как типичные поствакцинальные и претерпели полное обратное развитие в течение 1–5 суток без дополнительных мероприятий. Лишь у двух больных СпА была зарегистрирована выраженная местная реакция, сопровождавшаяся повышением температуры, полностью купированная после назначения парацетамола и антигистаминных препаратов.

Конечной оцениваемой точкой вакцинации является ее клиническая эффективность. В настоящее время проведено единственное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое показало, что заболеваемость пневмонией у больных РА, получивших ППВ-23 и плацебо, оказалась сопоставимой. Однако несомненным ограничением этого исследования является тот факт, что этиологически верифицированы были только 3 случая пневмококковой пневмонии [22]. В нашем же исследовании в течение 12 мес. наблюдения ни у одного из больных не развилась пневмония. Более того, пациенты, страдающие частыми синуситами и отитами, вынужденные достаточно часто принимать антибакте-

риальные препараты, сообщили об отсутствии указанных инфекций после вакцинации. С нашей точки зрения, это, безусловно, является подтверждением клинической эффективности вакцинации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности, безопасности и клинической эффективности ППВ-23 у больных РА и СпА. Работа в этом направлении, несомненно, будет продолжена с целью более детальной оценки иммуногенности ППВ-23 в зависимости от терапии ВЗС, в т. ч. на отдаленных сроках наблюдения, а также клинической эффективности и безопасности. Авторы полагают, что результаты данного исследования помогут оптимизировать процесс вакцинации у больных ВЗС.

Поступила / Received 20.04.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2021  
Принята в печать / Accepted 10.06.2021

## Список литературы

1. Лиля А.М., Олюнин Ю.А., Гордеев А.В. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. *Современная ревматология*. 2020;14(2):7–13. <https://www.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-7-13>.
2. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens. *Современная ревматология*. 2019;13(3):102–108. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-102-108>.
3. Муравьева Н.В., Белов Б.С., Баранова М.М., Коротаева Т.В. Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современный взгляд на проблему. *Современная ревматология*. 2020;14(4):103–110. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-103-110>.
4. Белов Б.С., Буханова Д.В., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В. Проблема инфекций нижних дыхательных путей в ревматологии: актуальность и пути решения. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(6):58–66. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-58-66>.
5. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Botsios C., Carletto A., Cipriani P., Favalli E.G. 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. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):225–229. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.008>.
6. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Sebastiani M., Panetta V., Salaffi F., Iannone F. et al. Rate of Serious Infections in Spondyloarthritis Patients Treated with Anti-Tumour Necrosis Factor Drugs: A Survey from the Italian Registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):649–655. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=13134>.
7. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., O'Fallon W.M., Gabriel S.E. Frequency of Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Compared with Controls: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–2293. <https://doi.org/10.1002/art.10524>.
8. Chung H.Y., Tam L.S., Chan S.C.W., Cheung J.P.Y., Wong P.Y., Ciang C.O. et al. Risk of Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization in Patients with Spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20962618. <https://doi.org/10.1177/1759720X20962618>.
9. Литвинова М.А., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Коморбидные инфекции при ревматоидном артрите: частота, структура, профилактика. В: Покровский В.И. (ред.). *Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием*. М.: Медицинское маркетинговое агентство; 2020. С. 131.
10. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., Баранова М.М. Применение ингибиторов янус-киназ в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: вопросы безопасности. *Медицинский совет*. 2021;(2):76–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-76-84>.
11. Furer V., Rondaan C., Heijstek M., van Assen S., Bijl M., Agmon-Levin N. et al. Incidence and Prevalence of Vaccine Preventable Infections in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (AIIRD): A Systemic Literature Review Informing the 2019 Update of the EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5(2):e001041. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001041>.
12. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M. et al. 2019 Update of EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>.
13. Fischer L., Gerstel P.F., Poncet A., Siegrist C.A., Laffitte E., Gabay C. et al. Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in Adults Undergoing Immunosuppressive Treatment for Inflammatory Diseases – A Longitudinal Study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):151. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0663-9>.
14. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A., Truedsson L., Jönsson G., Geborek P. 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. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei193>.
15. Kapetanovic M.C., Roseman C., Jönsson G., Truedsson L. Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine Elicits Similar Antibody Response as Standard 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Adult Patients with RA Treated with Immunomodulating Drugs. *Clin Rheumatol*. 2011;30(12):1555–1561. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1856-5>.
16. Rasmussen S.L., Fuursted K., Nielsen K.A., Laurberg N.P., Sørensen M.B., Fagerberg S.K. et al. Pneumococcal Antibody Protection in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases with Varying Vaccination Status. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(5):353–360. <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1732459>.
17. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C., Luo A.Y. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab. *J Rheumatol*. 2007;34(2):272–279. Available at: <https://www.jrheum.org/content/34/2/272.long>.
18. Elkayam O., Caspi D., Reitblatt T., Charboneau D., Rubins J.B. The Effect of Tumor Necrosis Factor Blockade on the Response to Pneumococcal Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(4):283–288. <https://doi.org/10.1053/j.semarthrit.2003.10.003>.
19. Kivitz A.J., Schechtman J., Texter M., Fichtner A., de Longueville M., Chartash E.K. Vaccine Responses in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Certolizumab Pegol: Results from a Single-Blind Randomized Phase IV Trial. *J Rheumatol*. 2014;41(4):648–657. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130945>.
20. Guerrini G., Franzetti F., Giacomelli R., Meroni L., Riva A., Scirè C.A. et al. Italian Recommendations for Influenza and Pneumococcal Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):245–256. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=14029>.
21. Bühler S., Eperon G., Ribi C., Kyburz D., van Gompel F., Visser L.G. et al. Vaccination Recommendations for Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2015.14159>.
22. Izumi Y., Akazawa M., Akeda Y., Tohma S., Hirano F., Ideguchi H. et al. The 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1207-7>.

## References

1. Lila A.M., Olyunin Yu.A., Gordeev A.V. Assessing the Status of Patients with Rheumatoid Arthritis: Modern Tendencies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-7-13>.
2. Belov B.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V. Infectious Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: Status Praesens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-102-108>.
3. Muravyeva N.V., Belov B.S., Baranova M.M., Korotaeva T.V. Comorbid Infections in Spondyloarthritis: A Modern View of the Problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):103–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-103-110>.
4. Belov B.S., Bukhanova D.V., Tarasova G.M., Muravyeva N.V. The Problem of Lower Respiratory Tract Infections in Rheumatology: Relevance and Ways of Solution. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(6):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-58-66>.
5. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Botsios C., Carletto A., Cipriani P., Favalli E.G. 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. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):225–229. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.008>.
6. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Sebastiani M., Panetta V., Salaffi F., Iannone F. et al. Rate of Serious Infections in Spondyloarthropathy Patients Treated with Anti-Tumour Necrosis Factor Drugs: A Survey from the Italian Registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):649–655. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=13134>.
7. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., O'Fallon W.M., Gabriel S.E. Frequency of Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Compared with Controls: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–2293. <https://doi.org/10.1002/art.10524>.
8. Chung H.Y., Tam L.S., Chan S.C.W., Cheung J.P.Y., Wong P.Y., Ciang C.O. et al. Risk of Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization in Patients with Spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20962618. <https://doi.org/10.1177/1759720X20962618>.
9. Litvinova M.A., Muravyeva N.V., Belov B.S. Comorbid Infections in Rheumatoid Arthritis: Frequency, Structure, Prevention. In: Pokrovskiy V.I. (ed.). *Infectious Diseases in the Modern World: Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Prevention: Proceedings of the XII Annual All-Russian Internet Congress on Infectious Diseases with International Participation*. Moscow: Meditsinskoye marketingovoye agentstvo; 2020, p. 131. (In Russ.)
10. Belov B.S., Muravyeva N.V., Tarasova G.M., Baranova M.M. Use of Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Immunoinflammatory Rheumatic Diseases: Safety Issues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-76-84>.
11. Furer V., Rondaan C., Heijstek M., van Assen S., Bijl M., Agmon-Levin N. et al. Incidence and Prevalence of Vaccine Preventable Infections in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (AIIRD): A Systemic Literature Review Informing the 2019 Update of the EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5(2):e001041. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001041>.
12. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M. et al. 2019 Update of EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>.
13. Fischer L., Gerstel P.F., Poncet A., Siegrist C.A., Laffitte E., Gabay C. et al. Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in Adults Undergoing Immunosuppressive Treatment for Inflammatory Diseases – A Longitudinal Study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):151. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0663-9>.
14. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A., Truedsson L., Jönsson G., Geborek P. 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. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei193>.
15. Kapetanovic M.C., Roseman C., Jönsson G., Truedsson L. Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine Elicits Similar Antibody Response as Standard 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Adult Patients with RA Treated with Immunomodulating Drugs. *Clin Rheumatol*. 2011;30(12):1555–1561. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1856-5>.
16. Rasmussen S.L., Fuursted K., Nielsen K.A., Laurberg N.P., Sørensen M.B., Fagerberg S.K. et al. Pneumococcal Antibody Protection in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases with Varying Vaccination Status. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(5):353–360. <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1732459>.
17. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C., Luo A.Y. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab. *J Rheumatol*. 2007;34(2):272–279. Available at: <https://www.jrheum.org/content/34/2/272.long>.
18. Elkayam O., Caspi D., Reitblatt T., Charboneau D., Rubins J.B. The Effect of Tumor Necrosis Factor Blockade on the Response to Pneumococcal Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(4):283–288. <https://doi.org/10.1053/j.semarthrit.2003.10.003>.
19. Kivitz A.J., Schechtman J., Texter M., Fichtner A., de Longueville M., Chartash E.K. Vaccine Responses in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Certolizumab Pegol: Results from a Single-Blind Randomized Phase IV Trial. *J Rheumatol*. 2014;41(4):648–657. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130945>.
20. Guerrini G., Franzetti F., Giacomelli R., Meroni L., Riva A., Scirè C.A. et al. Italian Recommendations for Influenza and Pneumococcal Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):245–256. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=14029>.
21. Bühler S., Eperon G., Ribl C., Kyburz D., van Gompel F., Visser L.G. et al. Vaccination Recommendations for Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159. <https://doi.org/10.4414/smww.2015.14159>.
22. Izumi Y., Akazawa M., Akeda Y., Tohma S., Hirano F., Ideguchi H. et al. The 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1207-7>.

### Информация об авторах:

**Баранова Марина Михайловна**, аспирант лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; [baranovamarina103@gmail.com](mailto:baranovamarina103@gmail.com)

**Сергеева Марина Сергеевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; [naumtseva@bk.ru](mailto:naumtseva@bk.ru)

**Муравьева Наталья Валерьевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; [n-muravjeva@mail.ru](mailto:n-muravjeva@mail.ru)

**Белов Борис Сергеевич**, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Marina M. Baranova**, Postgraduate Student, Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; [baranovamarina103@gmail.com](mailto:baranovamarina103@gmail.com)

**Marina S. Sergeeva**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; [naumtseva@bk.ru](mailto:naumtseva@bk.ru)

**Natalia V. Muravyeva**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for Studying Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; [n-muravjeva@mail.ru](mailto:n-muravjeva@mail.ru)

**Boris S. Belov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Studying Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)