

## Вакцинация при системной красной волчанке: современное состояние проблемы

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

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

Вакцинация играет важную роль в профилактике инфекций у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. При вакцинации пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), как и с другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, большое значение придается ее безопасности, включая нивелирование рисков основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов. Многие практикующие врачи продолжают считать аутоиммунные заболевания противопоказанием для вакцинации из-за предполагаемой возможности их обострения и снижения эффективности вакцины на фоне активной иммуносупрессивной терапии.

В лекции представлены современные данные об иммуногенности, эффективности и безопасности вакцин против ряда инфекций, вызываемых вирусами гриппа, гепатита В, Herpes zoster, папилломы человека, COVID-19 и пневмококком, у больных СКВ.

Показано, что преимущества вакцинации у больных СКВ существенно превосходят риск нежелательных явлений или обострений заболевания. В то же время отмечено, что проблема вакцинации таких пациентов требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; коморбидные инфекции; грипп; пневмококковая инфекция; гепатит В; Herpes zoster; вирус папилломы человека; COVID-19; вакцинация.

**Контакты:** Борис Сергеевич Белов; [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

**Для ссылки:** Белов БС, Попкова ТВ, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Вакцинация при системной красной волчанке: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2022;16(2):7–12

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2022-2-7-12

### *Vaccination in persons with systemic lupus erythematosus: the current state of the problem* *Belov B.S., Popkova T.V., Tarasova G.M., Muravieva N.V.*

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

Vaccination plays an important role in the prevention of infectious diseases in patients with immunoinflammatory diseases. When vaccinating patients with systemic lupus erythematosus (SLE), as with other immunoinflammatory rheumatic diseases, its safety is of great importance, including mitigating the risks of the primary disease or the development of new autoimmune phenomena. Many practitioners continue to consider autoimmune diseases as a contraindication for vaccination due to the perceived possibility of their exacerbation and reduced vaccine effectiveness during active immunosuppressive therapy.

The lecture presents current data on the immunogenicity, efficacy and safety of vaccines against a number of infections caused by influenza viruses, hepatitis B, Herpes zoster, human papilloma viruses, COVID-19 and pneumococcus in patients with SLE.

It has been shown that the benefits of vaccination in patients with SLE significantly outweigh the risk of adverse events or exacerbations of the disease. At the same time, it was noted that the problem of vaccination of such patients requires further study.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; comorbid infections; flu; pneumococcal infection; Hepatitis B; Herpes zoster; human papilloma virus; COVID-19; vaccination.

**Contact:** Boris Segeevich Belov; [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

**For reference:** Belov BS, Popkova TV, Tarasova GM, Muravieva NV. Vaccination in persons with systemic lupus erythematosus: the current state of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):7–12. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2022-2-7-12

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ), характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным молекулам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В основе аутоиммунных процессов при СКВ лежит нарушение иммунологической толерантности, приводящее к неконтролируемой активации В-клеточного иммунного ответа под действием комбинации генетической (и эпигенетической) предрасположенности, факторов внешней среды и кишечного дисбиоза [2].

Пациенты с СКВ имеют значимо более высокий риск развития инфекций различной локализации по сравнению со здоровыми лицами. Результаты исследования, проведенного в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), показали, что частота серьезных коморбидных инфекций (СКИ), потребовавших госпитализации или внутривенного введения антибактериальных препаратов, при СКВ составила 38,1%. Наиболее частой СКИ была пневмония – 61,9% [3]. Данные метаанализа J.M. Pego-Reigosa и соавт. [4] также подтвердили

статистически значимое повышение риска инфекций при данном заболевании: общий относительный риск (ОР) СКВ — 2,96 (95% доверительный интервал, ДИ 1,28–6,83). При этом для пневмонии ОР достигал 2,58 (95% ДИ 1,8–3,7), для опоясывающего герпеса — 2,5 (95% ДИ 2,36–2,65) и для туберкулеза — 6,11 (95% ДИ 3,61–10,33).

Инфекции являются ведущей причиной смерти при СКВ, уступая лишь активности болезни, а в ряде случаев и опережая ее, и относятся к основным предикторам летального исхода [5].

Решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии, как и в других областях медицины, только с помощью антибиотиков невозможно. Поэтому в ближайшем будущем большое внимание будет уделено созданию, совершенствованию и внедрению в клиническую практику различных вакцин.

В 2019 г. экспертами EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) был опубликован обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых пациентов с аутоиммунными воспалительными РЗ. Авторы обратили внимание на необходимость проведения дальнейших мероприятий, нацеленных на информирование ревматологического сообщества и врачей смежных специальностей о вакцинации [6]. Важность таких мер была подчеркнута и в рекомендациях EULAR по ведению больных СКВ [7]. Однако многие практикующие врачи продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации из-за предполагаемой опасности их обострения и снижения эффективности вакцины на фоне активной иммуносупрессивной терапии.

В лекции проанализированы исследования преимущественно последних лет, посвященные безопасности, иммуногенности и эффективности вакцинации у больных СКВ.

#### Риск развития СКВ после вакцинации

Вакцинация при СКВ, как и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), поднимает вопросы, связанные в первую очередь с ее безопасностью, включая нивелирование рисков основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов.

Безопасность иммунизации больных СКВ была изучена в международном многоцентровом исследовании «случай-контроль», включавшем 105 пациентов с СКВ и 712 здоровых лиц. В течение 24 мес до появления первых симптомов 21% больных СКВ и до включения в исследование 25,4% здоровых лиц получили по меньшей мере одну вакцину (от дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита или вируса гепатита В). Было показано, что применение вакцин не увеличивает риск развития СКВ (ОР 0,9; 95% ДИ 0,5–1,5). Также не обнаружено связи между СКВ и изученными потенциально вмешивающимися (конфаундер) факторами, включая курение, употребление алкоголя, отягощенный семейный анамнез и др. [8].

По данным другой работы, в которой оценивалась связь между иммунизацией четехвалентной вакциной против вируса папилломы человека (ВПЧ) и развитием аутоиммунных состояний с использованием базы добровольных/спонтанных

сообщений о вакцинальных нежелательных явлениях — НЯ (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS), до дебюта заболевания пациенты с СКВ значимо чаще получали указанную вакцину по сравнению с контролем (отношение шансов, ОШ 7,6; 95% ДИ 3,4–19,4) [9]. Однако к интерпретации полученных результатов следует подходить с определенной долей скепсиса, так как в VAERS могут поступать сообщения от любых лиц — медицинских работников, представителей фарминдустрии, пациентов или членов их семей. Эти сообщения обладают значительной долей субъективизма, могут различаться по качеству и полноте, дублировать друг друга и порой содержать ошибочную информацию [10].

Следует отметить, что анализ исследований, включавших более 1 млн участников, подтвердил благоприятный профиль безопасности данной вакцины, отсутствие развития серьезных НЯ (в том числе аутоиммунных заболеваний), а также ее высокую эффективность на популяционном уровне. На основании представленных данных ключевые медицинские и регулирующие организации всего мира продолжают рекомендовать рутинную вакцинацию против ВПЧ [11].

#### Применение различных вакцин при СКВ

*Грипп.* По данным ВОЗ, ежегодные эпидемии гриппа могут поражать от 5 до 15% населения мира. В 2017 г. зарегистрировано более 54 млн случаев инфекций нижних дыхательных путей, вызванных вирусами гриппа. При этом приблизительно 9,5 млн человек были госпитализированы, а у 8 млн заболевание протекало в тяжелой форме, что привело к 145 тыс летальных исходов [12].

У. Huang и соавт. [13] выявили статистически значимые различия в показателях серопротекции<sup>1</sup> между пациентами с СКВ и здоровыми лицами (контроль) для гриппозного штамма H1N1 (ОР 0,79; 95% ДИ 0,73–0,87) и штамма В (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,87), но не для штамма H3N2 (ОР 0,84; 95% ДИ 0,68–1,03). Прием иммунодепрессантов, глюкокортикоидов (ГК) и азатиоприна был связан с более низкими показателями серопротекции. Повышения частоты НЯ у вакцинированных пациентов с СКВ не обнаружено.

По данным другого метаанализа, поствакцинальный ответ против гриппозного штамма H1N1 был значимо снижен у больных СКВ в отношении и сероконверсии<sup>2</sup> ( $p < 0,00001$ ), и серопротекции ( $p < 0,00001$ ), как и уровень серопротекции для штамма H3N2 ( $p < 0,0001$ ). Для штамма В показатели сероконверсии и серопротекции у пациентов с СКВ и контрольной группы не различались [14].

Вакцина против гриппа, как правило, безопасна, хотя она может временно вызывать выработку различных аутоантител. У некоторых пациентов с СКВ после вакцинации против гриппа были повышены титры антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), которые вернулись к исходному уровню через 12 нед. При этом обострения заболевания не сообщались [15].

*Пневмококковая инфекция.* Пневмония у больных СКВ развивается часто и является одной из ведущих причин летального исхода. В ретроспективном исследовании показано, что инвазивные пневмококковые инфекции, включая пневмонию, у больных СКВ встречались в 13 раз (!) чаще, чем в

<sup>1</sup>Уровень серопротекции — доля лиц, выраженная в процентах, с защитным титром антител 1:40 через 21–28 дней после вакцинации.

<sup>2</sup>Уровень сероконверсии — суммарная доля лиц, выраженная в процентах, с повышением титра от серонегативного (<1:40) до серопозитивного ( $\geq 1:40$ ) или с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации, если до вакцинации титр был  $\geq 1:40$ .

популяции (210 и 15,6 на 100 тыс. пациенто-лет соответственно) [16].

В ранних работах, посвященных вакцинации пациентов с СКВ от пневмококковой инфекции, продемонстрированы достаточный постиммунизационный ответ, а также отсутствие случаев обострения заболевания [17–19]. В открытом проспективном наблюдении за 54 больными СКВ, из которых 28 получали иммуносупрессивные препараты, было отмечено, что данная терапия статистически значимо снижает поствакцинальный уровень пневмококкового IgG [20]. Однако, по данным других авторов, 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ-23) сохраняла иммуногенность при СКВ без изменения показателя SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [14].

В исследовании, выполненном в НИИР им. В.А. Насоновой, включавшем 61 больного СКВ, через 1 год наблюдения число ответивших на вакцинацию ППВ-23 составило 61,5%, а не ответивших – 38,5%. Выявлено снижение вакцинального ответа у пациентов, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), по сравнению с больными, не применявшими такую терапию (40 и 75% соответственно;  $p=0,02$ ). Прием ГК в дозе  $>10$  мг/сут не приводил к более значимому снижению вакцинального ответа по сравнению с другими пациентами. За время наблюдения (1 год) не зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ, достоверно связанного с проведенной вакцинацией, а также новых аутоиммунных феноменов [21].

В соответствии с рекомендациями ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) [22] и Федеральными клиническими рекомендациями [23] вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13), после которой (не менее чем через 8 нед) может быть введена ППВ-23, а ревакцинация ППВ-23 проводится через 5 лет. Однако подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов с СКВ представляется недостаточно обоснованным и требует дальнейшего изучения и подтверждения целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. Остается неясным вопрос об иммуногенности ПКВ-13 у больных СКВ на фоне проводимой терапии, например ритуксимабом, с учетом выраженного ингибирующего влияния последнего на поствакцинальный ответ. Французские исследователи показали, что последовательное применение ПКВ-13 и ППВ-23 безопасно у больных СКВ, но не дает преимуществ в иммуногенности по сравнению с назначением только ППВ-23 [24].

Эксперты EULAR считают, что на основе имеющихся данных об эффективности, иммуногенности и безопасности сложно рекомендовать конкретную пневмококковую вакцину и что определенную роль при выборе вакцины может играть ее стоимость [6].

**Вирусный гепатит В (ВГВ).** По данным бразильских исследователей, которые оценивали безопасность и эффективность иммунизации рекомбинантной ДНК-вакциной против ВГВ у 28 больных СКВ в возрасте 18–50 лет с отсутствием активности (SLEDAI  $<4$ ) и серологических ВГВ-показателей, адекватная сероконверсия была достигнута более чем в 93% случаев. Существенных изменений SLEDAI не отмечено [25].

Ранее была показана возможная временная взаимосвязь вакцинации против ВГВ с развитием симптомов СКВ [26].

С учетом этого, в соответствии с рекомендациями EULAR, вакцинацию против ВГВ назначают только серонегативным по ВГВ больным СКВ из групп риска (путешествие в эндемичные регионы или проживание в этих регионах, медицинский персонал, наличие инфицированных домочадцев, наркомания с зависимостью от внутривенного введения наркотиков, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с ВГВ-инфекцией (инфицированные иглы, укушенные раны и т. д.) показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.

**Опоясывающий герпес (Herpes zoster, HZ).** Герпес-вирусные инфекции являются одними из наиболее значимых при СКВ. Само по себе наличие СКВ является фактором риска развития инфекции, вызванной HZ ( $p<0,001$ ) [27]. А. Kwan и соавт. [28] установили, что заболеваемость HZ среди больных СКВ составила 14 случаев на 1000 человеко-лет, распространенность – 30,5%. О развитии HZ в течение 5 лет после установления диагноза СКВ сообщили 35,4% больных, 6–10 лет – 14,6%, более 10 лет – 50%. По данным одномерного и многомерного регрессионного анализа, независимыми факторами, связанными с риском возникновения HZ, были лимфопения ( $p=0,01$ ) и доза ГК ( $p=0,0001$ ). Абсолютное большинство пациентов (84,3%) ранее никогда не получали противогерпетическую вакцину.

J.M. Guthridge и соавт. [29] при оценке безопасности и иммуногенности живой аттенуированной противогерпетической вакцины Zostavax у 10 больных СКВ с индексом SLEDAI  $<4$ , получавших преднизолон  $<10$  мг/сут, и 10 здоровых лиц, не выявили в поствакцинальном периоде эпизодов HZ, серьезных НЯ или обострений СКВ. Иммунный ответ на вакцину был сопоставимым в обеих группах. В соответствии с рекомендациями EULAR данную вакцину следует применять у больных СКВ за 4 нед до начала лечения ГИБП.

**ВПЧ.** Инфекции, вызванные ВПЧ, являются нередким осложнением СКВ, отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Было показано, что при СКВ инфицирование ВПЧ наблюдается практически в 3 раза чаще, чем в контроле (20,2 и 7,3% соответственно;  $p=0,0001$ ). В группе ВПЧ-положительных больных СКВ прослежена взаимосвязь уровня инфицированности со средними кумулятивными дозами циклофосфана ( $p=0,049$ ) и преднизолона ( $p=0,02$ ) [30]. Однако показатели тестирования и вакцинации против ВПЧ у женщин с СКВ остаются низкими [31]. Вероятно, это связано с сообщениями о случаях возникновения аутоиммунных расстройств после вакцинации против ВПЧ [32, 33]. В то же время в популяционных исследованиях не обнаружено нарастания частоты новых иммунопатологических феноменов у девочек и женщин, ранее имевших аутоиммунную патологию, после иммунизации четырехвалентной вакциной против ВПЧ [34, 35]. С учетом этого рабочая группа экспертов EULAR согласилась с тем, что следует поощрять вакцинацию против ВПЧ у больных ИВРЗ, уделяя особое внимание пациентам с СКВ [6].

**SARS-CoV-2.** Спустя 2 года проблема COVID-19 сохраняет свою социальную и медицинскую значимость. У больных СКВ с COVID-19 значительно увеличивается риск госпитализации, в том числе в отделения интенсивной терапии, а также применения искусственной вентиляции легких, развития инсульта, венозных тромбозов и сепсиса по сравнению пациентами без этой инфекции [36]. При этом риск летального исхода между 30-м и 90-м днем пребывания

в больнице по поводу органной недостаточности, связанной с COVID-19, составил 1,83 (1,05–3,20;  $p=0,03$ ). Следовательно, вакцинация больных СКВ против SARS-CoV-2 является крайне необходимой [37].

По данным P. Izmirly и соавт. [38], у пациентов с СКВ выявлены более низкие значения IgG-антител против рецептор-связывающего домена шипового белка вируса по сравнению со здоровым контролем ( $p=0,01$ ). В качестве предикторов сниженного поствакцинального ответа рассматриваются исходно нормальный уровень анти-дсДНК ( $p=0,023$ ), лечение преднизолоном ( $p=0,021$ ) или любым иммуносупрессивным препаратом ( $p=0,01$ ). L. Voekel и соавт. [39] сообщили, что среди пациентов с ИБПЗ, в том числе с СКВ, ранее не переносивших инфекцию SARS-CoV-2, частота сероконверсии после первой антиковидной вакцинации была значимо меньше, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ). Кроме того, вероятность достижения поствакцинальной сероконверсии также была значимо меньше у больных, получавших терапию анти-В-клеточными препаратами ( $p=0,0001$ ). Сходные результаты продемонстрированы V. Furer и соавт. [40], которые обнаружили низкие показатели поствакцинальной сероконверсии у пациентов с СКВ и влияние на иммуногенность вакцины терапии ГК и анти-В-клеточными препаратами ( $p<0,001$  в обоих случаях). Данные метаанализа подтвердили снижение показателей сероконверсии при СКВ по сравнению с контролем (отношение шансов 0,14; 95% ДИ 0,03–0,74) [41]. В других исследованиях также были получены данные об отрицательном влиянии ряда антиревматических препаратов на постиммунизационный ответ у больных РЗ, включая СКВ, при использовании различных вакцин против SARS-CoV-2 [42–44].

С целью нивелирования указанного выше негативного эффекта в рекомендациях Ассоциации ревматологов России (АРР) вакцинацию больных СКВ против SARS-CoV-2 предлагается проводить на фоне низкой воспалительной активности или ремиссии, оптимально за 4 нед до начала терапии

препаратами с предполагаемой иммуносупрессивной активностью. Если пациенты с СКВ уже получают противовоспалительную терапию, эксперты АРР рекомендуют соблюдать определенные интервалы между вакцинацией и применением некоторых препаратов (микофенолата мофетил, ритуксимаб, циклофосфан и ГК в виде пульс-терапии) [45].

Вакцинация больных СКВ против SARS-CoV-2 представляется в достаточной степени безопасной. В ходе международного исследования VACOLUP только 3% пациентов сообщили о клинически подтвержденном обострении СКВ с преобладанием костно-мышечных симптомов, утомляемости, кожных высыпаний и лихорадки, развившихся в среднем через 3 дня после вакцинации против COVID-19. Наличие обострения болезни в течение года до вакцинации повышало риск рецидива СКВ в поствакцинальном периоде ( $p<0,01$ ). Значимых ассоциаций между развитием НЯ или обострения СКВ и проводимой терапией не зарегистрировано. Предполагается, что в среднем небольшой промежуток времени между вакцинацией и началом обострения может затруднять разграничение фактического рецидива СКВ и ожидаемых поствакцинальных НЯ. Таким образом, полученная частота обострения может быть завышенной и отличаться от фактической [46].

Следует отметить, что каких-либо изменений SLEDAI-2K после иммунизации мРНК-вакциной не наблюдалось [47].

#### Заключение

Таким образом, вакцинация больных СКВ с целью предупреждения наиболее актуальных в настоящее время инфекций представляется в достаточной степени иммуногенной, эффективной и безопасной. Преимущества вакцинации существенно превосходят риск НЯ или обострений заболевания. Вместе с тем много вопросов, связанных с вакцинацией, требуют изучения, так как «несомненный признак истинной науки – сознание ничтожности того, что знаешь, в сравнении с тем, что раскрывается» (Л.Н. Толстой).

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Начно-практическая ревматология. 2020;58(1):5-14. [Solovuyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(1):5-14. (In Russ.)].
2. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020 Jun;21(6):605-14. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6
3. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Медицинский совет. 2019;(9):86-91. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). *Meditsinskii Sovet*. 2019;(9):86-91. (in Russ.)].
4. Pego-Reigosa JM, Nicholson L, Pooley N, et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):60-72. doi: 10.1093/rheumatology/keaa478
5. Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus*. 2003;12(9):672-6. doi: 10.1191/0961203303lu4520a.
6. 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*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
8. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, et al. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: an international case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jun;66(6):1559-67. doi: 10.1002/art.38429.
9. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res*. 2017 Feb;65(1):46-54. doi: 10.1007/s12026-016-8815-9
10. www.vaers.hhs.gov/data/dataguide.html
11. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Sep;34(9):983-91. doi: 10.1097/INF.0000000000000793
12. GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2019

- Jan;7(1):69-89. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30496-X
13. Huang Y, Wang H, Wan L, et al. Is Systemic Lupus Erythematosus Associated With a Declined Immunogenicity and Poor Safety of Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(19):e3637. doi: 10.1097/MD.0000000000003637
14. Puges M, Biscay P, Barnette T, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1664-72. doi: 10.1093/rheumatology/kew211
15. Wiesik-Szewczyk E, Romanowska M, Mielnik P, et al. Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: an analysis of specific humoral response and vaccination safety. *Clin Rheumatol*. 2010 Jun;29(6):605-13. doi: 10.1007/s10067-010-1373-y
16. Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus*. 2014 Dec;23(14):1512-6. doi: 10.1177/0961203314543918
17. Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, et al. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1979 Dec;22(12):1321-5. doi: 10.1002/art.1780221201
18. Croft SM, Schiffman G, Snyder E, et al. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1984 Apr;11(2):141-6.
19. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct;41(10):1828-34. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1828::AID-ART15>3.0.CO;2-T
20. Rezende RP, Ribeiro FM, Albuquerque EM, et al. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus*. 2016 Oct;25(11):1254-9. doi: 10.1177/0961203316636472
21. Тарасова ГМ, Белов БС, Черкасова МВ и др. Иммуногенность, переносимость и клиническая эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. Антибиотики и Химиотерапия. 2020;(5-6):35-40. [Tarasova GM, Belov BS, Cherkasova MV, et al. Immunogenicity, Tolerability, and Clinical Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2020;(5-6):35-40. (In Russ.)].
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Oct 12;61(40):816-9.
23. Чучалин АГ, Брико НИ, Авдеев СН и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19-34. [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal Infections in Adults. *Pul'monologiya*. 2019;29(1):19-34 (In Russ.)].
24. Grabar S, Groh M, Bahuaud M, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine*. 2017 Sep 5;35(37):4877-85. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.094
25. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(5):350-4. doi: 10.1177/0961203307078225
26. Agmon-Levin N, Zafirir Y, Paz Z, et al. Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus*. 2009 Nov;18(13):1192-7. doi: 10.1177/0961203309345732
27. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jan 9;7(1):ofaa005. doi: 10.1093/ofid/ofaa005
28. Kwan A, Rayes HA, Lazova T, et al. Herpes zoster in SLE: prevalence, incidence and risk factors. *Lupus Sci Med*. 2022 Jan;9(1):e000574. doi: 10.1136/lupus-2021-000574
29. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol*. 2013 Nov;40(11):1875-80. doi: 10.3899/jrheum.130170
30. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010 Nov;19(13):1485-91. doi: 10.1177/0961203310372952
31. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, et al. Lack of Uptake of Prophylactic Human Papilloma Virus Vaccine Among Women With Systemic Lupus Erythematosus Seen at a Regional Medical Center. *J Clin Rheumatol*. 2019 Dec;25(8):348-50. doi: 10.1097/RHU.0000000000000866
32. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul;34(7):1225-31. doi: 10.1007/s10067-014-2846-1
33. Holt HD, Hinkle DM, Falk NS, et al. Human papilloma virus vaccine associated uveitis. *Curr Drug Saf*. 2014 Mar;9(1):65-8. doi: 10.2174/15748863113086660062
34. Grönlund O, Herweijer E, Sundström K, Arnheim-Dahlström L. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med*. 2016 Dec;280(6):618-26. doi: 10.1111/joim.12535
35. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012 Feb;271(2):193-203. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x
36. Raiker R, Pakhchanian H, DeYoung C, et al. Short term outcomes of COVID-19 in lupus: Propensity score matched analysis from a nationwide multi-centric research network. *J Autoimmun*. 2021 Dec; 125:102730. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102730
37. Mageau A, Papo T, Ruckly S, et al. Survival after COVID-19-associated organ failure among inpatients with systemic lupus erythematosus in France: a nationwide study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec 10;annrheumdis-2021-221599. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221599. Online ahead of print.
38. Izmirly PM, Kim MY, Samanovic M, et al. Evaluation of Immune Response and Disease Status in Systemic Lupus Erythematosus Patients Following SARS-CoV-2 Vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Feb;74(2):284-94. doi: 10.1002/art.41937
39. Boekel L, Steenhuis M, Hooijberg F, et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol*. 2021 Nov;3(11):e778-e788. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00222-8
40. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct; 80(10):1330-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647
41. Tang W, Gartshteyn Y, Ricker E, et al. The Use of COVID-19 Vaccines in Patients with SLE. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Nov 12; 23(11):79. doi: 10.1007/s11926-021-01046-2
42. Ferri C, Ursini F, Gragnani L, et al. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. *J Autoimmun*. 2021 Dec;125:102744. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102744
43. Yuki EFN, Borba EF, Pasoto SG, et al. Impact of distinct therapies on antibody response to SARS-CoV-2 vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Nov 21. doi: 10.1002/acr.24824. Online ahead of print.
44. Moyon Q, Sterlin D, Miyara M, et al. BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct 4;annrheumdis-2021-221097. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221097. Online ahead of print.
45. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекоменда-

## Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

ции Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239-54.

[Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheu-

matologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):239-54. (In Russ.)].

46. Felten R, Kawka L, Dubois M, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Sep;3(9):e613-e615. doi: 10.1016/

S2665-9913(21)00221-6. Epub 2021 Jul 21. 47. Fornaro M, Venerito V, Iannone F, Cacciapaglia F. Safety profile and low risk of disease relapse after BNT162b2 mRNA SARS-COV-2 vaccination in patients with rare rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2022 Jan 15;jrheum.210863. doi: 10.3899/jrheum.210863. Online ahead of print.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
3.02.2022/28.03.2022/1.04.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме №1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>  
Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>  
Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>  
Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>