

Б.С. Белов, Р.М. Балабанова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ВАКЦИНАЦИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru

Contact: Boris Sergeyevich Belov belovbor@yandex.ru

На протяжении всей истории человечества инфекционные болезни представляли наибольшую угрозу для здоровья людей. Известны многочисленные мифы и легенды, свидетельствующие о страхе, который испытывали люди при возникновении и распространении эпидемий «повальных» болезней. Именно этот страх заставлял людей предпринимать особые меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилища, «закрытие» городов и т. д.), явившиеся прообразом современных противоэпидемических мероприятий.

В наступившем XXI в. инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. Инфекция является одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. По данным ВОЗ, на долю инфекционных болезней приходится около 25% всех смертей в мире, а в развивающихся странах этот показатель возрастает до 45%.

В ревматологии значимость рассматриваемой проблемы обусловлена по меньшей мере двумя факторами. На сегодняшний день известно около двух десятков инфекционных агентов, способных по принципу триггерного механизма запускать иммунопатологические процессы. С другой стороны, наличие аутоиммунного ревматического заболевания (РЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко способствуют развитию коморбидных инфекций (КИ) разнообразной локализации, что существенно затрудняет лечение пациентов.

В современной ревматологии КИ оказывают значительное влияние на тяжесть состояния больного и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. О высокой частоте КИ, осложняющих течение как ревматоидного артрита (РА), так и системной красной волчанки (СКВ), известно в течение последних 40 лет. При РА инфекции развиваются в 1,5–3 раза чаще по сравнению с популяцией, встречаются у 8–33% пациентов и являются ведущей (наравне с активностью болезни) причиной смерти этих больных. По разным данным, смертность от инфекций при РА достигает 13–36%.

При СКВ частота КИ за последние 25 лет существенно не изменилась и составляет от 26 до 67%. Инфекции остаются одной из важнейших причин летальных исходов среди пациентов с СКВ на протяжении многих лет. КИ являются ведущей причиной смерти у больных СКВ в течение 5 лет от начала основного заболевания. При более длительном течении СКВ инфекции занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, и обуславливают 17–50% летальных случаев. Интересно отметить, что инфекции были причиной смерти у 43% больных в 50–60-х годах XX в., еще до внедрения лечения глюкокортикоидами (ГК), поскольку угнетение противоинфекционного иммунитета и, как следствие, развитие генерализованной инфекции характерны для естественного течения нелеченой СКВ.

По данным российских авторов, в 2002–2005 гг. частота КИ у стационарного контингента больных РЗ составила 9,7%. При этом частота вторичных инфекций была максимальной у стационарных больных РА и СКВ (38,1 и 19,7% соответственно). У больных РА, наблюдавшихся в НИИР РАМН, инфекции занимали третье место среди причин летальных исходов после амилоидоза и сердечно-сосудистых заболеваний [Каратеев Д.Е. и др., 1998].

В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные, в первую очередь, с активным внедрением в клиническую практику так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ. По мере накопления мирового клинического опыта стало понятно, что применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации.

На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе нарастания риска инфекций, обусловленных применением ГИБП, до конца не раскрыты. Однако восприимчивость больных к определенным типам инфекции может быть объяснена тем, что «мишенями» указанных препаратов являются ключевые компоненты иммунной защиты человека, а именно фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкины 1 и 6, В- и Т-лимфоциты и др.

В настоящее время в арсенале врачей имеется достаточное количество антиинфекционных препаратов. Но только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии, как и в других областях медицины, невозможно. Поэтому в ближайшем будущем большое внимание будет уделено созданию, совершенствованию и активному внедрению в клиническую практику различных вакцин.

Опубликованы первые данные клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых ревматогенных штаммов β -гемолитического стрептококка группы А, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит.

В соответствии с рекомендациями Центра по контролю за заболеваниями (Center of Disease Control – CDC) и Североамериканского общества по инфекционным болезням от 2009 г., всем взрослым пациентам с иммуносупрессией, обусловленной как самим заболеванием, так и применением иммуномодулирующих препаратов, целесооб-

разно проведение вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции. Данное положение с полным правом можно экстраполировать на большинство больных РЗ.

Не могут ли механизмы, которые обуславливают повышенную восприимчивость больных РЗ к инфекциям, вызвать ослабленный иммунный ответ на вакцину? Не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы к развитию или обострению уже имеющегося РЗ? Эти два вопроса оставались до последнего времени главными сдерживающими факторами широкого применения вакцинации в ревматологии. Считалось, что такой подарок человечеству от Эдварда Дженнера и Луи Пастера, как вакцинация, — это своего рода троянский конь. На протяжении десятилетий утверждалось, что в ответ на вакцинацию в ходе длительной моноклональной активации иммунокомпетентных клеток может произойти сбой в работе механизмов, отвечающих за иммунологическую толерантность к аутологичным структурам человеческого организма.

Вместе с тем имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют об отсутствии какого-либо значимого негативного влияния иммунизации на течение основного РЗ. Как отмечается в редакционной статье журнала «Journal of Rheumatology», «...безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 1970-х годов, теперь при СКВ подтверждена. Доказательства обострения болезни отсутствуют. У больных СКВ формируются протективные антитела, несмотря на активность болезни и применение иммуносупрессоров. Интересно, что гуморальный иммунный ответ на эти вакцины является антигенспецифическим и не зависит от продукции анти-ДНК-антител, а индукция аутоиммунного феномена является редким событием» [Mercado U., 2006].

В исследованиях, включавших больных РА, также продемонстрировано сохранение или небольшое, статистически незначимое уменьшение уровня индуцируемых вакциной противои инфекционных антител, в том числе при лечении ГИБП.

Показано, что у больных РА вакцина против гриппа генерирует хороший гуморальный ответ, хотя и меньший, чем в здоровом контроле. Лечение преднизолоном, метотрексатом, инфликсимабом или этанерцептом не оказывает существенного влияния на уровень поствакцинального ответа. Обострения РА не отмечено ни в одном случае в течение 6-месячного периода наблюдения [Fomin I. et al., 2006].

В работе J. Kaine и соавт. (2007) после назначения противогриппозной вакцины протективный уровень антител у больных РА, получавших адалимумаб, не отличался от такового в плацебо-контроле (98 и 94,55% соответственно). По данным этих же авторов, протективные уровни антител после введения 23-валентной полисахаридной пнев-

мококковой вакцины также были аналогичными в указанных группах (85,9 и 81,7% соответственно). В проспективном когортном исследовании L. Gelinck и соавт. (2008) протективный уровень антител в ответ на вакцинацию против гриппа сохранялся у 80% больных, получавших ингибиторы ФНО α (иФНО α), 82–93% — прочие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и 89–94% — в здоровом контроле. Поствакцинальные титры антипневмококковых антител у больных РА, получавших иФНО α , не отличались от таковых в контроле и значимо превосходили данные, полученные при лечении метотрексатом [Kapetanovic M. et al., 2006]. Однако в ходе контролируемых сравнительных исследований продемонстрировано значительное снижение иммунного ответа после введения противогриппозной и антипневмококковой вакцин у больных РА, получавших терапию ритуксимабом [van Assen S. et al., 2010; Bingham C. et al., 2010]. В связи с этим авторы считают целесообразным применять указанные вакцины у этих пациентов по меньшей мере за 1 мес до начала лечения ритуксимабом.

В недавно опубликованном обзоре A. Kavanaugh (2009) подчеркивает, что «вакцинация является мощным методом профилактики инфекционных заболеваний — важной проблемы для больных РЗ. Иммуномодулирующая терапия может ослабить ответ на вакцинацию, хотя для таких широко применяемых препаратов, как метотрексат и иФНО α , данные противоречивы. Вакцину следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом».

Необходимо заметить, что, в соответствии с последними рекомендациями экспертов Американской коллегии ревматологов (2008) и Европейской антиревматической лиги (2009), для больных РА, получающих как БПВП, так и ГИБП, признано целесообразным проведение вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции.

Таким образом:

1. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции имеет важное значение в ведении больных РЗ, в том числе получающих ГИБП, несмотря на то что в некоторых исследованиях иммунный ответ на указанные вакцины был неполным.
2. Иммунизацию указанными вакцинами целесообразно проводить не менее чем за 4 нед до начала лечения ГИБП.
3. Назначение живых вакцин противопоказано
4. В целях отработки более четких показаний для вакцинации и оценки влияния на ее результаты различных антиревматических препаратов необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования, в том числе в российской популяции пациентов с РЗ.

Поступила 19.04.10