

Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения

Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Тарасова Г.М.,
Новиков А.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В.

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

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

Контакты: Марина Сергеевна Наумцева;
naumtseva@bk.ru

Contact: Marina Naumtseva;
naumtseva@bk.ru

Поступила 19.08.16

Цель исследования – изучение иммуногенности, безопасности и клинической эффективности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом (РА) в течение двух лет наблюдения.

Материал и методы. В открытое проспективное сравнительное исследование включено 110 человек, из них женщин – 81 (73,6%), мужчин – 29 (26,4%), в возрасте от 23 до 76 лет, в том числе 79 больных РА, а также 31 испытуемый без системных воспалительных ревматических заболеваний (РЗ) – контрольная группа. В группе больных РА преобладали женщины среднего возраста с длительностью заболевания >3 лет и умеренной воспалительной активностью (среднее значение DAS28 – 4,32). 52 пациента получали терапию метотрексатом (МТ), 14 – лефлуномидом (ЛЕФ), 13 – ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) + МТ.

Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ, либо за 3–4 нед до назначения иФНО α . Во время контрольных визитов (через 1, 3, 12 и 24 мес после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования. Клиническую эффективность и безопасность оценивали у всех включенных в исследование. Уровни антител (АТ) к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли у 72 больных РА и 30 лиц контрольной группы в течение 12 мес наблюдения, в том числе у 25 пациентов с РА – в течение 24 мес наблюдения методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Бирмингем, Великобритания). Наряду с этим для каждого пациента определяли коэффициент постиммунизационного ответа, вычисляемый как отношение содержания поствакцинальных АТ во время II, III, IV, V визитов к исходному уровню.

Результаты и обсуждение. В течение периода наблюдения клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА и в группе контроля отмечено более чем двукратное значимое повышение содержания АТ через 3 мес после вакцинации. Несмотря на снижение их концентрации к 12-му месяцу, она оставалась на должном уровне и значимо повышалась к 24-му месяцу наблюдения. Переносимость вакцинации была хорошей. Во всех случаях отмечено благоприятное течение поствакцинального периода. У 72 (65%) каких-либо неблагоприятных реакций на вакцину не наблюдалось, у 38 (35%) отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции, субфебрилитет. Эпизодов обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечено.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о достаточной иммуногенности и хорошей переносимости 23-валентной пневмококковой вакцины у больных РА на протяжении двух лет наблюдения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; аутоиммунные заболевания; пневмония; бронхит; пневмококковая вакцина; вакцинация; коморбидные инфекции; коморбидность; иммуногенность; эффективность; переносимость.

Для ссылки: Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):674–680.

IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF 23-VALENT POLYSACCHARIDE PNEUMOCOCCAL VACCINE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF A TWO-YEAR FOLLOW-UP STUDY

Naumtseva M.S., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Tarasova G.M., Novikov A.A.,
Karateev D.E., Luchikhina E.L., Cherkasova M.V., Muravyev Yu.V.

Objective: to investigate the immunogenicity, safety, and clinical efficacy of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis (RA) during a two-year follow-up study.

Subjects and methods. The prospective open-label comparative study enrolled 110 people, of them there were 81 (73.6%) women and 29 (26.4%) men at the age of 23 to 76 years, including 79 patients with RA, as well as 31 subjects without systemic inflammatory rheumatic diseases (RD) (a control group). The group of RA patients exhibited a predominance of middle-aged women who had > 3 years' disease duration and a moderate inflammatory activity (the mean value of DAS28, 4.32). 52 patients received methotrexate (MTX), 14 had Leflunomide (LEF), and 13 were treated with tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors + MTX.

The 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine Pnevmo-23 (Sanofi Pasteur, France) was administered in a single dose of 0.5 ml subcutaneously during continuous MTX or LEF therapy for the underlying disease or 3–4 weeks before the use of TNF- α inhibitors. Clinical examinations of the patient and conventional clinical and laboratory studies were performed during control visits (1, 3, 12, and 24 months after vaccination). Clinical effectiveness and

safety were evaluated in all the patients included in the study. The serum levels of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies (Ab) were measured in 72 patients with RA and in 30 individuals in the control group during a 12-month follow-up study, including in 25 patients with RA for a 24-month follow-up study by enzyme immunoassay using commercial VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay kits (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, United Kingdom). Along with this, the post-immunization response coefficient was calculated for each patient as the ratio of postvaccination Ab levels during Visits 2, 3, 4, and 5 to the baseline Ab level.

Results and discussion. No clinical and radiological symptoms of pneumonia were recorded in any case during the follow-up period. The patients with RA and the control group showed a more than double significant increase of anti-pneumococcal Ab level during 3 months following vaccination. Despite the decrease in their concentration by month 12, the latter remained at the appropriate level and significantly increased at 24-month follow-up. Vaccination was well tolerated. A favorable course of the postvaccinal period was noted in all cases. There were no adverse reactions to vaccination in 72 (65%) patients; 38 (35%) patients were noted to have pain, skin swelling and hyperemia up to 2 cm in diameter at the site of injection, as well as low-grade fever. There were no episodes of a RD exacerbation or any new autoimmune disorders during the follow-up period.

Conclusion. The findings were suggestive of the sufficient immunogenicity and good tolerability of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with RD during the two-year follow-up period.

Key words: rheumatoid arthritis; autoimmune diseases; pneumonia; bronchitis; pneumococcal vaccine; vaccination; comorbid infections; comorbidity; immunogenicity; efficacy; tolerability.

For reference: Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):674–680 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-674-680>

В современной ревматологии коморбидные инфекции оказывают значимое влияние на течение и прогноз системных заболеваний соединительной ткани. Среди инфекционных осложнений у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) первое место по частоте (22–67%) занимают пневмонии. При ревматоидном артрите (РА) пневмонии также являются лидирующими в структуре инфекционных заболеваний, их частота составляет 54% [1]. Пневмония – одна из основных инфекций, приводящих к госпитализации пациентов с РА (841,5 на 100 тыс. пациенто-лет) [2]. У больных РЗ летальность от пневмонии в целом составляет 11–22%, при РА – 8–22% [3]. Основным возбудителем данного заболевания является *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) [4].

В настоящее время значимость проблемы пневмоний, равно как и других инфекций, у больных РЗ особенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). О важности рассматриваемого вопроса свидетельствуют и опубликованные в течение последних четырех лет рекомендации по применению различных вакцин при РЗ, изданные рядом научных международных (включая Европейскую антиревматическую лигу – EULAR) и национальных (в том числе Американской коллегией ревматологов – ACR) организаций [5–9]. В этих документах вакцинация от пневмококковой инфекции настоятельно рекомендуется всем пациентам с РЗ из-за высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. Также подчеркивается необходимость создания регистров вакцинированных больных с акцентом на эффективность и безопасность вакцинации.

Цель исследования – изучение иммуногенности, безопасности и клинической эффективности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА в течение 2 лет наблюдения.

Материал и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование включено 110 человек в возрасте от 23 до 76 лет, из них женщин – 81 (73,6%), мужчин – 29 (26,4%), включая 79 больных РА, а также 31 испытуемого без систем-

ных воспалительных РЗ (контрольная группа – КГ). Пациенты с РА, наблюдавшиеся в рамках настоящей работы, также были включены в исследование РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артритe; REMARCA) [10, 11]. Во всех случаях диагноз РА был достоверным в соответствии с существующими критериями EULAR/ACR 2010 г. [12]. Дополнительным критерием включения являлось наличие в анамнезе двух и более случаев острых инфекций нижних дыхательных путей. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У всех участников исследования было получено информированное согласие. Критериями исключения являлись непереносимость компонентов вакцины в анамнезе, симптоматика выраженной печеночной и/или почечной недостаточности, факт вакцинации от пневмококковой инфекции в течение трехлетнего периода до момента включения в исследование, наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей, а также беременность и кормление грудью. В группе больных РА преобладали женщины среднего возраста с длительностью заболевания свыше 3 лет и умеренной воспалительной активностью (среднее значение DAS28 – 4,32). Терапию метотрексатом (МТ) получали 52 пациента, лефлуномидом (ЛЕФ) – 14, ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНОα)+МТ – 13 (табл. 1).

Средняя доза МТ в группе пациентов с РА составила 17,00±0,63 мг/нед (M±σ), доза ЛЕФ – 20 мг/сут. Среди пациентов с РА, находящихся на комбинированной терапии иФНОα + МТ, инфликсимаб получал один (200 мг один раз в 8 нед), цертолизумаба пэгол – два (200 мг 1 раз в 2 нед), адалимумаб – девять (40 мг 1 раз в 2 нед), этанерцепт – один больной (50 мг 1 раз в 2 нед). Средняя доза МТ в данной группе пациентов составила 21,10±0,99 мг/нед. Доза глюкокортикоидов (ГК) в пересчете на преднизолон в целом составила 9,01±0,37 мг/сут, в группе пациентов, получавших монотерапию МТ, – 8,00±0,44 мг/сут, в группе ЛЕФ – 10,80±1,01 мг/сут.

Наблюдались ≥12 мес 72 больных РА и 30 лиц КГ, 24 мес – 25 пациентов с РА. В группу со сроком наблюдения 24 мес вошли больные в возрасте от 23 до 68 лет, в том числе 19 (76%) женщин и 6 (24%) мужчин. МТ

Таблица 1 Характеристика больных РА

Параметры	В целом (n=79)	Группы лечения		
		MT (n=52)	ЛЕФ (n=14)	иФНОα+MT (n=13)
Пол, n (%):				
женщины	58 (73)	35 (67)	12 (85)	11 (85)
мужчины	21 (27)	17 (33)	2 (15)	2 (15)
Возраст, годы, M±σ	51,07±1,51	50,00±1,72	55,28±4,46	49,53±3,79
Длительность заболевания, мес, M±σ	80,89±9,99	78,23±12,97	106,50±23,84	63,92±2,00
РФ+, n (%)	66 (83)	43 (83)	14 (100)	9 (69)
DAS28 исходно, баллы, M±σ	4,32±0,13	4,26±0,16	4,5±0,29	4,34±0,28

в средней дозе 19,80±1,20 мг/нед получали 15 пациентов, ЛЕФ 20 мг/сут – 7, иФНОα+MT – трое. Средняя доза MT в группе пациентов с РА, получающих комбинированную терапию, составила 23,70±0,90 мг/нед, все больные получали адалимумаб по 40 мг 1 раз в 2 нед. Трём пациентам, принимавшим ЛЕФ, по завершении 12 мес наблюдения был назначен ритуксимаб (1000 мг внутривенно капельно).

Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания MT или ЛЕФ либо за 3–4 нед до назначения иФНОα. 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 и 24 мес после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые лабораторные исследования (общий, биохимический анализ крови, определение уровней С-реактивного белка, ревматоидного фактора). При подозрении на развитие пневмонии 20 пациентам с РА выполнялась рентгенография органов грудной клетки.

Клиническую эффективность и безопасность оценивали у всех лиц, включенных в исследование. Уровни антител к капсульному полисахариду пневмококка (АТ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Бирмингем, Великобритания). В настоящее время общепринятые значения содержания АТ, необходимые для защиты от инфекций нижних дыхательных путей, в литературе отсутствуют. В связи с этим иммунный ответ на вакцину расценивали как достаточный, если уровни АТ как минимум в два раза превышали исходные на протяжении периода наблюдения. Наряду с этим для каждого пациента определяли коэффициент постиммунизационного ответа (КПО), вычисляемый как отношение содержания поствакцинальных АТ во время II, III, IV и V визитов к исходному.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США) с использо-

ванием параметрических и непараметрических методов оценки результатов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона). При оценке факторов риска неудовлетворительного ответа на вакцинацию выполняли подсчет отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты

За время наблюдения клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. При проведении опроса пациентов большинство (96%) из них отмечали отсутствие либо более легкое течение острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей в течение этого периода.

Динамика концентрации АТ в течение 12 мес наблюдения представлена в табл. 2.

Как следует из табл. 2, у больных РА концентрация АТ, по сравнению с исходными показателями, значительно повышалась ко II визиту, достигала максимума во время III визита и несколько снижалась к 12-му месяцу наблюдения (IV визит). В КГ прослеживалась аналогичная закономерность. В целом при РА уровни иммунного ответа были сопоставимы с таковыми КГ, а также значительно превышали исходные более чем в 2,5 раза (табл. 3).

Мы не наблюдали существенных различий динамики содержания АТ у больных, получающих различную противовоспалительную терапию (табл. 4).

Как следует из табл. 5, концентрация АТ значительно повышалась ко II и III визитам, а затем несколько снижалась к 12-му месяцу наблюдения (IV визит) вне зависимости от значения индекса DAS28. Выраженность иммунного ответа также не зависела от активности РА.

Доля больных РА и лиц из КГ, ответивших на лечение, у которых было выявлено повышение уровня АТ в два раза и более на каждом из этапов наблюдения, через год составила 61 и 70% соответственно. Число ответивших на терапию среди больных РА в сравнении с КГ от III к IV визиту несколько снизилось; тем не менее оно оставалось на вполне приемлемом уровне, превышающем 60%.

У 44 больных РА был получен позитивный иммунный ответ на вакцину (повышение концентрации АТ

Таблица 2 Концентрация АТ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]

Группы	I визит (исходно)	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)
Больные РА (n=72)	82,20 [46,00; 133,50]	245,71* [145,20; 317,71]	325,50* [265,00; 450,40]	250,62* [187,70; 316,90]
КГ (n=30)	100,50 [78,00; 127,50]	227,01 [135,50; 301,00]	355,44* [276,00; 684,00]	294,87* [202,70; 350,60]

Примечание. * – p<0,05 (по сравнению с исходными значениями).

Таблица 3 Значения КПО у больных РА и лиц КГ на протяжении периода наблюдения, М±σ

Группы	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)
Больные РА (n=72)	2,8±2,10	3,87±1,25	3,1±2,01 ^a
КГ (n=30)	2,15±0,25	3,49±2,27	2,2±1,78 ^a

Примечание. (I визит РА – II визит РА) p <0,001; (I визит РА – III визит РА) p=0,002; (I визит РА – IV визит РА) p <0,001; (I визит КГ – II визит КГ) p <0,001; (I визит КГ – III визит КГ) p <0,001; (I визит КГ – IV визит КГ) p=0,003; при сравнении групп: ^a – p>0,05.

в два раза и более), к 12-му месяцу наблюдения 28 пациентов не ответили на вакцинацию. В группе не ответивших на терапию преобладали пациенты старше 50 лет, получающие МТ, а также с низким уровнем АТ перед введением вакцины. С целью определения факторов риска недостаточного ответа на вакцину был проведен моновариантный анализ по 21 признаку (табл. 6). Значимыми факторами риска негативного ответа на вакцину оказались отрицательные результаты через 1 мес (ОШ = 5,467; 95% ДИ 1,307–22,856) и 3 мес (ОШ = 4,487; 95% ДИ 1,581–12,736).

Оценку безопасности вакцинации проводили у 110 испытуемых, включенных в исследование. Во всех случаях отмечено благоприятное течение поствакцинального периода. У 72 (65%) каких-либо неблагоприятных реакций (НР) на вакцину не наблюдалось, у 38 (35 %) отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, субфебрилитет. Указанные НР по причине их типичности расценены как имеющие непосредственную связь с вакцинацией и полностью регрессировали в течение суток без дополнительных мер. Данные НР не имели определенных ассоциаций с проводимой терапией и не требовали изменения схем лечения РА. При сравнении переносимости вакцинации у пациентов с РА и лиц из КГ значимых различий не обнаружено (табл. 7).

Индекс DAS28 у больных РА (рис. 1) в течение первого года после вакцинации достоверно снизился с 4,32 до 3,31 (p < 0,001).

Несмотря на снижение содержания АТ к IV визиту, их концентрация оставалась на должном уровне у паци-

ентов, наблюдавшихся в течение 2 лет, и значительно повышалась к 24-му месяцу (табл. 8). При анализе динамики КПО наблюдалась аналогичная закономерность (рис. 2).

За 2 года индекс DAS28 значительно снизился с 3,9 (I визит) до 2,9 (V визит); p<0,001 (рис. 3). На протяжении второго года наблюдения НР, связанных с вакцинацией, не наблюдали.

Обсуждение

Несмотря на наличие методических рекомендаций, подготовленных экспертами EULAR, ACR и других медицинских сообществ, у ряда врачей по-прежнему сохраняется предубеждение относительно эффективности и (что не менее важно) безопасности вакцинации у ревматологических больных.

По нашим данным, у больных РА в целом имела место выраженная положительная реакция на изучаемую вакцину. Несмотря на то что уровень АТ у них был несколько ниже, чем в контроле, эти различия не достигали статистической достоверности. Следовательно, наличие РА как такового не влечет за собой значимое снижение иммунного ответа на 23-валентную полисахаридную пневмококковую вакцину по сравнению с КГ.

Применение МТ, ЛЕФ и комбинированной терапии (иФНОα + МТ) значительно не влияло на постиммунизационный ответ. Доля ответивших на введение вакцины к концу первого года наблюдения среди больных РА составила 61%, что рассматривается как вполне приемлемый показатель, который практически совпадает с данными других авторов [13].

Таблица 4 Концентрация АТ (мг/л) в зависимости от проводимой терапии на протяжении периода наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Группы	I визит (исходно)	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)
МТ (n=52)	89,25 [48,80; 133,50]	222,60 [131,17; 286,48]	318,00 [222,70; 468,00]	243,00 [166,40; 287,68]
ЛЕФ (n=10)	45,70 [28,54; 68,50]	245,71 [186,19; 268,06]	312,50 [289,00; 325,50]	201,50 [187,70; 223,10]
иФНОα + МТ (n=10)	118,00 [47,80; 172,50]	322,82 [159,51; 355,51]	446,00 [356,47; 513,70]	384,00 [316,90; 410,00]

Примечание. МТ: (I и II визиты) p<0,001; (I и III визиты) p<0,001; (I и IV визиты) p=0,017; ЛЕФ: (I и II визиты) p=0,017; (I и III визит) p=0,028; (I и IV визиты) p=0,043; иФНОα + МТ: (I и II визиты) p=0,01; (I и III визиты) p=0,01; (I и IV визиты) p=0,015.

Таблица 5 Концентрация АТ (мг/л) у пациентов с РА с различной степенью активности на момент включения в исследование, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Исходная активность РА	I визит (исходно)	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)
Низкая (n=11)	108,15 [88,50; 133,50]	199,01 [109,76; 333,75]	354,00 [300,00; 519,00]	483,50 [351,00; 616,00]
Умеренная (n=42)	72,36 [45,70; 117,40]	232,10 [147,27; 290,80]	318,00 [149,20; 450,40]	220,0 [160,00; 267,50]
Высокая (n=19)	68,50 [47,80; 133,50]	267,79 [158,60; 358,30]	325,50 [284,76; 432,00]	332,29 [230,90; 384,00]

Примечание. 2,6< DAS28 <3,2: (I и II визиты) p=0,017; (I и III визиты) p=0,017; (I и IV визиты) p=0,012; 3,2< DAS28 <5,1: (I и II визиты) p<0,001; (I и III визиты) p<0,001; (I и IV визиты) p<0,001; DAS28 >5,1: (I и II визиты) p=0,04; (I и III визиты) p=0,004; (I и IV визиты) p=0,003.

В результате проведенного моновариантного анализа, включавшего 21 признак, в качестве значимых предикторов негативного ответа на вакцину через год после начала наблюдения фигурировали отрицательные результаты на промежуточных этапах контроля, а именно – во время II и III визитов. По другим показателям, включавшим возраст, пол, давность заболевания, проводимое лечение (в том числе дозы и длитель-

Таблица 6 Предикторы негативного поствакцинального ответа

Параметры	ОШ	95% ДИ
Возрастные категории:		
до 30 лет	1,051	0,164–6,723
30–50 лет	0,529	0,185–1,511
старше 50 лет	1,759	0,653–4,737
старше 65 лет	1,056	0,270–4,131
Терапия:		
ЛЕФ	0,334	0,443–6,492
МТ	1,258	0,430–3,678
иФНО α + МТ	0,346	0,068–1,766
Лечение ГК	0,795	0,272–2,324
Длительность заболевания:		
<1 года	2,272	0,694–10,711
<3 лет	0,650	0,214–0,975
<5 лет	1,149	0,214–1,975
>5 лет	1,149	0,326–4,052
Факт негативного ответа:		
при II визите	5,467	1,307–22,856
при III визите	4,487	1,581–12,736

Таблица 7 Переносимость вакцинации, n (%)

Переносимость	РА (n=79)	КГ (n=31)
НР не возникали	53 (67)	19 (61)
Боль, припухлость в месте введения вакцины, субфебрилитет	26 (33)	12 (39)

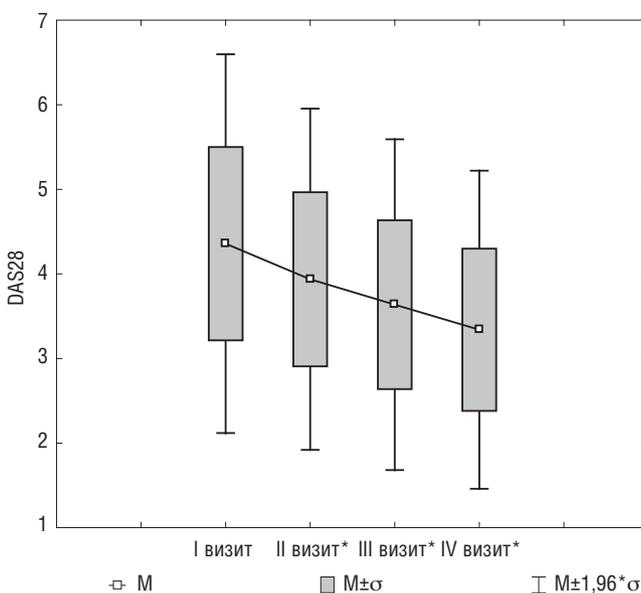


Рис. 1. Динамика индекса DAS28 у больных РА на протяжении первого года наблюдения (n=72). * – $p < 0,001$ (по сравнению с исходным визитом). σ – стандартное отклонение

ность применения тех или иных препаратов), исходные средние титры пневмококковых антител и т. д., статистически значимых различий не выявлено. На наш взгляд, эти результаты имеют большое практическое значение, поскольку с высокой долей вероятности позволяют прогнозировать стойкость ответа на вакцину уже на ранних (1–3 мес) сроках после вакцинации. Из этого вытекает необходимость определения у каждого больного — кандидата на вакцинацию уровня АТ в сыворотке крови исходно, а также в ранние сроки после вакцинации.

Отсутствие значимых ассоциаций негативного поствакцинального ответа с различными клинико-демографическими показателями у больных РА позволяет вести речь о снятии ряда препятствий, касающихся как самого заболевания, так и его лечения, для иммунизации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной, за исключением документально подтвержденной непереносимости компонентов последней.

Несомненно важным представляется вопрос о продолжительности поствакцинального эффекта, особенно с учетом того, что большинство исследований, посвященных оценке иммуногенности различных вакцин при РЗ, являются краткосрочными (1–3 мес). По нашим данным, на протяжении двухлетнего наблюдения титры поствакцинальных АТ продолжали оставаться на должном уровне, что подтверждается динамикой КПО. С другой стороны, в исследовании шведских авторов через 1,5 года после иммунизации 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной протективные уровни антител сохранялись, в зависимости от проводимой терапии, лишь у 20–40% больных. Авторы предлагают установить более ранние сроки пневмококковой ревакцинации у больных РА по сравнению с общей популяцией (в последнем случае — 5 лет) [14].

Отметим, что вопрос о необходимости ревакцинации против пневмококковой инфекции остается предметом дискуссий. Одни исследователи считают, что повторное введение вакцины не оказывает бустерного эффекта, так как пневмококковые полисахаридные капсульные антигены вызывают иммунный ответ по Т-независимому механизму. Другие полагают, что в дополнительном введении вакцины нуждаются все, за исключением здоровых молодых людей [15]. Третьи утверждают, что ревакцинация должна проводиться пациентам с определенными медицинскими состояниями, связанными с повышенным риском тяжелой пневмококковой инфекции (который отмечается и при РЗ), и пациентам старше 65 лет. Достижение консенсуса по этому вопросу представляется чрезвычайно важным, учитывая возможное снижение иммунного ответа к некоторым серотипам полисахаридной вакцины у ранее привитых.

На основании более чем 30-летнего клинического опыта применения у различных контингентов пневмококковые вакцины расцениваются как безопасные. С этим полностью согласуются данные нашего исследования, в котором частота НР составила 35%. Эти реакции рассматривались как типичные поствакцинальные и претерпели полное обратное развитие в течение суток без дополнительных мероприятий. Определенной связи данных реакций с проводимой терапией не отмечено. Каких-либо значимых изменений лабораторных пара-

Таблица 8 Динамика содержания АТ у пациентов с РА на протяжении двухлетнего периода наблюдения, мг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили] (n=25)

РА (n=25)	I визит (исходно)	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)	V визит (24 мес)
Содержание АТ	63,92 [42,80; 109,5]	250,73* [163,37; 297,58]	306,82* [222,70; 519,00]	240,79* [187,70; 351,00]	298,70* [175,99; 420,81]

Примечание.* – $p < 0,01$ (по сравнению с исходным визитом).

метров функции костного мозга, печени и почек не наблюдалось.

В нашей работе у больных РА индекс активности болезни DAS28 претерпел значимое снижение, т. е. имела место четкая позитивная динамика со стороны основного РЗ, которая отмечалась при всех вариантах лечения. Таким образом, мы не наблюдали какого-либо негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания. Это полностью совпадает с одним из тезисов авторов швейцарских рекомендаций [5] – вакцинация не является триггером ни аутоиммунных воспалительных заболеваний, ни их обострений.

Прямое положительное влияние 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины на активность РА маловероятно. По всей видимости, отсутствие пневмококковых инфекций позволяет не прерывать проводимую терапию иммуносупрессивными препаратами, а, напротив, способствует ее осуществлению в постоянном режиме.

Основываясь на теоретических рисках обострения болезни после иммунизации у нестабильных больных с аутоиммунными воспалительными РЗ, эксперты EULAR рекомендуют проводить вакцинацию во время неактивной фазы заболевания [9]. Однако преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе нашего исследования, а также продемонстрированная значимая положительная динамика индекса DAS28 на протяжении двух лет наблюдения позволяют вести речь о безопасности вакцинации, выполненной не только в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), но и на фоне активного воспалительного процесса. Следовательно, на два из поставленных экспертами EULAR ключевых вопросов («Влияет ли активность болезни на эффективность вакцинации у больных РЗ?» и «Влечет ли активность болезни значимые отрицательные последствия вакцинации у больных РЗ?») мы вправе дать отрицательные ответы применительно к нашей работе.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА. Несомненно, что в целях определения временных интервалов для ревакцинации, более детальной оценки эффективности и безопасности данной вакцины в зависимости от времени иммунизации, вида лечения РЗ, а также на отдаленных сроках наблюдения необходимы дальнейшие клинические исследования. Более того, предстоит большая работа по внедрению рекомендаций по вакцинации среди больных воспалительными РЗ. Учитывая низкий охват вакцинацией больных РЗ, а также известную осторожность (вплоть до негативизма) в данном вопросе среди ряда врачей, эта деятельность должна осуществляться с определенной методичностью, иначе она не будет удачной.

Для того чтобы наши больные убедились в необходимости вакцинации, они должны получать полную проверенную однозначную информацию об инфекции, против которой проводится прививка, и о самой вакцине (чему могут способствовать и результаты нашего исследования). Влияние ревматолога будет еще более ус-

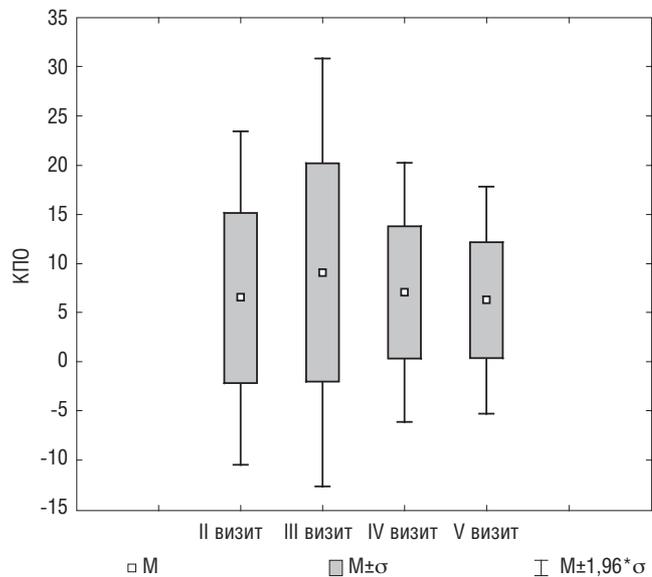


Рис. 2. Динамика КПО у больных РА на протяжении 24 мес наблюдения

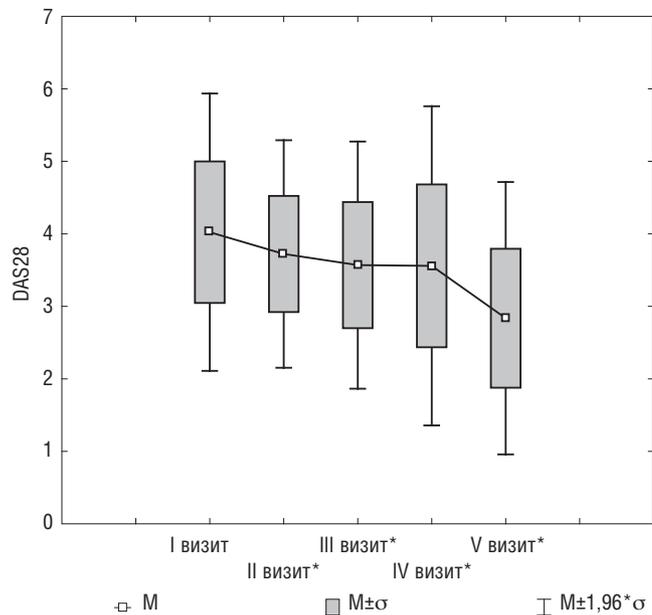


Рис. 3. Динамика индекса DAS28 у больных РА на протяжении двухлетнего наблюдения (n=25). * – $p < 0,01$ (по сравнению с исходным визитом)

пешным, если он знаком с последними данными научной литературы, осознает возможность риска и примет во внимание опасения пациента. «Наши больные видят своего ревматолога чаще, чем врачей первичного звена, что дает нам возможность информировать, обучить и побудить наших пациентов к вакцинации» [16]. Также немаловажной задачей ревматологов является информирование, обучение и консультирование своих коллег при решении вопросов, связанных с вакцинацией ревматологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287-93. doi: 10.1002/art.10524
- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(3):387-93.
- Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(4):273-6. doi: 10.1080/03009740600556258
- Чучалин АГ. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015;17(2):84-126 [Chuchalin AG. Clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya.* 2015;17(2):84-126 (In Russ.)].
- Bühler S, Eperon G, Ribl C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Weekly.* 2015;145:14159. doi: 10.4414/sm.w.2015.14159
- Ranjan P, Chakrawarty A, Kumari A, Kumar J. Immunization in patients with rheumatic diseases: A practical guide for general practitioners. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(5):OE01-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/14147.5972
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(5):625-39. doi: 10.1002/acr.21641
- Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51:117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51:117-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (remarca trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(6):607-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
- Elkayam O, Paran D, Caspi D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(2):147-53. doi: 10.1086/338043
- Kapetanovic MC, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drug. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R1. doi: 10.1186/ar4127
- Musher DM, Phan HM, Watson DA, Baughn RE. Antibody to capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* at the time of hospital admission for Pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis.* 2000;182(1):158-67. doi: 10.1086/315697
- Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, 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):106-11. doi: 10.1093/rheumatology/kei193

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.