

Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой

Тарасова Г.М., Белов Б.С., Буханова Д.В., Черкасова М.В.,
Соловьев С.К., Асеева Е.А., Решетняк Т.М., Попкова Т.В.

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

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

Контакты: Галина Михайловна Тарасова;
verizubgm@gmail.com

Contact: Galina Tarasova;
verizubgm@gmail.com

Поступила 18.04.18

Цель исследования — изучить безопасность и иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. В исследование включено 30 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, из них 27 женщин и 3 мужчин в возрасте от 19 до 62 лет. Длительность заболевания составляла от 9 мес до 20 лет. На момент включения в исследование у 2 была высокая, у 3 — средняя, у 20 — низкая активность заболевания, у 5 — ремиссия. В течение года перед вакцинацией пневмония была выявлена у 5 (16,7%) из 30 пациентов, в целом имело место 18 эпизодов различных респираторных и ЛОР-инфекций. Больные обследовались: исходно, через 1, 3 и 12 мес после вакцинации. Во время визитов проводили стандартные клинические и лабораторные исследования, выполнялся развернутый иммунологический анализ крови. Уровни IgG-антител к капсульному полисахариду пневмококка определяли во время каждого визита. Глюкокортикоиды (ГК) в дозе 5–30 мг/сут получали 29 пациентов, гидроксихлорохин (ГХ) — 24, цитостатики (ЦС) — 14, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — 10 [ритуксимаб (РТМ) — 5, белимуаб (БЛМ) — 5]. ППВ-23 (Пневмо 23, Aventis) 1 дозу (0,5 мл) вводили подкожно в верхненаружную часть плеча. Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся терапии ГК/ЦС и БЛМ, а также не менее чем за 1 мес до первого (очередного) введения и/или через 4,5–5 мес от момента последней инфузии РТМ.

Результаты и обсуждение. У 60% пациентов отмечались стандартные местные вакцинальные реакции легкой и средней степени выраженности, у 1 (3,3%) — местная гиперергическая реакция, купированная в течение 7 дней на фоне применения антигистаминных препаратов и ГК местно. За время наблюдения не зарегистрировано обострения СКВ, достоверно связанного с проведенной вакцинацией. Ни в одном случае не было выявлено новых аутоиммунных феноменов. Через год после вакцинации у 19 (63,3%) пациентов сохранялось значимое повышение (в 2 раза и более) уровня антипневмококковых антител («ответившие» на терапию), 36,7% пациентов явились «не ответившими». Среди пациентов, получавших ГИБП, «не ответивших» было значимо больше, чем без ГИБП: 7 (70%) и 4 (20%) соответственно ($p=0,01$). При лечении РТМ и БЛМ число «не ответивших» значимо не различалось: 4 и 3 соответственно. Иммуногенность ППВ-23 не зависела от степени активности СКВ: вакцинальный ответ отсутствовал у 1 из 5 пациентов с высокой ($n=2$) и средней ($n=3$) активностью СКВ, а также у 10 из 25 пациентов с низкой активностью и ремиссией. Развития каких-либо значимых неблагоприятных реакций при вакцинации больных с высокой и средней активностью СКВ не отмечено. В целом клиническая эффективность вакцинации составила 93,3%.

Заключение. Таким образом, ППВ-23 отличается хорошей переносимостью и достаточной иммуногенностью у больных СКВ. Для более полной оценки клинической эффективности, переносимости и иммуногенности ППВ-23 необходимы дальнейшие исследования на больших выборках больных с длительными сроками наблюдения.

Ключевые слова: системная красная волчанка; пневмония; вакцинация; 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина; иммуносупрессивная терапия; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Тарасова ГМ, Белов БС, Буханова ДВ и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):433–438.

INVESTIGATION OF IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF 23-VALENT POLYSACCHARIDE PNEUMOCOCCAL VACCINE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Tarasova G.M., Belov B.S., Bukhanova D.V., Cherkasova M.V.,
Solovyev S.K., Aseeva E.A., Reshetnyak T.M., Popkova T.V.

Objective: to investigate the safety and immunogenicity of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV-23) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Subjects and methods. The investigation enrolled 30 patients with a reliable diagnosis of SLE; of them there were 27 women and 3 men at the age of 19 to 62 years. The disease duration ranged from 9 months to 20 years. At the time of inclusion in the investigation, the disease activity was high in 2 patients, moderate in 3, and low in 20; five patients were in remission. During a year before vaccination, pneumonia was detected in 5 (16.7%) of the 30 patients; there were a total of 18 episodes of various respiratory and ENT infections. The patients were examined at baseline and at 1, 3 and 12 months after vaccination. Standard clinical and laboratory studies and a detailed blood immunological analysis were carried out at visits. The levels of IgG antibodies to capsular polysaccharide pneumococcus were determined during each visit. Twenty-nine patients received glucocorticoids (GCs) at a dose of 5–30 mg/day; 24 – hydroxychloroquine; 14 – cytostatics (CS); 10 – biological agents (BAs) (5 – rituximab, 5 – belimumab). A single dose of 0.5 ml of PPV-23 (Pneumo 23, Aventis) was subcutaneously injected into the upper outer arm. Vaccination was done during the ongoing therapy with GC/CS and belimumab, as well as at least 1 month before the first (next) administration and/or 4.5–5 months after the last rituximab infusion.

Results and discussion. 60% of patients were observed to have mild and moderate standard local vaccine reactions; 1 (3.3%) patient had a local hyperergic reaction eliminated within 7 days of the local application of antihistamines and GCs. During the follow-up, there was no SLE exacerbation significantly associated with the vaccination performed. No new autoimmune phenomena were found in any of the cases. A year after vaccination, a significant (2-fold or more) increase in anti-pneumococcal antibody levels remained in 19 (63.3%) patients (respondents); 36.7% of patients were non-respondents. Among the patients who received a BA, the non-responders were significantly more than among those who did not take the drug (7 (70%) and 4 (20%), respectively) ($p = 0.01$). When treated with rituximab and belimumab, the number of non-respondents was comparable (4 and 3, respectively). The immunogenicity of PPV-23 was independent of the degree of SLE activity: the vaccine response was absent in 1 out of the 5 patients with high ($n = 2$) and medium ($n = 3$) SLE activities, as well as in 10 out of the 25 patients with low disease activity and remission. There was no development of considerable adverse reactions after vaccination in patients with high and medium SLE activity. The overall clinical efficiency of vaccination was 93.3%.

Conclusion. Thus, PPV-23 shows a good tolerability and a sufficient immunogenicity in patients with SLE. There is a need for further investigations conducted in large samples of patients during long-term follow-ups in order to more fully evaluate the clinical efficacy, tolerability, and immunogenicity of PPV-23.

Keywords: systemic lupus erythematosus; pneumonia; vaccination; 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine; immunosuppressive therapy; biological agents.

For reference: Tarasova GM, Belov BS, Bukhanova DV, et al. Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):433-438 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-433-438

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) были и остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности трудоспособного населения. При системных заболеваниях соединительной ткани пневмония занимают первое место (22–67%) среди инфекционных осложнений. Так, частота пневмоний у больных системной красной волчанкой (СКВ) составляет, по разным данным, от 6 до 23% [1]. К основным факторам риска развития пневмоний при СКВ относят показатели, связанные с самим заболеванием, а также с терапией глюкокортикоидами (ГК), иммуносупрессантами и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [2, 3]. Смертность от пневмоний у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) составляет 11–22% [4, 5], при СКВ – 11–27% [1, 6–8].

Как указано в рекомендациях экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), иммунизация пневмококковыми вакцинами является важнейшим фактором профилактики тяжелых респираторных инфекций у больных РЗ и настоятельно рекомендуется этим пациентам, поскольку среди них риск летальных исходов от ИНДП достаточно высок [9–11]. Вакцинация при СКВ призвана обеспечить непрерывность иммуносупрессивной терапии, уменьшение риска тяжелых обострений и летального исхода, а также эффективна с фармакоэкономической позиций.

Цель настоящего исследования – изучить безопасность и иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных СКВ.

Материал и методы

В исследование включено 30 пациентов с диагнозом СКВ, из них 27 женщин и 3 мужчин, в возрасте от 19 до 62 лет. Длительность заболевания составила от 9 мес до 20 лет.

Все больные соответствовали диагностическим критериям СКВ Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. [12] и критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR 2012 г. [13]. На момент включения в исследование у 2 больных актив-

ность заболевания была высокая, у 3 – средняя, у 20 – низкая, у 5 зарегистрирована ремиссия.

В течение 3 лет до вакцинации у 11 (36,7%) из 30 больных была диагностирована пневмония, у 4 из них (13,3%) – повторная (от 2 до 4 эпизодов). В течение года перед вакцинацией пневмония была выявлена у 5 (16,7%) из 30 пациентов, в целом имело место 18 эпизодов различных респираторных и ЛОР-инфекций.

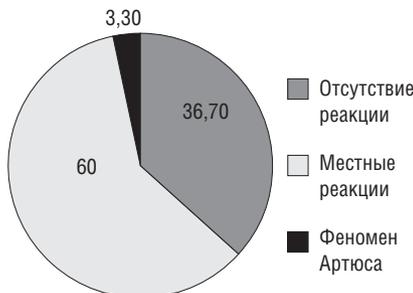
Больные обследовались до, через 1, 3 и 12 мес после вакцинации. Во время визитов проводили стандартные клинические и лабораторные исследования, включая развернутый иммунологический анализ крови: определение антинуклеарного фактора (АНФ) Her-2, содержания антител (АТ) к ДНК (анти-ДНК), С3-, С4-компонентов комплекса, криоглобулинов, ревматоидного фактора. Уровни IgG-АТ к капсульному полисахариду пневмококка определяли во время каждого визита у всех пациентов с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ PCP Ig2 (The Binding Site Ltd, Бирмингем, Великобритания).

В течение периода наблюдения ГК в дозе 5–30 мг/сут в пересчете на преднизолон получали 29 пациентов, гидроксихлорохин (ГХ) 200–400 мг/сут – 24, цитостатики (ЦС) – 14 (в том числе 7 – микофенолата мофетил 1–2 г/сут, трое – метотрексат 10–15 мг/нед, один – микофеноловую кислоту 1080 мг/сут, трое – азатиоприн 50–100 мг/сут), ГИБП – 10 [в том числе ритуксимаб (РТМ) – 5, белимуаб (БЛМ) – 5]. РТМ вводили в дозах 500–1000 мг на курс 1 раз в 6–12 мес, БЛМ – от 400 до 720 мг 1 раз в 1 мес. Три пациентки из 9, получавшие комбинированную терапию (ГК+ГХ+ЦС) закончили курс лечения РТМ до вакцинации (за 9, 11 и 24 мес соответственно).

ППВ-23 (Пневмо 23, Aventis) в количестве одной дозы (0,5 мл) вводили подкожно в верхненаружную часть плеча. Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся терапии ГК/ЦС и БЛМ, а также не менее чем за 1 мес до первого (очередного) введения и/или через 4,5–5 мес от момента последней инфузии РТМ.

Результаты

Данные по переносимости вакцинации представлены на рисунке.



Вакцинальные реакции на введение ППВ-23 (n=30), %

У 11 (36,7%) пациентов переносимость вакцинации была хорошей. У 18 (60%) – отмечались местные вакцинальные реакции легкой и средней степени выраженности, длительностью от 2 до 3 дней (в трех случаях остаточные боли в руке сохранялись до 7 дней), не требовавшие дополнительных назначений. У одной пациентки (3,3%) развилась местная гиперергическая реакция по типу феномена Артюса: гиперемия и уплотнение в месте инъекции диаметром до 10 см, отек мягких тканей, боль в руке, субфебрильная температура. Симптомы полностью купировались в течение 7 дней на фоне применения антигистаминных препаратов и ГК местно.

В течение года наблюдения у 6 (20%) пациентов отмечалось увеличение индекса активности SLEDAI на 1–6 баллов (у 5 – на фоне снижения дозы ГК, у одного – на фоне сохраняющихся высоких иммунологических показателей). За время наблюдения не зарегистрировано ни одного обострения СКВ, достоверно связанного с проведенной вакцинацией.

Значения индекса активности СКВ SLEDAI, а также сывороточных концентраций анти-ДНК, С3- и С4- компонентов комплемента до вакцинации и через 1 год после нее значимо не различались. Выявлена тенденция к снижению уровня анти-ДНК и повышению концентрации С3- и С4-компонентов комплемента (табл. 1). При контрольных иммунологических исследованиях в течение года после вакцинации ни у одного пациента не наблюдалось новых аутоиммунных феноменов.

Данные об иммуногенности вакцины представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, через 1 и 3 мес после вакцинации у 25 (83%) и 26 (87%) больных соответственно отмечалось значимое (более чем в 2 раза по сравнению с исходным) повышение концентрации АТ к полисахаридам клеточной стенки пневмококка. Через год у 19 (63,3%) пациентов сохранялось значимое повышение содержания антипневмококковых АТ – «ответившие на терапию»; 11 (36,7%) больных расценены как «не ответившие» в связи с отсутствием у них значимого нарастания концентрации АТ.

Из 11 пациентов без адекватного вакцинального ответа четверо явились абсолютно «не ответившими» на терапию с отсутствием нарастания концентрации АТ во трех пробах. Все они получали ГИБП (РТМ – 3, БЛМ – 1). У 7 пациентов из 11 отмечалось нарастание уровня АТ на 2-м и/или 3-м визитах и снижение к 4-му визиту.

У 5 из 11 «не ответивших» (16,7% от общего числа больных) имела место повышенная выработка

специфических АТ, однако коэффициент вакцинального ответа составил <2, но >1.

У 6 пациентов (20% от общего числа больных) коэффициент ответа был <1 (т. е. уровень пневмококковых АТ через год после вакцинации был меньше, чем исходный).

Анализ вакцинального ответа в зависимости от проводимой терапии позволил выявить следующее.

Среди пациентов, получавших ГИБП (n=10), «не ответивших» было значимо больше, чем без ГИБП (n=20): 7 (70%) и 4 (20%) соответственно (p=0,01).

При лечении РТМ адекватный вакцинальный ответ наблюдали у одного из 5 пациентов, в этом случае вакцинация проведена через 8 мес от момента последнего введения препарата. У остальных 4 пациентов срок вакцинации составил 4,5–5 мес после последнего введения РТМ, при этом адекватный вакцинальный ответ отсутствовал. Следует отметить, что интервал между вакцинацией и следующим введением препарата у всех 5 больных составлял от 1,5 до 3,5 мес.

Из трех упомянутых пациенток, завершивших терапию РТМ до вакцинации, адекватный вакцинальный ответ наблюдали в двух случаях. Обе пациентки закончили терапию за 11 и 24 мес до вакцинации соответственно.

При лечении БЛМ адекватный вакцинальный ответ получен у двух из 5 пациентов. В группе «не ответивших» оказались пациенты, у которых вакцинация была выполнена в сроки от 20 дней до 1 года от момента последнего введения препарата. В группе «ответивших» указанный интервал составлял 4 мес. Очередное введение препарата у «ответивших» было более поздним (4 и 5 мес), чем у «не ответивших» (от 10 дней до 2 мес).

При этом не было значимых различий между группами больных, получавших терапию по схемам ГИБП+ГК и ГИБП+ГК+ЦС. При прочих терапевтических схемах (ГК+/-ГХ; ГК+ЦС+/-ГХ) значимого снижения вакцинального ответа не наблюдали.

Восемь пациентов получали ГК в дозе >10 мг/сут (13,75–30 мг) в сочетании с ЦС (n=4) и/или ГХ (n=5), ГИБП (1 – РТМ, 1 – БЛМ). Адекватный вакцинальный от-

Таблица 1 Динамика показателей иммунологической активности и индекса активности SLEDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили], до и после вакцинации (через 12 мес), n=30

Сроки наблюдения	Анти-ДНК <20 Ме/мл	С3 0,9-1,8 г/л	С4 0,1-0,4 г/л	SLEDAI
1-й визит (исходно)	21,3 [4,7; 48,4]	0,86 [0,81; 1,07]	0,16 [0,13; 0,19]	2 [2; 4]
2-й визит (1 мес)	25,0 [4,7; 48,4]	1,1 [0,9; 1,2]	0,17 [0,13; 0,19]	2 [0; 4]
3-й визит (3 мес)	20,9 [8,2; 34,5]	0,91 [0,8; 1,0]	0,17 [0,14; 0,2]	2 [2; 4]
4-й визит (12 мес)	18,7 [8,7; 68,7]	0,93 [0,86; 1,05]	0,18 [0,12; 0,19]	2 [0; 4]
p	0,8	0,3	0,8	

Таблица 2 Концентрация пневмококковых АТ больных СКВ в течение 1 года наблюдения, n=30

Визит	1-й визит (исходно) n=30	2-й визит (1 мес) n=30	3-й визит (3 мес) n=30	4-й визит (12 мес) n=30
Концентрация АТ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	97,2 ^a [55,3; 118,4]	407,8 ^b [195,5; 476,7]	311,4 ^c [181,5; 423,8]	244,8 ^d [109,6; 389,4]
«Ответившие», n (%)		25 (83)	26 (87)	19 (63,3)

Примечание. p^{a-b}=0,000002; p^{b-c}=0,00009; p^{c-d}=0,0002.

вет отсутствовал только у одной пациентки, получавшей следующую схему: ГК 15 мг/сут + азатиоприн + БЛМ.

Из 5 пациентов с высокой ($n=2$) и средней ($n=3$) активностью СКВ вакцинальный ответ отсутствовал у одного. Среди 25 пациентов с низкой активностью и ремиссией «не ответившими» были 10 (40%) человек ($p>0,05$).

В течение года после вакцинации у 2 (6,7%) из 30 пациентов развилась пневмония нетяжелого течения, симптомами которой купировались после 7- и 5-дневного курса пероральной антибиотикотерапии в амбулаторных условиях. У обеих пациенток отмечались пневмонии в анамнезе. У одной больной, получавшей ГК, микофенолата мофетил и РТМ, имело место интерстициальное поражение легких в рамках СКВ, а также рецидивирующие бронхиты и синуситы. Вакцинальный ответ у данной пациентки отсутствовал. Вторая больная также имела две пневмонии в анамнезе и получала ГК в небольших дозах в сочетании с ГХ. После вакцинации регистрировалось 4–5-кратное повышение титра пневмококковых АТ. Трудовая деятельность обеих (детский сад и больница) была связана с повышенным риском инфицирования респираторными патогенами. В целом клиническая эффективность вакцинации подтверждена положительной динамикой в виде уменьшения числа пневмоний, эпизодов острого и обострения хронического бронхита, синуситов, а также более легкого течения пневмонии (по сравнению с предыдущими) в обоих зарегистрированных случаях.

Обсуждение

Вакцинация является основным методом профилактики тяжелых, в первую очередь – респираторных, инфекций у иммунокомпрометированных лиц. При этом вопрос безопасности вакцинации у больных РЗ, в первую очередь в плане возможного обострения аутоиммунного заболевания, до настоящего времени возникает у многих ревматологов. Отсутствие рекомендаций со стороны лечащих врачей, а также низкая информированность самих больных о возможности и необходимости иммунизации являются причиной низкого охвата вакцинацией пациентов с РЗ [14–18].

Имеются многочисленные данные, свидетельствующие об отсутствии значимого негативного влияния вакцинации на течение основного РЗ. При иммунизации ППВ-23 больных СКВ большинство исследователей отмечают отсутствие серьезных неблагоприятных реакций, а также значимых изменений активности СКВ по шкале SLEDAI [19, 20]. Следовательно, вакцинация ППВ-23 не является триггером ни аутоиммунных воспалительных заболеваний, ни их обострений [21].

В нашем исследовании также не было зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ, достоверно связанного с проведенной вакцинацией. Индекс активности СКВ SLEDAI, а также основные иммунологические показатели на протяжении годичного периода наблюдения значимо не менялись. Появление новых обусловленных вакцинацией иммунологических феноменов не зарегистрировано.

За более чем 30-летний период применения пневмококковых вакцин серьезные неблагоприятные реакции, в частности анафилактические, регистрировались крайне редко. По данным многих рандомизированных контролируемых исследований, нетяжелые местные реакции (болезненность в месте инъекции, локальные отек и эрите-

ма) развиваются примерно у трети пациентов [22]. В исследовании, проведенном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при вакцинации ППВ-23 больных ревматоидным артритом частота местных вакцинальных реакций составила 35% [23]. В настоящей работе местные реакции, не сопровождавшиеся ухудшением общего состояния, наблюдались у 60% больных, что почти в два раза превышает приведенные выше данные и, возможно, отражает повышенную активность иммунной системы при СКВ. При этом выраженность указанных реакций не отличалась от стандартного вакцинального ответа и не требовала дополнительных назначений. У одной пациентки после введения вакцины возникла местная гиперергическая реакция по типу феномена Артюса, что относят к редким поствакцинальным явлениям. Эта поствакцинальная реакция имела обратимый характер и была купирована за несколько дней без каких-либо серьезных последствий.

Имуногенность пневмококковой вакцины рассматривается как достаточная, если коэффициент ответа, отражающий кратность повышения уровня АТ по сравнению с исходным, составляет ≥ 2 [24, 25]. В общей популяции в течение 2–3 нед после вакцинации концентрация АТ к полисахаридам клеточной стенки пневмококка возрастает в 2 раза и более как минимум у 80% вакцинированных.

В нашей группе практически все пациенты (96,7%) длительно (от 9 мес до 20 лет) получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, а именно: ГК (96,7%) в сочетании с ГХ (24%), ЦС (46,7%), ГИБП (33,3%). Тем не менее значимое повышение концентрации специфических антител через 3 мес после вакцинации отмечалось у 87% больных, а через год сохранялось у 63,3% («ответившие»), что рассматривается как вполне приемлемый показатель для ревматологических пациентов. Аналогичные результаты получены другими авторами, исследовавшими иммуногенность ППВ-23 при ревматоидном артрите и СКВ [26].

Среди наших пациентов, получающих ГИБП, повышение уровня специфических АТ регистрировалось значимо реже, чем без этих препаратов, в 20 и 70% случаев соответственно ($p=0,01$). Эти данные соответствуют наблюдениям других авторов, свидетельствующих о негативном влиянии ГИБП на иммуногенность пневмококковых вакцин [27–29]. При анти-В-клеточной терапии происходит связывание В-клеток с моноклональными АТ к CD20. Это инициирует процесс В-клеточного апоптоза и, как следствие, ведет к уменьшению выработки аутоантител и специфических противoinфекционных АТ [30, 31]. Таким образом, снижение выработки АТ к полисахаридным антигенам ППВ-23 уменьшает ее иммуногенность и является ожидаемым эффектом анти-В-клеточных ГИБП.

При сопоставлении выраженности негативного влияния РТМ и БЛМ на иммуногенность вакцины явных различий не получено, хотя отмечено несколько большее число «не ответивших» среди пациентов, получавших РТМ.

Многие исследователи едины во мнении о том, что у больных РЗ, получающих анти-В-клеточные препараты, вакцинация против пневмококковой инфекции рассматривается как безопасная, однако в целях повышения вакцинального ответа ее необходимо проводить перед началом терапии. Если такая терапия уже проводится,

то вакцинировать больного следует по меньшей мере через 6 мес от начала применения анти-В-клеточных препаратов, но не ранее чем за 4 нед до следующего курса [15]. С этим согласуются результаты нашего исследования, где при лечении РТМ сроки после последней инфузии у «ответивших» составляли 8 мес, а у «не ответивших» – 4,5–5 мес. При этом интервал между вакцинацией и следующим введением РТМ во всех случаях составлял 1,5–3,5 мес. Общая длительность терапии, по всей вероятности, мало влияет на вакцинальный ответ. Так, у «не ответивших» она колебалась от 4,5 мес до 6 лет. При лечении БЛМ зависимости иммуногенности вакцины от сроков вакцинации и длительности терапии не прослеживалось.

Необходимо отметить, что иммуногенность ППВ-23 не зависела от степени активности СКВ. Развитие каких-либо значимых неблагоприятных реакций при вакцинации больных с высокой и средней активностью СКВ не отмечено. Данный факт снимает какие-либо ограничения в вакцинации при необходимости таковой у пациентов с высокой активностью болезни, например перед началом планируемой терапии анти-В-клеточными ГИБП.

В целом клиническая эффективность вакцинации составила 93,3%, что является весьма высоким показателем. В США эффективность ППВ-23 среди привитых здоровых лиц в возрасте моложе 55 лет составляет 93% [32]. По данным отечественных авторов, эпидемиологическая эффективность ППВ-23, применявшейся для профилактики пневмоний в армейских коллективах, достигала 80% [33].

ЛИТЕРАТУРА

- Narata R, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asian J Trop Med Publ Health*. 2007;38(3):528-36.
- Левицки А, Линдер С, ван Волленховен РФ. Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):223-39 [Levitsky A, Linder S, van Vollenhoven RF. Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2013;51(3):223-39 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1494
- Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564
- Gluck T, Kieffmann B, Grohmann M, et al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1473-80.
- Reddy S, Wanchu A, Gupta V, Bamberg P. Profile of opportunistic infections among patients on immunosuppressive medication. *APLAR J Rheumatol*. 2006;9:269-74. doi: 10.1111/j.1479-8077.2006.00212.x
- Juarez M, Misischia R, Alarcon GA. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/ dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2003;29:163-84. doi: 10.1016/S0889-857X(02)00100-X
- Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:409-13. doi: 10.1136/ard.61.5.409
- Nossent J, Cices N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16:309-17. doi: 10.1177/0961203307077987
- 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
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480
- 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):e44-100. doi: 10.1093/cid/cit684
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725-9. doi: 10.1002/art.1780400928
- Petri M, Orbai A-M, Alarcon GS, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
- Krasselt M, Baerwald C, Seifert O. Insufficient vaccination rates in patients with systemic lupus erythematosus in a German outpatient clinic. *Z Rheumatol*. 2017 Dec 13. doi: 10.1007/s00393-017-0410-5
- Lawson EF, Trupin L, von Scheven E, et al. Reasons for failure to obtain influenza and pneumococcal vaccines among immunosuppressed individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):362.
- Ditto MC, Batticiotto A, Gerardi MC, et al. Reasons Why Patients Failed Vaccinations Vs Influenza and Pneumococcus. Monocentric Cross-Sectional Study. *Arthritis Rheum*. 2017;69(Suppl 10):S396-7.

Заключение

Таким образом, ППВ-23 отличается хорошей переносимостью у больных СКВ. Имевшие место типичные поствакцинальные реакции не влияли на течение основного заболевания и не требовали изменения схемы лечения. Признаков обострения СКВ, значимо ассоциированных с вакцинацией, а также развития новых аутоиммунных феноменов не наблюдалось. Показана достаточная иммуногенность ППВ-23 у больных СКВ, в том числе получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию. В то же время применение анти-В-клеточных препаратов в составе комбинированной терапии приводило к значимому снижению вакцинального ответа. Применение ППВ-23 при СКВ характеризовалось высокой клинической эффективностью, сопоставимой с таковой в здоровых популяциях. Для более полной оценки клинической эффективности, иммуногенности и безопасности ППВ-23 необходимы дальнейшие исследования на больших выборках больных с длительными сроками наблюдения.

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.

17. Wise K, Barbar-Smiley F, Lemle S, et al. Pre-Visit Planning Improves Pneumococcal Vaccination in Patients with Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2017;69(Suppl 10):S2924-5.
18. Brocq O, Acquacalda E, Berthier F, et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. *Joint Bone Spine.* 2016;83(2):155-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.11.005
19. 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.* 2016;55(9):1664-72. doi: 10.1093/rheumatology/kew211
20. Chang CC, Chang YS, Chen WS, et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;6:37817. doi: 10.1038/srep37817
21. Bühler S, Eperon G, Ribl C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly.* 2015 Jul 28;145:w14159. doi: 10.4414/sm.w.2015.14159
22. Козлов РС. Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002;4(1):61-9 [Kozlov RS. Modern possibilities of specific prevention of pneumococcal infections. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya.* 2002;4(1):61-9 (In Russ.)].
23. 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):674-80 [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):674-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-674-680
24. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции: Метод. рекомендации (утв. Роспотребнадзором 08.02.2008 № 01/816-8-34). Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора. 2008;(1) [Immunization with polysaccharide polyvalent vaccine for the prevention of pneumococcal infection: Method. recommendations (approved by Rosпотребнадзор on 08.02.2008 No. 01 / 816-8-34). *Byulleten' Normativnykh i Metodicheskikh Dokumentov Gossanepidnadzora.* 2008;(1) (In Russ.)].
25. Training manual for Enzyme linked immunosorbent assay for the quantitation of Streptococcus pneumoniae serotype specific IgG (Pn PS ELISA) // Bacterial Respiratory Pathogen Reference Laboratory: сайт. Режим доступа: <http://www.vaccine.uab.edu/ELISA%20protocol.pdf>. Зарг. с экрана.
26. 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
27. Burmester GR, Charles-Schoeman C, Isaacs JD, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):192. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.766
28. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Jul;66(7):1016-26. doi: 10.1002/acr.22246
29. Crncik Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358
30. Binder M, Otto F, Mertelsmann R, et al. The epitope recognized by rituximab. *Blood.* 2006;108(6):1975-8. doi: 10.1182/blood-2006-04-014639
31. Маслянский АЛ, Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. Медицинская иммунология. 2007;9(1):15-34 [Maslyanskiy AL, Mazurov VI, Zotkin EG. Anti-B-cell therapy for autoimmune diseases. *Medicinskaya Immunologiya.* 2007;9(1):15-34 (In Russ.)].
32. Centers for Disease Control (CDC). Pneumococcal polysaccharide vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38(5):64-8, 73-6.
33. Мельниченко ПИ, Мосягин ВД, Жоголев СД. Применение пневмококковой вакцины «Пневмо 23» для профилактики инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов в воинских коллективах. Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. 2003;(5):9-11 [Mel'nichenko PI, Mosyagin VD, Zhogolev SD. The use of pneumococcal vaccine «Pnevmo 23» for the prevention of infections of the respiratory tract and ENT organs in military personnel. *Vakcinaciya. Novosti Vakcinoprofilaktiki.* 2003;(5):9-11 (In Russ.)].