

Вакцинация при ревматических заболеваниях: актуальные вопросы (по материалам рекомендаций ACR)

Б.С. Белов¹, Н.В. Муравьева¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты:

Белов Борис Сергеевич,
belovbor@yandex.ru
Contacts: Boris Belov,
belovbor@yandex.ru

Поступила 14.01.2023
Принята 21.02.2023

В современной ревматологии коморбидные инфекции оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Одним из путей решения указанной проблемы является изучение и активное применение различных вакцин. В настоящей статье проанализированы рекомендации по вакцинации больных ИВРЗ, предложенные в 2022 г. экспертами Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology). Обсуждаются безопасность и иммуногенность вакцинации, связанной с предупреждением различных инфекций у больных ИВРЗ. Подчеркивается, что решение о приостановке применения препарата до или после вакцинации должно быть принято с учетом имеющегося ИВРЗ, его активности и риска вакциноуправляемой инфекции. Ключевым компонентом любой стратегии вакцинации (особенно для условных рекомендаций) является принятие решений совместно с пациентом. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, грипп, пневмония, герпес-вирусные инфекции, вирус папилломы человека, желтая лихорадка, вакцинация, рекомендации

Для цитирования: Белов БС, Муравьева НВ, Насонов ЕЛ. Вакцинация при ревматических заболеваниях: актуальные вопросы (по материалам рекомендаций ACR). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):151–157.

VACCINATION FOR RHEUMATIC DISEASES: CURRENT ISSUES (BASED ON ACR GUIDELINES)

Boris S. Belov¹, Natalia V. Muravyeva¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

In modern rheumatology, comorbid infections have a significant impact on morbidity and mortality, especially in immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD). One of the ways to solve this problem is the study and active use of various vaccines. This article analyzes the recommendations for vaccination of patients with acute respiratory infections, proposed in 2022 by experts of the American College of Rheumatology (ACR). The safety and immunogenicity of vaccination associated with the prevention of various infections in patients with IIR are discussed. It is emphasized that the decision to suspend taking the drug before or after vaccination should be made taking into account the existing IIRD, its activity and the risk of vaccine-controlled infection. A key component of any vaccination strategy (especially for conditional recommendations) is decision-making together with the patient. The main directions of future research on the problem under consideration are outlined.

Key words: immuno-inflammatory rheumatic diseases, influenza, pneumonia, herpesvirus infections, human papillomavirus, yellow fever, vaccination, recommendations

For citation: Belov BS, Muravyeva NV, Nasonov EL. Vaccination for rheumatic diseases: Current issues (based on ACR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):151–157 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-151-157

В современном мире инфекционные болезни составляют 65% от общего числа регистрируемых заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инфекции в XXI веке обновляются, увеличиваются и стремятся к доминирующему положению в структуре общей патологии, а также являются причиной тяжелых осложнений.

В ревматологии достаточно сложную задачу представляет собой борьба с коморбидной инфекцией (КИ), нередко осложняющей течение многих иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) из-за нарушения иммунного статуса, обусловленного как фоновой болезнью, так и применением иммуносупрессивных препаратов. Одним из путей решения данной проблемы представляется создание, совершенствование и активное внедрение в клиническую практику различных вакцин. В то же время, несмотря на имеющиеся рекомендации международных

и национальных ревматологических ассоциаций, многие практикующие врачи продолжают рассматривать ИВРЗ как противопоказание для вакцинации, опасаясь обострения основного заболевания.

В январе 2023 г. на сайте Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) были опубликованы новые рекомендации по вакцинации пациентов с ИВРЗ (табл. 1) [1]. Как подчеркивается в преамбуле, в соответствии с практикой ACR, рекомендация рассматривается как настоятельная («strong»), если комитет экспертов полностью уверен в том, что польза от вмешательства явно перевешивает вред (или наоборот). Условная («conditional») рекомендация обозначает неопределенность в отношении баланса пользы и вреда, в частности, когда качество доказательств низкое или очень низкое или когда ожидается, что затраты повлияют на решение. Кроме того,

при подготовке настоящих рекомендаций авторы руководствовались следующими принципами: 1) иммунизацию пациентов с ИВРЗ указанными вакцинами следует выполнять, как только это становится возможным; 2) данное руководство дополняет рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices) [2] и Американской академии педиатрии [3]; 3) решение о приостановке

применения препарата до или после вакцинации должно быть принято с учетом имеющегося ИВРЗ, его активности и риска вакциноуправляемой инфекции; 4) ключевым компонентом любой стратегии вакцинации (особенно для условных рекомендаций) является принятие решений совместно с пациентом.

Ниже будут прокомментированы основные положения указанного документа.

Таблица 1. Расширенные показания для вакцинации пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию*

Вакцинация против гриппа:

- для пациентов с ИВРЗ в возрасте от 18 до 65 лет и старше, получающих иммуносупрессивные препараты, **условно** рекомендуется проводить иммунизацию высокодозной или адъювантной вакциной против гриппа вместо обычной противогриппозной вакцинации.

Пневмококковая вакцинация:

- для пациентов с ИВРЗ в возрасте <65 лет, получающих иммуносупрессивные препараты, **настоятельно** рекомендуется пневмококковая вакцинация.

Рекомбинантная вакцина против герпесвируса человека 3-го типа (VZV, varicella zoster virus):

- для пациентов с ИВРЗ старше 18 лет, получающих иммуносупрессивные препараты, **настоятельно** рекомендуется введение рекомбинантной вакцины против VZV.

Вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ):

- для пациентов с ИВРЗ в возрасте 26–45 лет, получающих иммуносупрессивные препараты и не вакцинированных ранее, **условно** рекомендуется вакцинация против ВПЧ.

Следует ли приостанавливать лечение иммуносупрессивными препаратами при использовании неживой инактивированной вакцины для повышения ее иммуногенности с учетом того, что временная отмена лекарств может быть связана с обострением болезни:

- пациентам с ИВРЗ **условно** рекомендуется отмена метотрексата в течение 2 нед. после вакцинации против гриппа, если позволяет активность заболевания;
- пациентам с ИВРЗ **условно** рекомендуется продолжение терапии иммуносупрессивными препаратами, кроме метотрексата, во время вакцинации против гриппа;
- пациентам с ИВРЗ **условно** рекомендуется продолжение терапии иммуносупрессивными препаратами во время иммунизации иными (кроме гриппозных) неживыми инактивированными вакцинами.

Сроки вакцинации пациентов, получающих ритуксимаб (РТМ), с целью достижения максимальной эффективности вакцины:

- для пациентов с ИВРЗ, получающих РТМ, **условно** рекомендуется проводить иммунизацию против гриппа по графику (перед эпидсезоном), а не откладывать вакцинацию до следующего введения РТМ;
- для пациентов с ИВРЗ, получающих РТМ, **условно** рекомендуется отложить вакцинацию неживыми инактивированными вакцинами, кроме вакцины против гриппа, до следующего введения РТМ, а также отложить введение РТМ на 2 недели после вакцинации.

Следует ли вводить неживые инактивированные вакцины пациентам, получающим глюкокортикоиды (ГК), или отложить вакцинацию на более поздний срок, чтобы повысить иммуногенность вакцины:

- для пациентов с ИВРЗ, которые принимают ГК в эквиваленте по преднизолону ≤ 10 мг в день, **настоятельно** рекомендуется введение любых неживых инактивированных вакцин;
- для пациентов с ИВРЗ, которые принимают ГК в эквиваленте по преднизолону > 10 , но < 20 мг в день, **условно** рекомендуется введение любых неживых инактивированных вакцин;
- для пациентов с ИВРЗ, которые принимают ГК в эквиваленте по преднизолону ≥ 20 мг в день, **условно** рекомендуется проведение вакцинации против гриппа;
- для пациентов с ИВРЗ, которые принимают ГК в эквиваленте по преднизолону ≥ 20 мг в день, **условно** рекомендуется отложить вакцинацию неживыми инактивированными вакцинами, кроме вакцины против гриппа, до тех пор, пока доза не будет снижена до < 20 мг в день.

Следует ли отложить вакцинацию у пациентов с высокой активностью заболевания, чтобы повысить иммуногенность вакцины и/или избежать ухудшения течения болезни:

- для пациентов с ИВРЗ **условно** рекомендуется введение неживых инактивированных вакцин независимо от активности заболевания.

Тактика иммуносупрессивной терапии на момент иммунизации живой аттенуированной вакциной с целью избежать вакцино-ассоциированных инфекций:

- для пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивные препараты, **условно** рекомендуется отложить введение живых аттенуированных вакцин;
- для пациентов с ИВРЗ **условно** рекомендуется приостановить терапию иммуносупрессивными препаратами в течение соответствующего периода до и 4 недель после иммунизации живой аттенуированной противовирусной вакциной при необходимости введения последней.

Когда вводить ротавирусную вакцину младенцам с антенатальным воздействием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) во втором и/или третьем триместре беременности:

- для новорожденных/младенцев с антенатальным воздействием ингибиторов фактора некроза опухоли (иФНО) α во втором и/или третьем триместре беременности **условно** рекомендуется введение живой аттенуированной ротавирусной вакцины в течение первых 6 месяцев жизни;
- для новорожденных/младенцев с антенатальным воздействием РТМ во втором и/или третьем триместре беременности **условно** рекомендуется введение живой аттенуированной ротавирусной вакцины после достижения 6-месячного возраста.

Следует ли делать несколько прививок пациентам с ИВРЗ в один и тот же день:

- для пациентов с ИВРЗ **условно** рекомендуется делать несколько прививок в один и тот же день.

Примечание: * – рекомендации по вакцинации против COVID-19 изложены в отдельной публикации [4]; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; VZV – герпесвирус человека 3-го типа (varicella zoster virus); ВПЧ – вирус папилломы человека; РТМ – ритуксимаб; ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли α

Комментарии

По данным Шведского национального регистра [5], в течение одного эпидемического сезона риски госпитализации или летального исхода в связи с гриппом среди пациентов, получающих противоревматическую терапию по поводу воспалительных заболеваний суставов, превышали таковые в общей популяции в 1,44 и 2,63 раза соответственно. Поэтому вакцинация против гриппа является важной составляющей ведения больных ИВРЗ. В частности, в исследовании, выполненном в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показана высокая профилактическая эффективность и достаточная безопасность инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных ИВРЗ [6]. В высокодозной гриппозной вакцине концентрация антигенов в 4 раза превышает стандартную дозу. В двух рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) при высокодозной вакцинации выявлены более высокие уровни сероконверсии по сравнению со стандартными дозами вакцины при аналогичных показателях безопасности [7, 8]. «Любая гриппозная вакцина лучше, чем ее отсутствие, а вакцинация против гриппа «сегодня» предпочтительнее ее отсрочки» [1]. Поэтому при невозможности высокодозной иммунизации следует ввести стандартную дозу гриппозной вакцины. Адьювантная трех- или четырехвалентная вакцина против гриппа содержит стандартную дозу и адьювант, индуцирующий выраженную продукцию антител без необходимости введения более высокой дозы антигена. Однако, на наш взгляд, большая реактогенность данных вакцин заставляет достаточно сдержанно относиться к рекомендации по их применению у больных ИВРЗ, как минимум, по двум причинам. Во-первых, в литературе отсутствуют данные о результатах крупномасштабных исследований, посвященных изучению эффективности и (что важно!) безопасности адьювантных гриппозных вакцин у больных ИВРЗ. Во-вторых, за последнее десятилетие в ряде публикаций сообщалось, что вакцины, содержащие адьювант (в частности, алюминий), могут иногда ассоциироваться с серьезными иммунологическими неблагоприятными реакциями, включая аутоиммунные заболевания [9].

Пациенты с ИВРЗ, особенно принимающие иммунодепрессанты, подвергаются повышенному риску пневмококковой инфекции. По данным исследования, выполненного в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, пневмония была наиболее частой серьезной КИ и встречалась среди больных РА в 62,9% случаев, системной склеродермией (ССД) — в 62,5%, системной красной волчанкой (СКВ) — в 61,9% [10]. В соответствии с рекомендациям АСIP, вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с 15-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-15)¹, после которой не менее чем с 8-недельным интервалом может быть введена 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ-23) [11]. Согласно Российским федеральным клиническим рекомендациям [12], первоначальная вакцинация выполняется ПКВ-13; ППВ-23 вводится через ≥8 недель; вторая доза ППВ-23 — через 5 лет. На наш взгляд, подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов ревматического профиля весьма неоднозначен, он требует дальнейшего изучения

и подтверждения его целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. В частности, остается неясным вопрос об иммуногенности пневмококковых конъюгированных вакцин у больных ИВРЗ на фоне проводимой терапии, о чем уже сообщалось ранее [13]. В то же время эксперты Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) полагают, что «...нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определенной пневмококковой вакцины на основе имеющихся данных об эффективности, иммуногенности и безопасности. Определенную роль в принятии решения о выборе вакцины может играть ее стоимость» [14]. Следует отметить, что в настоящее время в США одобрена 20-валентная ПКВ [15], которая предназначена для однократного введения и в ближайшем будущем, вероятно, позволит отказаться от схемы бустерной вакцинации, предусматривающей использование двух последовательных инъекций, по крайней мере у взрослых.

Пациенты с такими ИВРЗ, как СКВ и РА, подвержены более высокому риску опоясывающего герпеса (HZ, herpes zoster), чем пожилые люди, для которых рекомендована вакцинация против герпесвируса человека 3-го типа (VZV, varicella zoster virus) [16]. По данным сотрудников Торонтского университета, при обследовании когорты из 422 больных СКВ у 83 зарегистрированы явления HZ. 35,4% больных сообщили о развитии HZ в течение первых трех лет от момента постановки диагноза СКВ, 14,6% — через 6–10 лет, 50% — более чем через 10 лет. Большинству пациентов (84,2%) никогда не проводилась противогерпетическая вакцинация [17]. В доступной литературе не выявлено публикаций, посвященных использованию рекомбинантной VZV-вакцины у больных ИВРЗ в возрасте до 50 лет. Однако было показано, что она безопасна и эффективна у пациентов с иммуносупрессией, перенесших трансплантацию почки [18], аутологических стволовых клеток [19], и у больных гемобластозами, многие из которых были моложе 50 лет. АСIP рекомендует вводить рекомбинантную вакцину против VZV лицам старше 18 и моложе 50 лет с иммунодефицитом, а также населению в возрасте ≥50 лет [20]. В ретроспективном исследовании продемонстрированы ассоциированные с вакцинацией легкие обострения заболевания у некоторых ревматологических пациентов, принимавших ГК, в связи с чем авторы делают вывод о целесообразности введения данной вакцины в неактивной фазе болезни [21].

Пациентки, принимающие иммунодепрессанты, могут подвергаться повышенному риску дисплазии шейки матки и рака шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [22, 23]. В двух исследованиях, включавших молодых пациенток с СКВ, продемонстрировано, что вакцина против ВПЧ была иммуногенной и безопасной [24, 25]. АСIP рекомендует вакцинацию против ВПЧ для лиц в возрасте 11–26 лет. Для людей в возрасте 26–45 лет, которые ранее не были вакцинированы, АСIP рекомендует вакцинацию против ВПЧ на основе совместного принятия решений [2]. Преимущества вакцинации после 45 лет уменьшаются из-за большей вероятности предыдущего контакта с ВПЧ.

Как указывалось выше, в некоторых ситуациях оправдано временное прекращение приема препарата до или после введения вакцины с целью повышения иммуногенности последней. Однако в каждом случае

¹ ПКВ-15 не зарегистрирована в РФ.

вопрос о приостановке лечения решается индивидуально. Так, в наблюдательных исследованиях показано, что метотрексат существенно снижает (но не блокирует полностью) ответ на вакцинацию против гриппа [26, 27], тогда как временная отмена препарата существенно снижает его влияние на иммуногенность указанной вакцины [28, 29]. Решение о целесообразности прекращения приема метотрексата на время вакцинации от гриппа принимается ревматологом только после оценки риска обострения заболевания и обсуждения с пациентом. Эксперты ACR обращают внимание на то, чтобы врачи общей практики (терапевты, педиатры) исходно сами назначали вакцинацию против гриппа таким пациентам (чтобы не упустить время), а затем консультировали их у ревматолога на предмет целесообразности временной отмены метотрексата. В отношении плановой вакцинации против гриппа, выполняемой перед предполагаемым эпидемическим сезоном на фоне применения других иммуносупрессивных препаратов (включая ритуксимаб (РТМ)), каких-либо фиксированных ограничений не предусматривается. Показано, что при назначении иных инактивированных вакцин (кроме гриппозных) большинство базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) оказывают переменное воздействие на постиммунизационный ответ, однако у большинства пациентов достигается удовлетворительный результат. В то же время такая вакцинация должна быть назначена до начала лечения РТМ, который обладает выраженным ингибирующим влиянием на концентрацию постиммунизационных антител. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 5–6 мес. после очередного введения РТМ, но не ранее чем за 2–4 нед. до следующей инфузии.

Учитывая важность своевременной вакцинации против гриппа, рекомендуется проводить данную процедуру пациентам с ИВРЗ независимо от суточной дозы ГК. В отношении других инактивированных вакцин была дана условная рекомендация отложить их применение до тех пор, пока доза ГК не будет составлять <20 мг/сут. с целью максимизации поствакцинального ответа и эффективности вакцины.

В подавляющем большинстве работ, в т. ч. в исследованиях, выполненных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показано, что активность заболевания не влияет на иммуногенность инактивированных вакцин, а последние, в свою очередь, не оказывают какого-либо воздействия на течение ИВРЗ [30–33]. Поэтому иммунизация указанными вакцинами может быть назначена в активной фазе болезни при условии проведения адекватной противоревматической терапии.

В двух обсервационных исследованиях, включавших пациентов с ИВРЗ, которые принимали только стандартные БПВП и/или преднизолон в дозе <20 мг в день на момент вакцинации против желтой лихорадки, случаев развития активной инфекции не наблюдалось [34, 35]. Аналогичным образом, в ретроспективном когортном исследовании, включавшем пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, принимавших метотрексат и вакцинированных против кори, эпидемического паротита и краснухи, ни у одного из них не развилась инфекция, обусловленная вакциной [36]. В крупном РКИ, включавшем пациентов с ИВРЗ, принимавших иФНО- α , которым была введена живая аттенуированная VZV-вакцина, случаев заражения герпес-вирусной ин-

фекцией ни в группе вакцинированных, ни в группе плацебо в течение 1 года наблюдения не выявлено [37].

Несмотря на то, что имеющиеся данные позволяют считать приемлемой безопасностью БПВП и иФНО- α во время вакцинации живой аттенуированной вакциной, общее число таких пациентов с ИВРЗ невелико. Поэтому комитет экспертов ACR условно рекомендовал не вводить живые аттенуированные вирусные вакцины пациентам, получающим иммуносупрессивные препараты. Для пациентов, которым действительно необходимо введение живых аттенуированных вакцин по эпидемическим показаниям, конкретные рекомендации по применению иммуносупрессивных препаратов во время вакцинации приведены в таблице 2.

Таблица 2. Интервалы между введением препаратов на момент иммунизации больных ИВРЗ живыми аттенуированными вакцинами

Препараты	Сроки задержки приема препаратов	
	До вакцинации	После вакцинации
ГК ¹	4 недели	4 недели
Метотрексат, азатиоприн ²	4 недели	4 недели
Лефлуномид, микофенолата мофетил, ингибиторы кальциневрина, циклофосфамид <i>per os</i>	4 недели	4 недели
Ингибиторы Янус-киназ	1 неделя	4 недели
Ингибиторы ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-12/23, ИЛ-23, BAFF/BlyS	1 междозовый интервал ³	4 недели
Ингибиторы ИЛ-6	1 междозовый интервал ⁴	4 недели
Ингибиторы ИЛ-1: анакинра, рилонацепт, канакинумаб	1 междозовый интервал ⁴	4 недели
Абатацепт	1 междозовый интервал ³	4 недели
Анифролумаб	1 междозовый интервал ³	4 недели
Циклофосфамид в/в	1 междозовый интервал ³	4 недели
РТМ	6 месяцев	4 недели
Иммуноглобулин для инфузий ⁵ :		
– 300–400 мг/кг	8 месяцев	4 недели
– 1 г/кг	10 месяцев	4 недели
– 2 г/кг	11 месяцев	4 недели

Примечание: ГК – глюкокортикоиды; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ИЛ – интерлейкин; BAFF – фактор активации В-клеток (B cell activating factor); BlyS – стимулятор В-лимфоцитов (B lymphocyte stimulator); ¹ – для пациентов, принимающих ГК в дозе <20 мг/сут. в эквиваленте по преднизолону (<2 мг/кг/сут. для пациентов с массой тела <10 кг) или альтернирующую терапию ГК (что соответствует т. н. «иммуносупрессии низкого уровня») [3, 38], указанное лечение может быть продолжено при условии, что вакцинация крайне необходима, а риск обострения заболевания или развития недостаточности надпочечников при прерывании приема ГК высокий; ² – для пациентов, принимающих метотрексат в дозе $\leq 0,4$ мг/кг/нед. или азатиоприн ≤ 3 мг/кг/сут. («иммуносупрессия низкого уровня» [3, 38]), время задержки приема препарата может быть сокращено, если вакцинация крайне необходима, а риск обострения заболевания при прерывании приема иммуносупрессивных препаратов высокий; ³ – для препаратов с числом междозовых интервалов >1 следует выбирать самый длительный интервал (например, выполнять подкожное введение адалимумаба через 2 нед., хотя его можно вводить еженедельно или каждые 2 нед.); ⁴ – у детей с аутовоспалительными заболеваниями или системным ювенильным идиопатическим артритом, у которых риск обострения заболевания при отсрочке введения ГИБП очень высок, можно рассмотреть возможность сокращения интервала, если иммунизация живой ослабленной вакциной крайне необходима; ⁵ – рекомендация задержки введения препарата перед вакцинацией направлена на повышение эффективности вакцины, а не безопасности; в некоторых ситуациях, например, во время вспышки кори, более ранняя вакцинация была бы предпочтительнее отсрочки

Для стандартных БПВП 4-недельный перерыв в лечении выбран с целью подчеркнуть повышенную продолжительность их действия, однако прямых доказательств оптимального времени задержки нет. Для большинства ГИБП рекомендуется выдерживать 1 междозовый интервал перед введением живой аттенуированной вакцины.

Рекомендуемая 4-недельная задержка приема иммуносупрессивных препаратов после иммунизации живой аттенуированной вакциной является в определенной степени приблизительной. Как правило, продолжительность вiremии (т. е. циркуляции в кровотоке живого вируса) после введения живой ослабленной вакцины составляет 2 недели, хотя у некоторых пациентов она может быть и дольше. Виремия является более продолжительной после первичной вакцинации, чем после повторных прививок [39]. Время отсрочки приема лекарств после вакцинации может быть сокращено, если высок риск обострения заболевания без приема иммуносупрессивных препаратов.

В соответствии с рекомендацией АСIP, лица, совместно проживающие с пациентами с ослабленным иммунитетом, должны получать все соответствующие возрасту вакцинации (за исключением оспы), чтобы избежать заболеваний, предотвращаемых с помощью вакцин. АСIP также отмечает, что никаких особых мер предосторожности не требуется, за исключением случаев развития у кого-либо из домочадцев сыпи после VZV-вакцинации. В данном случае пациентам следует избегать прямого контакта с этим лицом до полной регрессии сыпи. Также членам семьи настоятельно рекомендуется мыть руки после смены подгузника младенцу, недавно получившему ротавирусную вакцину [40].

Курс вакцинации против ротавируса состоит из трех доз, которые обычно вводятся через 2, 4, 5 и 6 месяцев. В трех обсервационных исследованиях с участием 58 детей, подвергшихся внутриутробному воздействию ГИБП (в большинстве случаев — иФНО- α) и получивших живые ротавирусные вакцины, явных неблагоприятных реакций не выявлено [41–43]. Однако в грудном молоке пациенток, пролеченных инфликсимабом, препарат был выявлен в минимальных концентрациях [44].

В литературе отсутствуют данные о влиянии внутриутробного воздействия РТМ на возможность развития поствакцинальных инфекций у младенцев. РТМ представляет собой химерную молекулу IgG1 κ , которая может проникать через плаценту, вызывая выраженное снижение или абсолютную деплецию В-лимфоцитов у новорожденных, которые внутриутробно подвергались воздействию этого препарата во втором или третьем (но не первом) триместре. В то же время сообщается о восстановлении количества В-клеток у этих младенцев в течение 6 месяцев после рождения [45]. Принимая во внимание выраженное снижение поствакцинального ответа у взрослых, получавших РТМ [46, 47], маловероятно, что младенцы, подвергшиеся внутриутробному воздействию этого препарата,отреагируют на вакцинацию в течение первых 6 месяцев жизни. Хотя отсроченное введение ротавирусной вакцины имело связь с повышенным риском инвагинации кишечника, это осложнение остается довольно редким [48].

После родов большинство пациенток с ИВРЗ обращаются за получением рекомендаций по вакцинации детей к педиатру общей практики, а не к врачу-ревматологу. При этом педиатры могут не знать о влиянии внутриутробного воздействия лекарств на безопасность и иммуногенность вакцины. Поэтому рекомендации относительно вакцина-

ции младенцев против ротавируса после внутриутробного воздействия либо иФНО- α , либо РТМ следует обсудить с беременной пациенткой с ИВРЗ до родов. В частности, беременная пациентка должна быть проинформирована о том факте, что лекарства, проникающие через плаценту, могут повлиять на график вакцинации ее будущего ребенка.

В настоящее время выполнение >1 вакцинации в один день является обычной практикой, которая поддерживается Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), чтобы избежать упущенной возможности иммунизации [49]. Однако в связи с вероятностью потенцирования реактогенности, которое может привести к обострению ИВРЗ, комитет экспертов АСР счел необходимым, чтобы по этому вопросу решение принималось совместно с пациентом. По нашему мнению, если позволяет эпидемиологическая ситуация, для больных ИВРЗ представляется целесообразным раздельное введение вакцин с интервалом в 2–4 недели. Подобный подход позволит снизить реактогенность и более точно идентифицировать причину возможных поствакцинальных нежелательных явлений.

Заключение

Таким образом, членами экспертной группы АСР представлено руководство по вакцинопрофилактике наиболее значимых инфекций у больных ИВРЗ на сегодняшний день. Эксперты подчеркивают, что соблюдение данных рекомендаций является добровольным, а окончательное решение относительно их применения должно приниматься лечащим врачом в свете индивидуальных особенностей каждого пациента. Настоящие рекомендации подлежат периодическому пересмотру по мере накопления новых данных. По мнению экспертов АСР, основные направления дальнейших исследований заключаются в следующем: 1) стандартизация дизайна испытаний и показателей результатов при оценке эффективности и длительности ответа на все вакцины во всех возрастных группах; 2) оценка безопасности первичной и бустерной вакцинации живыми аттенуированными вирусными вакцинами у детей, принимающих метотрексат и/или ГИБП; 3) оценка иммуногенности и безопасности стандартной, высокодозной и адъювантной вакцинации против гриппа, рекомбинантной вакцины против VZV, а также первичной и бустерной вакцинации против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ, принимающих иммунодепрессанты; 4) проведение РКИ для проверки безопасности и эффективности применения БПВП/ГИБП во время вакцинации.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

Прозрачность исследования

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Capelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(3):333-348. doi: 10.1002/art.42386
2. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recommendations.html> (Accessed: 10th January 2023).
3. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R (eds). Red book: 2021–2024 report of the Committee on Infectious Diseases; 32nd ed. Itasca (IL):American Academy of Pediatrics;2021.
4. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(1):E1-E16. doi: 10.1002/art.42372
5. Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Askling J. Influenza outcomes in patients with inflammatory joint diseases and DMARDs: How do they compare to those of COVID-19? *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):433-439. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221461
6. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, Erdes S, Dubinina T, Lukina G, et al. Assessment of efficacy and safety of a trivalent split-virus influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl 2):1060-1061. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1500
7. Stapleton JT, Wagner N, Tuetken R, Bellamy AR, Hill H, Kim S, et al. High dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-alpha inhibitor therapy and healthy controls: Results of the DMID 10-0076 randomized clinical trial. *Vaccine.* 2020;38(23):3934-3941. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.002
8. Colmegna I, Useche ML, Rodriguez K, McCormack D, Alfonso G, Patel A, et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: A randomised, double-blind, active-comparator trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;1:14-23. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30094-3
9. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and auto-inflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol.* 2019;203:1-8. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.007
10. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, Соловьев СК, Ананьева ЛП, Попкова ТВ, 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, Soloviev SK, Ananyeva LP, Popkova TV, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). *Medical Council.* 2019;(9):86-91 (In Russ.).]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-86-91
11. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccine timing for adults. 2022. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf>. (Accessed: 10th January 2023).
12. Чучалин АГ, Брико НИ, Авдеев СН, Белевский АС, Биличенко ТН, Демко ИВ, и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *П пульмонология.* 2019;29(1):19-34. [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, Belevskiy AS, Bilichenko TN, Demko IV, et al. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults. *Pulmonologiya.* 2019;29(1):19-34 (In Russ.).]. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
13. Белов БС, Муравьева НВ, Тарасова ГМ, Баранова ММ, Сергеева МС, Черкасова МВ, и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции при ревматических заболеваниях: 10-летний опыт применения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):261-266. [Belov BS, Muravyeva NV, Tarasova GM, Baranova MM, Sergeeva MS, Cherkasova MV, et al. Pneumococcal vaccination in rheumatic diseases: 10 years of application experience at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022; 60(3):261-266 (In Russ.).]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-261-266
14. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
15. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. URL: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104a1.htm?s_cid=mm7104a1_w (Accessed: 10th January 2023).
16. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, et al. Risk of herpes zoster in autoimmune and inflammatory diseases: Implications for vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2328-2337. doi: 10.1002/art.39670
17. Kwan A, Rayes HA, Lazova T, Anderson N, Bonilla D, Su J, et al. Herpes zoster in SLE: Prevalence, incidence and risk factors. *Lupus Sci Med.* 2022;9(1):e000574. doi: 10.1136/lupus-2021-000574
18. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, et al.; Z-041 Study Group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: A phase 3, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2020;70(2):181-190. doi: 10.1093/cid/ciz177
19. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al.; ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322(2):123-133. doi: 10.1001/jama.2019.9053
20. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al.; Zoster-039 Study Group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: A phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(9):988-1000. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30163-X
21. Lenfant T, Jin Y, Kirchner E, Hajj-Ali RA, Calabrese LH, Calabrese C. Safety of recombinant zoster vaccine: A retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology.* 2021;60(11):5149-5157. doi: 10.1093/rheumatology/keab139
22. Feldman CH, Liu J, Feldman S, Solomon DH, Kim SC. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive drugs. *Lupus.* 2017;26(7):682-689. doi: 10.1177/0961203316672928
23. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Karlson EW, Katz JN, Feldman S, et al. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in rheumatoid arthritis: A cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2106-2113. doi: 10.1002/art.39689
24. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine.* 2017;35(20):2642-2646. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.001
25. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):659-664. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201393
26. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – A prospectively controlled vaccination study.

- Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):695-700. doi: 10.1093/rheumatology/ker389
27. Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, Saad CG, Aikawa NE, Calich AL, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: Implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2144-2147. doi: 10.1136/ard.2011.152983
 28. Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, et al. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1559-1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211128
 29. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):898-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213222
 30. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН, Тарасова ГМ, Новиков АА, Каратеев ДЕ, и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2016;6:674-680. [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, Tarasova GM, Novikov AA, Karateev DE, 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):674-680 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-674-680
 31. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, Эрлес Ш, Дубинина ТВ, Лукина ГВ, и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018;12:106-110. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, Erdes S, Dubinina TV, Lukina GV, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Medical Council*. 2018;12:106-110 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-106-110
 32. Тарасова ГМ, Белов БС, Черкасова МВ, Асеева ЕА, Решетняк ТМ, Попкова ТВ, и др. Иммунизация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной пациентов с системной красной волчанкой, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(36):6-12. [Tarasova GM, Belov BS, Cherkasova MV, Aseyeva YeA, Reshetnyak TM, Popkova TV, et al. Immunization with 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus receiving combined immunosuppressive therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(36):6-12 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-36-6-12
 33. Tarasova G, Egorova O, Reshetnyak T, Belov B. Tolerability and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic vasculitis, preliminary results. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(Suppl 1):1435. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1487
 34. Valim V, Machado KLLL, Miyamoto ST, Pinto AD, Rocha PCM, Serrano EV, et al. Planned yellow fever primary vaccination is safe and immunogenic in patients with autoimmune diseases: A prospective non-interventional study. *Front Immunol*. 2020;11:1382. doi: 10.3389/fimmu.2020.01382
 35. Wieten RW, Jonker EF, Pieren DK, Hodiamont CJ, van Thiel PP, van Gorp EC, et al. Comparison of the PRNT and an immune fluorescence assay in yellow fever vaccines receiving immunosuppressive medication. *Vaccine*. 2016;34(10):1247-1251. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.037
 36. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1384-1387. doi: 10.1136/ard.2006.063586
 37. Curtis JR, Cofield SS, Bridges SL Jr, Bassler J, Deodhar A, Ford TL, et al. The safety and immunologic effectiveness of the live varicella-zoster vaccine in patients receiving tumor necrosis factor inhibitor therapy: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(11):1510-1518. doi: 10.7326/M20-6928
 38. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44-e100. doi: 10.1093/cid/cit684
 39. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(1):50-74. doi: 10.1177/1203475418811335
 40. Centers for Disease Control and Prevention. Altered immunocompetence. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/immunocompetence.html> (Accessed 10th January 2023).
 41. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV, Mahadevan U. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):99-105. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.041
 42. Chiarella-Redfern H, Lee S, Jubran B, Sharifi N, Panaccione R, Constantinescu C, et al. Suboptimal vaccination administration in mothers with inflammatory bowel disease and their biologic-exposed infants. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(1):79-86. doi: 10.1093/ibd/izab033
 43. Lee KE, Jung SA, Park SH, Moon CM, Shim SY, Kim ES, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor- α therapy to pregnant inflammatory bowel disease women and their children's immunity. *Intest Res*. 2019;17(2):237-243. doi: 10.5217/ir.2018.00071
 44. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, Picard O, Fudim E, Eliakim R, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5(6):555-558. doi: 10.1016/j.crohns.2011.05.006
 45. Ling J, Koren G. Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(2):239-256. doi: 10.1586/14760584.2016.1115351
 46. Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine*. 2011;29(8):1643-1648. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.072
 47. Westra J, van Assen S, Wilting KR, Land J, Horst G, de Haan A, et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):40-47. doi: 10.1111/cei.12390
 48. Koch J, Harder T, von Kries R, Wichmann O. Risk of intussusception after rotavirus vaccination. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(15):255-262. doi: 10.3238/arztebl.2017.0255
 49. Centers for Disease Control and Prevention. Timing and spacing of immunobiologics. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html#:~:text=Two%20or%20more%20injectable%20or,the%20potential%20risk%20for%20interference> (Accessed: 10th January 2023).

Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Муравьева Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>