

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом: опыт 6-летнего применения

Г.М. Тарасова, Б.С. Белов, Т.М. Решетняк, М.В. Черкасова

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

V.A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology
115522, Russian
Federation, Moscow,
Kashirskoye Highway, 34a

Контакты: Тарасова
Галина Михайловна,
tarasovagm@gmail.com
Contacts: Galina Tarasova,
tarasovagm@gmail.com

Поступила 30.01.2023
Принята 26.04.2023

Инфекции остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с иммуновосприимчивыми ревматическими заболеваниями.

Цель работы — изучение эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Материалы и методы. В исследование включен 91 пациент: 78 — с СКВ, 18 (23%) из них с вторичным АФС, 13 — с первичным. 85 пациентов получали иммуносупрессивную терапию, в т. ч. 30 — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП); 23 — антикоагулянты. ППВ-23 вводили подкожно; пациенты наблюдались в течение года после вакцинации.

Результаты. Местные реакции наблюдались у 49% больных СКВ с вторичным АФС и у 23% больных с первичным. Общие реакции отмечались в единичных случаях, были кратковременными и не требовали дополнительных назначений. За период наблюдения не выявлено обострений СКВ, рецидивов тромбоза и тромбоэмболии, связанных с вакцинацией; не зарегистрировано развития новых аутоиммунных заболеваний. 10 (13%) пациентов с СКВ иммунизированы на фоне высокой активности заболевания, нежелательные реакции не зафиксированы. У части больных в течение года наблюдалось транзиторное повышение уровня антител к ДНК и антинуклеарного фактора без признаков обострения заболевания. 56% пациентов с СКВ и вторичным АФС и 15,4% с первичным АФС явились «ответчиками» на вакцину. Не выявлено негативного влияния на иммунный ответ дозы глюкокортикоидов ≥ 10 мг/сут., возраста, длительности и активности заболевания. На фоне терапии ГИБП полноценный вакцинальный ответ регистрировали статистически значимо реже, чем при стандартной терапии (в 38% и 67,4% случаев соответственно; $p=0,01$). После вакцинации отмечено статистически значимое уменьшение числа инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП; $p=0,0001$), в т. ч. внебольничной пневмонии (ПН; $p=0,03$) и острого бронхита ($p=0,04$), а также ЛОР-инфекций ($p=0,001$). На фоне терапии ритуксимабом (РТМ) наблюдалось большее количество ИНДП, чем при назначении белимумаба (БЛМ), в основном за счет ПН. После вакцинации у пациентов, получавших РТМ, уменьшилось число ИНДП в целом ($p=0,008$) и ПН в частности ($p=0,03$); на фоне терапии БЛМ регистрировались единичные случаи ИНДП и ЛОР-инфекций. У 30 больных СКВ клинический эффект вакцинации сохранялся в течение 4–6 лет, при этом иммуногенность снизилась до 18%.

Заключение. Показаны безопасность, достаточная иммуногенность и клиническая эффективность ППВ-23 у больных СКВ и АФС. Применение ГИБП снижает вакцинальный ответ. Иммунизация, выполненная до начала или на фоне терапии ГИБП длительностью < 1 года, повышает число ответивших на вакцину.

Ключевые слова: вакцинация, инфекции, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Тарасова ГМ, Белов БС, Решетняк ТМ, Черкасова МВ. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом: опыт 6-летнего применения. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):330–338.

VACCINATION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: EXPERIENCE OF 6 YEARS OF USE

Galina M. Tarasova, Boris S. Belov, Tatiana M. Reshetnyak, Mariya V. Cherkasova

Infections remain one of the main causes of morbidity and mortality in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases.

Objective — to study the efficacy, immunogenicity and safety of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV-23) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS).

Materials and methods. 91 patients were included in the study: 78 with SLE, of which 18 (23 %) — with secondary APS, 13 — with primary APS. 85 patients received immunosuppressive therapy, including 30 — genetically engineered biological drugs (bDMARD); 23 — anticoagulants. PPV-23 was administered subcutaneously, patients were observed for a year after vaccination.

Results. Local reactions were observed in 49% of patients with SLE and secondary APS, in 23% of patients with primary APS. General reactions were noted in isolated cases, were short-term and did not require additional prescriptions. During the follow-up period, no exacerbations of SLE, relapses of thrombosis and thromboembolism associated with vaccination were detected; no development of new autoimmune diseases was registered. 10 (13%) patients with SLE were immunized against the background of high activity of the disease, no adverse reactions were recorded. In some patients, a transient increase in a-DNA and ANF was observed during the year without signs of exacerbation of the disease. 56% of patients with SLE and secondary APS, 15.4% with primary APS were “responders” to the vaccine. There was no negative effect on the immune response of the dose of GC > 10 mg/day, age, duration and activity of the disease. With the treatment of bDMARD, a full-fledged vaccine response was recorded much less frequently

than with standard therapy (38% and 67.4%, respectively; $p=0.01$). After vaccination, there was a significant decrease in the number of lower respiratory tract infections (LRTI) ($p=0.0001$), including community-acquired pneumonia (PN) ($p=0.03$) and acute bronchitis ($p=0.04$), ENT infections ($p=0.001$). In the treatment of rituximab (RTM), compared with belimumab (BLM), a greater number of LRTI was observed, mainly due to PN. After vaccination on RTM therapy, the number of INDP in general ($p=0.008$) and PN in particular ($p=0.03$) decreased, isolated cases of LRTI and ENT organs were recorded on BLM therapy. Within 4–6 years after vaccination, 30 patients with SLE retained the clinical effect of vaccination, while immunogenicity decreased to 18%.

Conclusion. Safety, sufficient immunogenicity, and clinical efficacy of PPV-23 in patients with SLE and APS have been shown. The use of bDMARD reduces the vaccine response. Immunization performed prior to or during treatment with bDMARD lasting <1 year increases the number of vaccine responders.

Key words: vaccination, infections, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, immunosuppressive therapy

For citation: Tarasova GM, Belov BS, Reshetnyak TM, Cherkasova MV. Vaccination of pneumococcal infection in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: experience of 6 years of use. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):330–338 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-330-338

Вследствие негативного воздействия длительной иммуносупрессии инфекции остаются важной составляющей коморбидности и одной из основных причин смертности пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) в целом и системной красной волчанкой (СКВ) в частности [1].

Серьезной проблемой, с которой сталкиваются лечащие врачи, является разграничение проявлений инфекции и обострения СКВ, поскольку инфекции могут имитировать активность заболевания, а проведение активной иммуносупрессивной терапии для лечения тяжелых обострений СКВ может иметь катастрофические осложнения у пациентов с активной инфекцией [2–5].

Streptococcus pneumoniae (пневмококк), грамположительный α -гемолитический аэробный диплококк, формирующий капсулу, является наиболее частой причиной внебольничной пневмонии (ПН), бактериального менингита, бактериемии и среднего отита, значимой причиной синусита, септического артрита, остеомиелита, перитонита и эндокардита. Пневмококк часто вызывает вторичные инфекции у людей, инфицированных респираторными вирусами, увеличивая риск госпитализации и смерти.

У больных с СКВ относительный риск пневмококковой ПН по сравнению со здоровым контролем составляет 4,3 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 3,8–4,7), а при ее развитии имеется повышенный риск тяжелых осложнений, таких как шок, бактериемия [6, 7].

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС), чаще при вторичной форме, также получают иммуносупрессивную терапию, а течение заболевания может осложняться тромбозом легочной артерии с развитием вторичной ПН, при которой роль пневмококка также актуальна.

Пневмококковая вакцинация представляет собой одно из самых безопасных и эффективных средств борьбы с тяжелыми респираторными инфекциями. Предшествующая вакцинация, даже при условии развития пневмококковой ПН, связана с более низким риском бактериемии, более быстрым разрешением симптомов и более коротким пребыванием в стационаре [8, 9]. Согласно рекомендациям экспертов Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), иммунизация пневмококковыми вакцинами показана всем пациентам с ИВРЗ [10, 11].

Цель работы — изучение эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом.

Материалы и методы

В исследование включен 91 пациент: 78 — с СКВ, из них 18 (23%) с вторичным АФС, женщин — 69, мужчин — 9, возраст — от 19 до 68 лет; 13 — с первичным АФС, женщин — 9, мужчин — 4, возраст — от 25 до 64 лет. Срок наблюдения варьировал от 12 мес. до 6 лет. Все больные СКВ соответствовали диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1997 г. и критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)/ACR 2012 г. [12]. Активность заболевания оценивали по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)¹ [13]. Все пациенты с АФС соответствовали диагностическим критериям 2006 г. [14]. Длительность заболевания у пациентов с СКВ и вторичным АФС варьировала от 9 мес. до 42 лет; у пациентов с первичным АФС — от 9 мес. до 26 лет. Активность СКВ на момент вакцинации была следующей: у 10 (13%) пациентов с СКВ — высокая, у 19 (24%) — средняя, у 42 (54%) — низкая, у 7 (9%) — ремиссия. Все пациенты с первичным АФС находились в стадии медикаментозной ремиссии.

У 8 (10,8%) пациентов с СКВ на момент включения в исследование антинуклеарный фактор (АНФ) не обнаружен; при этом ранее, в дебюте, и далее, на разных этапах заболевания, АНФ определялся у всех данных больных, и заболевание соответствовало диагностическим критериям СКВ; у 6 из них имелась большая длительность заболевания (в диапазоне от 9 до 20 лет), у всех ранее проводилась активная иммуносупрессивная терапия; у 7 наблюдалась низкая активность СКВ, у 1 — ремиссия заболевания.

74 из 78 пациентов с СКВ и вторичным АФС получали глюкокортикоиды (ГК) в дозе 5–40 мг/сут., 61 — гидроксихлорохин (ГХ), 39 — цитостатики (ЦС), 29 — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе 16 — ритуксимаб (РТМ), 11 — белимумаб (БЛМ), 2 — сочетание РТМ и БЛМ. 10 из 18 пациентов с вторичным АФС получали антикоагулянты (5 — варфарин, 1 — эноксапарин натрия, 4 — прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК)). Все пациенты с первичным АФС получали антикоагулянты (7 — варфарин, 2 — надропарин, 1 — эноксапарин натрия, 3 — ПОАК); 6 — иммуносупрессивные препараты (3 — ГХ, 1 — ГК+ГХ, 1 — ГК, 1 — РТМ+ГК+ГХ; доза ГК варьировала от 1,25 до 5 мг/сут.).

¹ По индексу SLEDAI-2K выделяют следующие степени активности СКВ: 0 баллов — ремиссия; 1–5 баллов — низкая активность; 6–10 баллов — средняя активность; 11–19 баллов — высокая активность; >20 баллов — очень высокая активность.

Таблица 1. Показания к вакцинации при высокой активности системной красной волчанки (n=10)

Показания к вакцинации	n	SLEDAI-2K
Терапия ЦФ +		
– частые инфекции верхних дыхательных путей	1	14
– рецидивирующий бронхит	1	18
Планируемая терапия РТМ +		
– рецидивирующий бронхит	2	14; 15
– повторные пневмонии	1	14
Терапия РТМ + частые инфекции верхних дыхательных путей	3	12; 14; 12
Лечение РТМ или БЛМ в анамнезе +		
– частые инфекции верхних дыхательных путей	1	13
– повторные пневмонии	1	12

Примечание: SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ЦФ – циклофосфан; РТМ – ритуксимаб; БЛМ – белимумаб

10 (13%) пациентов с СКВ (3 из них – с вторичным АФС) были иммунизированы на фоне высокой активности заболевания. В таблице 1 представлены состояния, которые послужили показанием к вакцинации у данной группы больных.

ППВ-23 (Пневмо-23, Sanofi Paster, Пневмовакс, MSD) в количестве 0,5 мл (1 доза) вводили подкожно. В течение года пациенты были обследованы на 4 визитах, во время которых проводились клинические и лабораторные исследования, включая общий анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (определялся уровень общего белка, мочевины, креатинина), иммунологический анализ крови с определением содержания АНФ Нер-2, антител к ДНК (а-ДНК), С3-, С4-компонентов комплемента, криоглобулинов, ревматоидного фактора (РФ), оценивалась концентрация антител к полисахаридам

клеточной стенки *S. pneumoniae* (АТП) в сыворотке крови с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ PCP Ig2 (The Binding Site Ltd, Великобритания). При более чем двукратном повышении концентрации защитных АТП пациент расценивался как «ответчик» на вакцину.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica, версия 12.0 (StatSoft Inc., США). Применялись традиционные методы описательной статистики. Для сравнения качественных переменных использовался точный тест Фишера, для сравнения количественных – t-тест, тест Уилкоксона или Манна – Уитни в зависимости от нормальности распределения.

Результаты исследования

Безопасность. У 36 (46%) пациентов с СКВ вакцинальные реакции отсутствовали, у 38 (49%) отмечались местные реакции легкой и средней степени выраженности, у 3 (3,8%) – незначимые общие реакции (у 1 – общая слабость, у 2 – легкая диарея в течение 1 суток). У 1 (1,3%) пациентки развилась гиперергическая реакция по типу феномена Артюса; симптомы были купированы в течение недели на фоне применения антигистаминных препаратов и ГК местно. При первичном АФС местные реакции легкой степени выраженности отмечены у 3 (23%) больных. У 2 из них наблюдались легкие общие симптомы в день вакцинации («ломота» в мышцах; головная боль и небольшой озноб).

У пациентов с СКВ и АФС за период наблюдения не выявлено ни одного случая обострения заболевания в ближайшие 2–3 мес. после вакцинации; не отмечено рецидивов тромбоза и тромбоземболии при АФС в первые 6 мес. после вакцинации; не зарегистрировано развития новых аутоиммунных заболеваний за весь период наблюдения.

В целом после вакцинации на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии у пациентов с СКВ

Таблица 2. Динамика иммунологических показателей активности системной красной волчанки и индекса SLEDAI-2K в течение года после вакцинации

Показатели	Исходно	Через 1–2 мес. после вакцинации	Через 12 мес. после вакцинации	p
	1	2	3	
а-ДНК (Ме/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма <20 Ме/мл)	27,5 [5,9; 80,0] n=75	26,3 [7,8; 51,5] n=69	18,7 [7,8; 51,8] n=69	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,2$
С3 (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,9–1,8 г/л)	0,90 [0,76; 1,08] n=74	0,97 [0,82; 1,11] n=67	0,92 [0,80; 1,07] n=68	$p_{1-2}=0,21$ $p_{1-3}=0,43$
С4 (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,1–0,4 г/л)	0,15 [0,10; 0,20] n=74	0,16 [0,13; 0,20] n=67	0,17 [0,11; 0,195] n=68	$p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=1,0$
Криоглобулины (+), % (n)	7,1 % (5 из 70)	6,0 % (4 из 67)	10,3 % (7 из 68)	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=0,4$
АНФ Нер-2 ≤1/80, % (n)	10,8 % (8 из 74)	9,0 % (6 из 67)	14,7 % (10 из 68)	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,3$
АНФ Нер-2 1/160–1/320, % (n)	32,4 % (24 из 74)	34,3 % (23 из 67)	30,9 % (21 из 68)	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,5$
АНФ Нер-2 >1/640, % (n)	56,8 % (42 из 74)	56,7 % (38 из 67)	54,4 % (37 из 68)	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,5$
РФ (+), % (n)	9,9 % (7 из 71)	7,5 % (5 из 67)	11,3 % (8 из 71)	$p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3}=0,5$
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 6]	2 [2; 4]	2 [2; 4]	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$

Примечание: а-ДНК – антитела к ДНК; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000

и вторичным АФС к году наблюдения не было отмечено отрицательной динамики иммунологических показателей. Напротив, наблюдалась тенденция к снижению уровня а-ДНК, повышению содержания СЗ и С4. Исходно и через год после вакцинации практически не изменилось соотношение негативных по АНФ больных (10,8% и 14,7% соответственно), пациентов со средними (32,4% и 30,9% соответственно) и высокими титрами АНФ (56,8% и 54,4% соответственно) (табл. 2).

Частота выявления криоглобулинемии за период наблюдения статистически значимо не менялась. У 2 пациенток через год был выявлен низкий уровень криоглобулинов (+1) при исходном их отсутствии, признаков обострения СКВ не наблюдалось. У 1 пациентки через 12 мес. после вакцинации уровень криоглобулинов повысился с +1 до +3, у остальных 6 регистрировались низкие (+1) значения. Во всех 7 случаях наблюдалась низкая активность заболевания.

У 2 пациенток с низкой активностью СКВ, исходно негативных по РФ после вакцинации, отмечено повышение уровня РФ до 19,6 и 26,1 МЕ/мл соответственно (норма <9,5 МЕ/мл). У большинства больных имелись низкие значения РФ — в диапазоне от 12 до 55 МЕ/мл. В двух случаях до и после вакцинации выявлялись высокие концентрации РФ (от 80 до 158 МЕ/мл); исходно у этих больных регистрировалась средняя активность заболевания, через год — низкая.

В первые 1–3 мес. после вакцинации у 5 (7,2%) больных отмечено статистически значимое (более чем на 50% по сравнению с исходным), транзитное нарастание концентрации а-ДНК; у 6 (7,5%) — транзитное повышение титров АНФ (в 2 раза и более по сравнению с исходным); у 1 из этих пациентов наблюдалось сочетанное повышение содержания а-ДНК и АНФ; у всех отсутствовали признаки обострения заболевания. К 12 мес. наблюдения у 6 пациентов имелось статистически значимое нарастание концентрации а-ДНК (у 1 — с признаками умеренного обострения), у 9 — повышение титра АНФ, без обострения заболевания.

Через год после начала наблюдения на фоне проводимой терапии отмечено статистически значимое снижение

индекса SLEDAI-2K, что может свидетельствовать об отсутствии негативного влияния вакцинации на активность СКВ у большинства иммунизированных больных.

В течение года у 7 больных зарегистрировано умеренно выраженное обострение СКВ, по срокам не связанное с введением вакцины (через 3,5–12 мес. после вакцинации). Во всех случаях были выявлены иные, не ассоциированные с вакцинацией, причины обострения (снижение дозы ГК — у 5, психологический стресс — у 1, недостаточная терапия — у 1). У всех больных обострение купировалось умеренным повышением дозы ГК.

У 1 пациентки с СКВ и вторичным АФС через 6,5 мес. после вакцинации на фоне отмены варфарина развился катетер-ассоциированный венозный тромбоз, который разрешился после удаления катетера и возобновления терапии антикоагулянтами.

У 10 пациентов с СКВ (3 из них — с вторичным АФС), которые были иммунизированы на фоне высокой активности заболевания, не отмечено более выраженных поствакцинальных реакций или ухудшения течения болезни.

Данные по иммуногенности вакцины получены у 75 пациентов с СКВ (в т. ч. у 17 с вторичным АФС) и 13 пациентов с первичным АФС. В 1-й группе через 1–2 мес. после вакцинации более чем двукратное повышение концентрации защитных АТП отмечено у 49 (71%) больных, через 12 мес. — у 42 (56%); эти пациенты явились «ответчиками» на вакцину. В группах пациентов с СКВ без АФС ($n=58$), с СКВ и вторичным АФС ($n=17$), с первичным АФС ($n=13$) число «ответчиков» составило 32 (55%), 10 (59%) и 2 (15,4%) соответственно.

У пациентов с СКВ и вторичным АФС проанализирована выраженность иммунного ответа в зависимости от различных факторов.

Среди пациентов моложе 50 лет доля «ответчиков» составила 52,2%, среди пациентов старше 50 лет — 50%.

При длительности заболевания <5 лет число «ответчиков» составило 51,7%, от 5 до 10 лет — 64,3%, свыше 10 лет — 56,3%.

По мере нарастания активности заболевания доля «ответчиков» на вакцину увеличивалась (рис. 1).

Влияние терапии на вакцинальный ответ. В группах пациентов, получавших различные дозы ГК, число

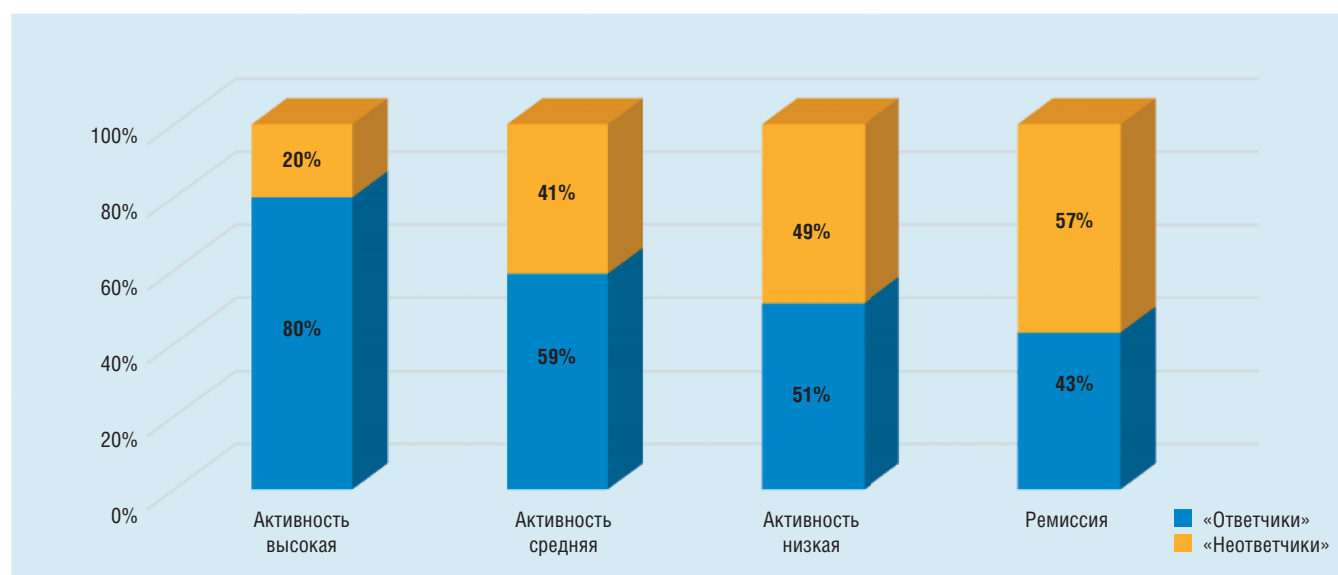


Рис. 1. Вакцинальный ответ при различной активности системной красной волчанки ($n=75$)

«ответчиков» было сопоставимым: при дозе >10 мг/сут. (12,5–40 мг/сут.) – 59%, при <10 мг/сут. – 58%. В подгруппе пациентов ($n=23$), получавших ГК без ЦС (\pm ГХ), и подгруппе ($n=20$) получавших ГК в сочетании с ЦС (\pm ГХ) доля «ответчиков» также не различалась – 65,2% и 65%.

ГИБП и вакцинальный ответ. Среди 29 пациентов с СКВ и вторичным АФС, получавших анти-В-клеточную терапию, только 38% ($n=11$) явились «ответчиками» на вакцину. При проведении стандартной терапии ($n=46$) число «ответчиков» возросло до 67,4% ($n=31$; $p=0,01$). Отсутствовали статистически значимые различия по частоте ответа на вакцину при терапии БЛМ и РТМ – 45,5% и 37,5% соответственно ($p=0,5$). При сочетанной терапии БЛМ и РТМ ($n=2$) адекватный вакцинальный ответ не сформировался.

Соотношение сроков вакцинации и введения ГИБП. 16 из 29 пациентов, получавших ГИБП, были вакцинированы в адекватные сроки: 5 – за 1–6 мес. до начала лечения ГИБП; 11 – через 4,5–7,5 мес. после последнего введения ГИБП и за 1,5–5 мес. до очередного введения. 13 больных вакцинированы в неадекватные сроки: на фоне непрерывной терапии БЛМ ($n=7$); с интервалом <4 мес. после предшествующего введения и менее чем за 1 мес. перед очередным введением РТМ или БЛМ ($n=6$). В 1-й группе «ответчиками» на вакцину явились 8 (50%) пациентов, во 2-й – 3 (23%), однако различия были статистически не значимыми ($p>0,05$). Максимальное число пациентов с адекватным вакцинальным ответом (60%) наблюдалось среди тех, кто был вакцинирован за 1–6 мес. до начала терапии ГИБП. Если анти-В-клеточная терапия уже проводилась, но длилась менее чем 12 мес. до вакцинации, то доля «ответчиков» снижалась до 46,7%, при длительности терапии ≥ 12 мес. – до 11%.

Клиническая эффективность

Данные по клинической эффективности вакцинации у больных СКВ (в т. ч. 18 с вторичным АФС) представлены в таблице 2.

В течение года после вакцинации отмечено статистически значимое уменьшение количества всех ИНДП. При этом в течение года не возникло ни одного эпизода повторной ПН, тогда как до вакцинации повторная ПН отмечалась у 8 из 14 больных. Все 4 случая ПН, возникшие в поствакцинальный период, были нетяжелого течения, не требовали госпитализации, у всех пациентов имелись предрасполагающие факторы – анти-В-клеточная терапия с низким вакцинальным ответом (в т. ч. у 1 – ИЗЛ); 4-ая пациентка (без ГИБП) работала воспитателем в детском саду и имела высокий риск инфицирования пневмококком.

После вакцинации число пациентов с бронхитом значительно снизилось, в основном за счет уменьшения числа острых случаев.

Из ЛОР-инфекций чаще всего встречался синусит, частота которого уменьшилась вдвое. После вакцинации у всех пациентов прекратились обострения фарингита и хронического тонзиллита.

До вакцинации ПН у больных с ИЗЛ (28,6%) встречалась несколько чаще, чем у больных без ИЗЛ (17%); после вакцинации при СКВ с ИЗЛ число ПН уменьшилось в 2 раза (с 28,6% до 14,3%), а при СКВ без ИЗЛ – почти в 4 раза (с 17% до 4,3%). Бронхит также чаще осложнял СКВ с ИЗЛ (71%), чем СКВ без ИЗЛ (21%; $p=0,01$). После вакцинации при ИЗЛ число эпизодов бронхита уменьшилось менее чем в 2 раза (с 71% до 43%), а при СКВ без ИЗЛ – почти в 4 раза (с 21% до 5,7%), что свидетельствует о статистически значимом негативном влиянии ИЗЛ на заболеваемость респираторными

Таблица 2. Респираторные заболевания у больных системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом до и после вакцинации

Респираторные заболевания	1 год до вакцинации ($n=78$)		1 год после вакцинации ($n=77$)		p
	n	%	n	%	
ИЗЛ	7	9%	7	9%	
ИНДП в целом:	34	43,6%	11	14,3%	0,0001
Пневмония:	14	18%	4	5,2%	0,03
– в т. ч. повторная	8		0		
Бронхит:	20	25,6%	7	9%	0,01
– острый бронхит	13	16,7%	5	6,5%	0,04
– обострение хронического бронхита	7	9%	2	2,6%	0,2
Сочетание: бронхит + пневмония	5	6,4%	0		0,07
Инфекции ЛОР-органов:	21	30%	6	7,8%	0,001
Синусит:	11	14,1%	5	6,5%	0,1
– в т. ч. рецидивирующий	1		0	0	
Фарингит рецидивирующий	5	6,4%	0	0	0,07
Обострение хронического тонзиллита	4	5,1%	0	0	0,1
Острый отит	1	1,3%	1	1,3%	
ОРВИ (4 раза в год и чаще)	23	29,5%	2	2,6%	0,000

Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

инфекциями у больных данной группы и более сложной их профилактике.

Все ИНДП при СКВ без АФС встречались чаще, чем при СКВ с вторичным АФС и при первичном АФС: в 48,3%, 27,8%, 11,8% случаев соответственно; в основном за счет более частого развития ПН (20%, 11%, 7,7% соответственно). После вакцинации ПН ($n=4$) развивалась только у больных СКВ без АФС.

ЛОР-инфекции до вакцинации чаще наблюдались при СКВ без АФС, чем при СКВ с вторичным АФС и при первичном АФС (в 30%, 16,7%, 23% случаев соответственно). После вакцинации их частота при СКВ без АФС уменьшилась до 10%, а при первичном и вторичном АФС они не выявлялись.

Генно-инженерные биологические препараты и респираторные инфекции

До вакцинации при СКВ и вторичном АФС на фоне стандартной терапии ПН возникла у 13% пациентов, на фоне лечения ГИБП — у 29%; после вакцинации — у 2% ($p=0,09$) и 10% ($p=0,1$) соответственно. Отмечено уменьшение числа всех ИНДП и ЛОР-инфекций.

ОРВИ >4 раз в год на фоне терапии ГИБП наблюдались статистически значимо чаще, чем без нее, — в 45,8% и 22,2% случаев соответственно ($p=0,03$). После вакцинации

практически все больные отметили значительное уменьшение заболеваемости и ослабление симптомов ОРВИ, за исключением двух случаев (2,6%). У 1 из этих пациентов был выявлен вторичный иммунодефицит ($IgG=0,1$), развившийся после активной терапии РТМ и ЦС, которые были отменены за 5 лет до вакцинации; 2-я больная получала циклофосфан. На рисунках 2, 3 представлена заболеваемость респираторными инфекциями пациентов на фоне стандартной терапии и при использовании ГИБП.

Отмечено, что в течение года до вакцинации при использовании РТМ наблюдалось большее количество ИНДП, чем при назначении БЛМ (83% и 30% соответственно; $p=0,03$), в основном за счет ПН (50% и 0% соответственно; $p=0,03$). 7 случаев ПН были зафиксированы на фоне лечения РТМ ($n=6$) и сочетанной терапии РТМ и БЛМ ($n=1$). После вакцинации 3 из 4 зарегистрированных случаев ПН возникли у пациентов, получавших ГИБП: 1 (6,25%) — на фоне лечения РТМ; 1 (9%) — на фоне лечения БЛМ (впервые); 1 (50%) — при сочетанной терапии РТМ и БЛМ. Все 3 пациента были «неответчиками» на вакцину. По другим респираторным инфекциям явных различий не выявлено. После вакцинации на фоне терапии РТМ отмечено статистически значимое уменьшение количества ИНДП в целом ($p=0,008$) и ПН в частности ($p=0,03$), при назначении БЛМ регистрировались лишь единичные случаи ИНДП и инфекций ЛОР-органов.

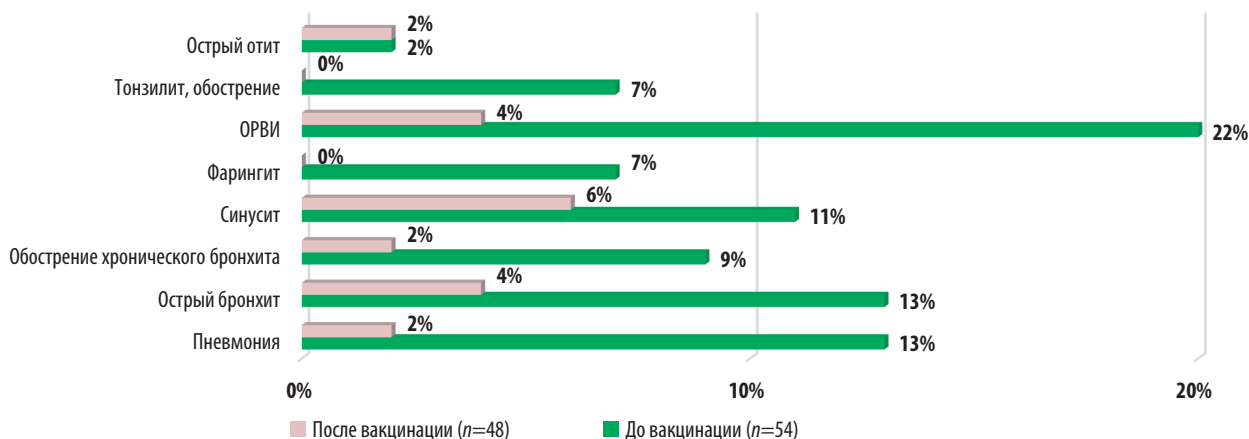


Рис. 2. Респираторные инфекции без терапии генно-инженерными биологическими препаратами до и после вакцинации

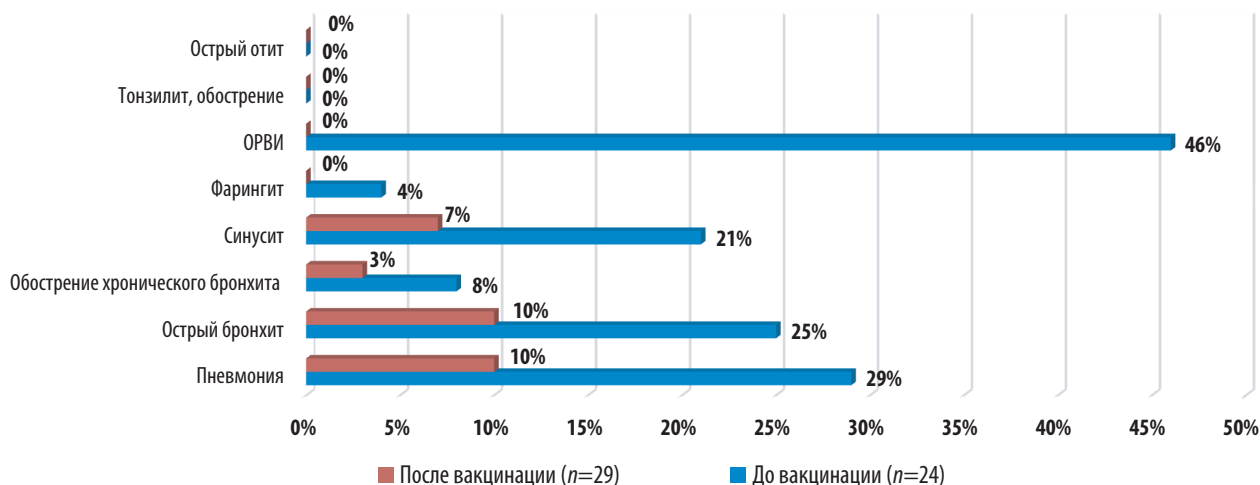


Рис. 3. Респираторные инфекции на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами до и после вакцинации

При анализе заболеваемости респираторными инфекциями среди «ответчиков» и «неответчиков» статистически значимых различий не выявлено.

Отдаленные результаты

30 пациентов с СКВ и вторичным АФС наблюдались в течение 3–6 лет. В течение года до вакцинации ПН была выявлена в этой группе у 16,7% больных, в течение года после вакцинации — у 3,3%, в последующие 3–6 лет ПН не выявлялась. Бронхит до вакцинации возникал у 23,3% пациентов, в течение года после вакцинации — у 6,7%, в последующем — у 6,6%, при этом обострения хронического бронхита не регистрировались. У всех больных ОРВИ отмечались 2–3 раза в год. Через 4–6 лет после вакцинации у 18% пациентов сохранялось более чем 2-кратное превышение исходных уровней АТГ, еще у 18% — менее чем 2-кратное превышение. Пациенты с первичным АФС в целом были прослежены в течение 1,5–4 лет после вакцинации, при этом ни одного случая ПН не отмечено.

Обсуждение

В конце прошлого столетия активность заболевания, наряду с инфекцией, была основной причиной смерти пациентов с СКВ. В последние два десятилетия в связи с внедрением новых методов терапии, а также с улучшением оказания медицинской помощи в целом ситуация изменилась. Наиболее частыми причинами смерти при СКВ во всем мире являются инфекции и сердечно-сосудистые заболевания; чаще всего умирают молодые пациенты с частыми повторными госпитализациями и сопутствующими инфекциями [15]. В среднем во всем мире смертность от инфекции при СКВ удерживается на уровне 27–52%, от сердечно-сосудистых заболеваний — на уровне 15–43% [16–19].

В нашем исследовании почти все пациенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, одна треть — анти-В-клеточные препараты, что явилось основным фактором риска респираторных инфекций [20].

В настоящее время большинство исследователей согласны с тем, что у больных ИВРЗ вакцинация является наиболее надежным методом снижения риска инфекции [21–23]. При этом еще 10 лет назад многие практикующие врачи отказывались от вакцинации из-за опасений вызвать обострение основного заболевания [24]. Вакцинация получает все большее распространение и в основном поддерживается как врачами, так и самими пациентами с ИВРЗ [25–27]. Появляется все больше доказательств безопасности пневмококковых вакцин: они в целом хорошо переносятся, не вызывают обострения заболевания, не приводят к развитию новых аутоиммунных феноменов [28–31].

В нашей группе пациентов не было зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ и АФС или развития нового аутоиммунного заболевания, связанного с проведенной вакцинацией ППВ-23. Частота местных реакций была несколько выше, чем у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [28] (48% и 35% соответственно), что может отражать гиперреактивность иммунной системы при СКВ, однако эти реакции были кратковременными и чаще всего не требовали дополнительных назначений. Отсутствие серьезных нежелательных явлений (НЯ) при пневмококковой вакцинации подтверждено в систематическом обзоре за 2018 г. [32].

В нашем исследовании отмечено, что по мере нарастания активности заболевания увеличивалось число больных, адекватно ответивших на вакцину, и самая высокая доля (80%) «ответчиков» наблюдалась при высокой активности СКВ. Данный факт, вероятно, можно объяснить тем, что пациентам с низкой активностью уже была проведена активная иммуносупрессивная терапия, что привело к стабилизации состояния и послужило причиной снижения вакцинального ответа, а пациентам с высокой активностью СКВ такая терапия только была инициирована или еще предстояла. К сожалению, в доступной литературе данные о вакцинации при высокой активности СКВ отсутствуют.

Во многих исследованиях отмечено отсутствие значимого влияния ППВ-23 на индекс активности SLEDAI у больных СКВ [33, 34]. У наших пациентов не было зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ, статистически значимого связанного с вакцинацией, а медиана индекса активности SLEDAI-2K через год после начала наблюдения снизилась на 2 балла. Получены данные о возможном транзитном повышении после вакцинации уровня основных маркеров активности СКВ без развития симптомов обострения заболевания, что, вероятно, отражает характерную для СКВ иммунологическую нестабильность.

В нескольких работах сообщалось о недостаточной длительности иммунной защиты после пневмококковой вакцинации при СКВ [32]. У наших пациентов статистически значимое повышение концентрации специфических антител через год сохранялось в 56% случаев. Аналогичные результаты получены другими авторами, исследовавшими иммуногенность ППВ-23 при РА и СКВ [35].

В результате многие авторы делают заключение, что в связи с высоким риском пневмококковой инфекции у больных СКВ, учитывая безопасность и по крайней мере частичную эффективность иммунизации у таких больных, последняя необходима во всех случаях — и желательно до начала иммуносупрессивной терапии [32].

У пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию, полноценный вакцинальный ответ регистрировался значительно реже, чем при стандартном лечении, что соответствует наблюдениям других авторов [36–38]. Отмечено, что наименьшее число «ответчиков» на вакцину (11%) было среди больных, которые до вакцинации получали ГИБП более 1 года; если же терапия ГИБП была инициирована после вакцинации, число «ответчиков» возрастало до 60%. Эти данные соответствуют рекомендации EULAR о предпочтительном проведении вакцинации перед планируемой иммуносупрессией [11].

Эксперты EULAR рекомендуют проводить вакцинацию в неактивную фазу заболевания [11]. Часть наших пациентов иммунизированы в активную фазу СКВ, при этом ухудшения состояния и развития НЯ не отмечено. Полученные данные позволяют говорить о безопасности вакцинации выполненной, при необходимости, в активную стадию болезни.

До вакцинации все респираторные инфекции на фоне лечения ГИБП встречались в 2 раза чаще, чем при использовании стандартной терапии. Эти результаты согласуются с данными систематического обзора, вышедшего в 2022 г., в котором проведен анализ инфекционных осложнений у больных СКВ на фоне стандартной терапии, лечения БЛМ, РТМ и анифролумабом. По мнению авторов, превентивная вакцинация может уменьшить риск инфекционных осложнений у этих пациентов [39].

У наших пациентов в течение года после вакцинации в целом отмечено статистически значимое уменьшение числа всех ИНДП и инфекций ЛОР-органов; наиболее значимо уменьшилось число ПН. На фоне стандартной терапии наблюдалось шестикратное, при использовании ГИБП — трехкратное уменьшение числа ПН.

По нашим данным, через 4–6 лет оптимальная концентрация защитных АТП после вакцинации сохранялась только у 18% пациентов, но число респираторных инфекций оставалось на низком уровне. На сегодняшний день не известно, в какой степени показатели иммуногенности коррелируют с клинической эффективностью вакцин у больных ИВРЗ. Более того, показано, что корреляции между уровнем поствакцинальных антител и защитой от пневмококковых инфекций значительно варьируют в различных популяциях в зависимости от серотипов возбудителя и локализации инфекций [40].

Несмотря на факты, подтверждающие безопасность и достаточную иммуногенность пневмококковых вакцин, охват пневмококковой вакцинацией больных ИВРЗ низок во всех странах (20–32,2%), что отражает недостаточное выполнение национальных и международных рекомендаций [41–43].

С учетом вышеизложенного, необходимо продолжать работу по широкому информированию врачей и пациентов о необходимости пневмококковой вакцинации и активного ее внедрения в ревматологическую практику.

Выводы

1. Вакцинация ППВ-23 отличается достаточной иммуногенностью и высокой безопасностью у больных СКВ и АФС.

2. При необходимости вакцинация возможна при высокой активности СКВ, без развития НЯ.

3. Анти-В-клеточные препараты статистически значимо снижают иммунный ответ на вакцину. Если иммунизацию проводить до начала терапии ГИБП или при длительности такого лечения <1 года, число ответивших на вакцину значительно возрастает.

4. После вакцинации возможно транзиторное повышение уровня маркеров активности СКВ без развития симптомов обострения заболевания.

5. После вакцинации среди больных, получавших стандартную терапию отмечено шестикратное, а в группе ГИБП — двукратное уменьшение числа ПН, что свидетельствует о необходимости проведения вакцинации до назначения ГИБП.

6. У пациентов с СКВ, получавших различную терапию, после вакцинации отмечено значительное уменьшение частоты всех респираторных инфекций.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственных заданий 1021051402790-6 и 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

- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. 2005;38(7):473–485. doi: 10.1080/08916930500285352
- Dorham DA, Anwar S, Khaled AS. Infection in systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2021;43(2): 115–118. doi: 10.1016/j.ejr.2020.12.007
- Lu Z, Li J, Ji J, Gu Z, Da Z. Mortality prediction in systemic lupus erythematosus patients with pulmonary infection. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(6):1077–1083. doi: 10.1111/1756-185X.13555
- Singh BK, Singh S. Systemic lupus erythematosus and infections. *Reumatismo*. 2020;72(3):154–169. doi: 10.4081/reumatismo.2020.1303
- García-Guevara G, Ríos-Corzo R, Díaz-Mora A, López-López M, Hernández-Flores J, Frago-Loyo H, et al. Pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus: Epidemiology, microbiology and outcomes. *Lupus*. 2018;27(12):1953–1959. doi: 10.1177/0961203318799207
- Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, The CL, Arden N, Chng HH. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: Characteristics and predictors of outcome. *Lupus*. 2003;12(9):672–676. doi: 10.1191/0961203303lu4520a
- Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024
- Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus*. 2014;23(14):1512–1516. doi: 10.1177/0961203314543918
- Mykietiak A, Carratalà J, Domínguez A, Manzur A, Fernández-Sabé N, Dorca J, et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(7):457–462. doi: 10.1007/s10096-006-0161-8
- van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414–422. doi: 10.1136/ard.2010.137216
- 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
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–2686. doi: 10.1002/art.34473
- Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288–291.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Teh CL, Ling GR. Causes and predictors of mortality in hospitalized lupus patient in Sarawak General Hospital, Malaysia. *Lupus*. 2013;22(1):106–111. doi: 10.1177/0961203312465780
- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis. *Lupus*. 2016;25(7):727–734. doi: 10.1177/0961203315627202

17. Moreno-Torres V, Martínez-Urbistondo M, Gutiérrez-Rojas A, Castejón R, Sánchez E, Calderón-Parra J, et al. Impact of severe infections in SLE: An observational study from the Spanish national registry. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000711. doi: 10.1136/lupus-2022-000711
18. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1
19. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: Causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1043-1053. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538789
20. Danza A, Ruiz-Iratorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: Susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-1294. doi: 10.1177/0961203313493032
21. Murdaca G, Orsi A, Spanò F, Faccio V, Puppo F, Durando P, et al. Vaccine-preventable infections in systemic lupus erythematosus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):632-643. doi: 10.1080/21645515.2015.1107685
22. Chiganer EH, Ochi BC, Lessa CF. Influenza and pneumococcal vaccination coverage in Latin American patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional and comparative study. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):46. doi: 10.1186/s42358-021-00197-1
23. Mathian A, Arnaud L, Adoue D, Agard C, Bader-Meunier B, Baudouin V, et al.; le groupe France lupus érythémateux systémique réseau (FLEUR) et les centres de référence et de compétence des lupus et syndromes des antiphospholipides. Prévention des infections au cours du lupus systémique chez l'adulte et l'adolescent : élaboration de recommandations pour la pratique clinique, à partir d'une analyse de la littérature et de l'avis d'experts [Prevention of infections in adults and adolescents with systemic lupus erythematosus: Guidelines for the clinical practice based on the literature and expert opinion]. *Rev Med Interne*. 2016;37(5):307-320. doi: 10.1016/j.revmed.2016.01.005
24. Millet A, Decaux O, Perlat A, Grosbois B, Jegou P. Systemic lupus erythematosus and vaccination. *Eur J Intern Med*. 2009;20(3):236-241. doi: 10.1016/j.ejim.2008.07.017
25. Nguyen M, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Møller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax_RA). *Scand J Rheumatol*. 2017;46(6):446-453. doi: 10.1080/03009742.2016.1242774
26. Loubet P, Kernéis S, Groh M, Loulergue P, Blanche P, Verger P, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine*. 2015;33(31):3703-3708. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.012
27. Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, Harris H, Galloway J. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:322. doi: 10.1186/s12891-016-1187-4
28. 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;54(6):674-680. [Naumtseva MS, Belov BS, Alexandrova 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 two-year follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):674-680 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-674-680
29. Bukhanova D, Sergeeva M, Belov B, Tarasova G, Cherkasova MV, Muraviev Y, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in RA patients: Results of a 4-year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):1060. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1586
30. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, Sergeeva M, Muraviev Y, Lukina G, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results from 5-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):336. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3173
31. Tarasova G, Belov B, Bukhanova D, Cherkasova M, Solovyev S, Aseeva E, et al. Use of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: The relationship of immunogenicity with therapy. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):785-786. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3646
32. Adawi M, Bragazzi NL, McGonagle D, Watad S, Mahroum N, Damiani G, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of anti-pneumococcal vaccination in systemic lupus erythematosus patients: An evidence-informed and PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(1):73-92. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.002
33. Pugès M, Biscay P, Barnette T, Truchetet MÉ, Richez C, Seneschal J, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: A systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1664-1672. doi: 10.1093/rheumatology/kew211
34. Bühler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159. doi: 10.4414/smw.2015.14159
35. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis*. 2002;34(2):147-153. doi: 10.1086/338043
36. 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;66(7):1016-1026. doi: 10.1002/acr.22246
37. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. 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
38. Binder M, Otto F, Mertelsmann R, Veelken H, Trepel M. The epitope recognized by rituximab. *Blood*. 2006;108(6):1975-1978. doi: 10.1182/blood-2006-04-014639
39. Steiger S, Ehreiser L, Anders J, Anders HJ. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials. *Front Immunol*. 2022;13:999704. doi: 10.3389/fimmu.2022.999704
40. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(7):1055-1065. doi: 10.1128/CVI.00131-10
41. Chehab G, Richter JG, Brinks R, Fischer-Betz R, Winkler-Rohlfing B, Schneider M. Vaccination coverage in systemic lupus erythematosus—a cross-sectional analysis of the German long-term study (LuLa cohort). *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1439-1447. doi: 10.1093/rheumatology/key120
42. Sulis G, Rodrigue V, Wolfson C, McMillan JM, Kirkland SA, Andrew MK, et al. Pneumococcal vaccination uptake and missed opportunities for vaccination among Canadian adults: A cross-sectional analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). *PLoS One*. 2022;17(10):e0275923. doi: 10.1371/journal.pone.0275923
43. Peng L, Wang Y, Zhao L, Chen T, Huang A. Severe pneumonia in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(7):735-742. doi: 10.1177/0961203320922609

Тарасова Г.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>
 Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>
 Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
 Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>