

Метотрексат и иммуногенность вакцин у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

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
²ФГАОУ 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 10.01.2024
Принята 04.03.2024

В настоящее время метотрексат (МТ) остается одним из наиболее часто применяемых в ревматологии иммуносупрессивных препаратов, однако его влияние на иммуногенность вакцин до недавнего времени изучалось лишь в ограниченной степени, что привело к отсутствию четких рекомендаций по применению МТ во время вакцинации. Значительный прогресс был достигнут во время пандемии COVID-19 благодаря динамичному развитию исследований вакцин, в том числе у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. В обзоре представлены данные о влиянии МТ на иммуногенность вакцин против гриппа, пневмококка, опоясывающего герпеса, столбняка/дифтерии/коклюша, желтой лихорадки и COVID-19 (включая гуморальный и клеточный ответы) у ревматологических больных. Продемонстрирована необходимость соблюдения определенных временных интервалов при проведении вакцинации в случае использования МТ. Представлены потенциальные механизмы, посредством которых МТ оказывает влияние на иммуногенность вакцин. Подчеркивается важность дальнейших клинических исследований с целью оценки воздействия терапии МТ на вакцинальный ответ и отработки методик его оптимизации.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, грипп, пневмококковая инфекция, опоясывающий герпес, желтая лихорадка, COVID-19, вакцинация, клинические рекомендации

Для цитирования: Белов БС, Муравьева НВ, Насонов ЕЛ. Метотрексат и иммуногенность вакцин у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):192–202.

METHOTREXATE AND IMMUNOGENICITY OF VACCINES IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

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

Currently, methotrexate (MT) remains one of the immunosuppressive drugs most commonly used in rheumatology. However, its effect on the immunogenicity of vaccines has until recently been studied only to a limited extent, which has led to the lack of clear recommendations for the use of MT during vaccination. Significant progress was made during the COVID-19 pandemic due to the dynamic development of vaccine research, including in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases. The review presents data on the effect of MT on the immunogenicity of vaccines against influenza, pneumococcus, herpes zoster, tetanus/diphtheria/pertussis, yellow fever and COVID-19 (including humoral and cellular responses) in rheumatological patients. The necessity of observing certain time intervals during vaccination in the case of MT use has been demonstrated. The potential mechanisms by which MT influences the immunogenicity of vaccines are presented. The importance of further clinical studies is emphasized in order to assess the effect of MT therapy on the vaccine response and to develop methods for its optimization

Key words: immuno-inflammatory rheumatic diseases, influenza, pneumococcal infection, herpes zoster, yellow fever, COVID-19, vaccination, clinical recommendations

For citation: Belov BS, Muravyeva NV, Nasonov EL. Methotrexate and immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):192–202 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-192-202

Введение

На сегодняшний день метотрексат (МТ) является одним из наиболее часто применяемых в ревматологии препаратов. МТ рассматривается как основной компонент «первой линии» лечения активного ревматоидного артрита (РА) и как «якорный» препарат при проведении комбинированной терапии с другими стандартными (с) или таргетными (т) базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), а также с глюкокортикоидами (ГК). МТ представляет собой основу лечения других воспалительных заболеваний суставов, включая псориатический артрит и полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, а также

используется в лечении ряда системных воспалительных ревматических заболеваний.

Широкое применение МТ в ревматологии и дерматологии послужило пусковым моментом для изучения его влияния на иммуногенность различных вакцин, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции. Но до недавнего времени имевшиеся научные данные не позволяли дать однозначные рекомендации относительно применения препарата в период вакцинации. В частности, в руководстве Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) от 2019 г. было заявлено, что «...временное прекращение приема МТ повышает иммуногенность сезонной вакцинации против гриппа...

Однако в настоящее время не рекомендуется прекращать прием МТ до или после вакцинации против гриппа» [1].

Вызов, брошенный современной медицине пандемией COVID-19, побудил научный мир к проведению многочисленных исследований, посвященных влиянию иммуносупрессивных препаратов на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцинопрофилактики, направленной против SARS-CoV-2 и других наиболее значимых инфекций, в том числе у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). В настоящем обзоре проанализированы результаты работ, посвященных влиянию МТ на иммуногенность отдельных вакцин у взрослых пациентов с ИВРЗ.

При подготовке обзора авторами проведен исчерпывающий поиск литературы (преимущественно англоязычной) в базах данных MEDLINE (через PubMed) по следующим ключевым словам: «methotrexate/rheumatic diseases AND vaccines», «methotrexate/rheumatic diseases/vaccines AND immunogenicity», «methotrexate/rheumatic diseases/vaccines AND humoral/cellular response». Также были рассмотрены материалы двух крупных ежегодных международных ревматологических форумов, проводимых под эгидой EULAR и Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology). Для дальнейшего анализа было отобрано 129 источников, имеющих отношение к данной проблеме.

Грипп

В исследовании, выполненном в Нидерландах, заболеваемость гриппом и гриппоподобными заболеваниями среди больных РА была в 2 раза выше популяционной [2]. По данным шведского общенационального регистра, у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов риски госпитализации и летального исхода, обусловленные гриппозной инфекцией, более чем на 40% превышают таковые в популяции [3]. Риск развития связанных с гриппом осложнений (пневмония, инсульт, инфаркт миокарда), возникающих в течение 30 дней после постановки диагноза гриппа, у больных РА нарастает в 2,75 раза [4].

В настоящее время накоплен большой опыт применения вакцин против гриппа у больных с различными ИВРЗ, в том числе получающих терапию БПВП и ГИБП. В таблице 1 представлены данные о влиянии МТ на иммуногенность гриппозных вакцин, применяемых при ИВРЗ.

Как видно из таблицы 1, в большинстве работ МТ снижал иммуногенность вакцины против гриппа. Для изучения потенциальных преимуществ краткосрочной приостановки приема МТ в период вакцинации J.K. Park и соавт. [16] провели два рандомизированных клинических исследования (РКИ). В первом РКИ 199 пациентов с РА были рандомизированы на 4 группы: а) продолжение приема МТ ($n=54$); б) приостановка приема МТ за 4 недели

Таблица 1. Оценка иммуногенности вакцинации против гриппа у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями при лечении метотрексатом

Автор [источник]	Заболевание (n)	Вакцина	МТ, средняя доза	Частота поствакцинального ответа
Fomin I. et al. [5]	РА ($n=82$) Контроль ($n=30$)	3-валентная	12 мг/нед.	РА + МТ (в зависимости от штамма) – 54–68% РА без МТ – 52–61% Контроль – 54–87%
Kapetanovic M.C. et al. [6]	РА + СпА ($n=291$)	H_1N_1	н/д	РА + МТ – 42% РА + иФНО- α + МТ – 43% СпА + иФНО- α + МТ – 47%
Hua C. et al. [7]	РА (метаанализ 12 работ)	3-валентная	н/д	Снижение ответа как минимум к двум штаммам ($p=0,001$)
van Assen S. et al. [8]	РА ($n=43$) Контроль ($n=29$)	3-валентная	16,3 мг/нед. (монотерапия) 17,5 мг/нед. (в сочетании с РТМ)	Повышение ответа ко всем трем штаммам в группе МТ и в контроле
Gabay G. et al. [9]	РА ($n=82$) СпА ($n=45$) Контроль ($n=138$)	A/09/H1N1	н/д	Снижение ответа в группе МТ по сравнению с контролем (ОР=0,46; $p=0,03$)
França I.L. et al. [10]	РА ($n=107$) Контроль ($n=117$)	H_1N_1 пандемическая	18,4 мг/нед.	Снижение показателей серопротекции и сероконверсии по сравнению с контролем ($p<0,05$)
Ribeiro A.C. et al. [11]	РА ($n=340$) Контроль ($n=234$)	H_1N_1 пандемическая	19,2 мг/кг	Снижение уровня серопротекции по сравнению с контролем (53,2% и 82,9% соответственно; $p<0,05$)
Park J.K. et al. [12]	РА ($n=316$)	4-валентная сезонная	13,3 мг/нед.	МТ – 75,5% и 54,5% ($p<0,001$) при 2-недельной отмене после вакцинации и при непрерывном приеме соответственно
Park J.K. et al. [13]	РА ($n=178$)	4-валентная сезонная	12,6 мг/нед.	МТ – 68,9% и 75,0% при 1- и 2-недельной отмене после вакцинации соответственно
Subesinghe S. et al. [14]	РА ($n=340$) Контроль ($n=234$)	3-валентная сезонная и пандемическая	н/д	Отсутствие различий по отношению к штаммам H_1N_1 ($p=0,27$), H_3N_2 ($p=0,22$), В ($p=0,64$)
Adler S. et al. [15]	ИВРЗ ($n=149$) Контроль ($n=40$)	H_1N_1 пандемическая	16 мг/нед. (РА) 12,8 мг/нед. (СпА)	Статистически значимое снижение на МТ ($p<0,001$)

Примечание: МТ – метотрексат; РА – ревматоидный артрит; СпА – спондилоартрит; н/д – нет данных; иФНО- α – ингибитор фактора некроза опухоли α ; РТМ – ритуксимаб; ОР – относительный риск; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

до вакцинации ($n=44$); в) приостановка приема МТ на 2 недели до и 2 недели после вакцинации ($n=49$); г) приостановка приема МТ в течение 4 недель после иммунизации ($n=52$) трехвалентной гриппозной вакциной. Лучший гуморальный ответ для всех трех штаммов вакцины был достигнут в группе, приостановившей прием МТ на 2 недели до и 2 недели после вакцинации, по сравнению с пациентами, продолжающими лечение МТ (51,0% и 31,5% соответственно; $p=0,044$). Статистически значимое повышение уровня антител к гриппозным штаммам H3N2 и В также наблюдалось у пациентов, приостановивших прием МТ на 4 недели после вакцинации. В другом РКИ, включавшем 316 пациентов с РА, изучалось влияние 2-недельной паузы в приеме МТ на иммуногенность 4-валентной гриппозной вакцины по сравнению с непрерывным приемом препарата. Среди больных, прерывавших лечение МТ, выявлены более высокие показатели удовлетворительного ответа на вакцину, чем у тех, кто продолжал лечение (75,5% и 54,5% соответственно; $p<0,001$). Однако при исходной терапии более низкими дозами МТ ($\leq 7,5$ мг/нед.) прерывание лечения не привело к статистически значимому улучшению поствакцинального ответа [12]. В дальнейшем эти же авторы показали, что 1-недельный перерыв в терапии МТ позволяет получать устойчивый (т. е. в течение 16 недель) ответ на вакцинацию против сезонного гриппа у пациентов с РА, принимающих стабильную дозу препарата, без повышения активности заболевания с той же частотой, как и 2-недельный перерыв. Авторы полагают, что пауза в приеме МТ в течение 1 или 2 недель после введения вакцины – «несложная стратегия, которая может быть легко внедрена в рутинную клиническую практику и поможет обеспечить адекватный охват вакцинацией без неопределенности в отношении безопасности и эффективности вакцин в данной популяции пациентов» [13].

В соответствии с действующими рекомендациями ACR, пациентам с ИВРЗ условно рекомендуется отмена МТ в течение 2 нед. после вакцинации против гриппа, если позволяет активность заболевания. Решение о целесообразности прекращения приема МТ 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 МТ [17].

Пневмококковая инфекция

Значительная заболеваемость и смертность, связанные с инвазивными пневмококковыми инфекциями, определяют важность профилактической вакцинации, особенно у пациентов с ИВРЗ. Для защиты от этих инфекций обычно применяют две пневмококковые вакцины: 13-валентную конъюгированную (ПКВ-13) и 23-валентную полисахаридную (ППВ-23). Иммуногенность обеих вакцин определяется по постиммунизационным титрам антител против серотипов, имеющихся в каждой вакцине. Однако показатель титра, произвольно выбранный в качестве «защитного», может быть различным, поскольку уровень серопротекции для большинства пневмококковых заболеваний точно не установлен. Поэтому в настоящее время в большинстве исследований иммунный ответ на вакцину расценивается как достаточный, если уровни пневмококковых антител после иммунизации как минимум в два раза превышают исходные. Данные по иммуногенности пневмококковых вакцин у больных ИВРЗ, получавших МТ, представлены в таблице 2.

По данным метаанализа, у пациентов с ИВРЗ, получавших различные иммуносупрессивные препараты, включая МТ, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α и ритуксимаб (РТМ), иммунные ответы на ПКВ-13 и ППВ-23 были снижены по сравнению с контролем. При этом снижение поствакцинального ответа на ПКВ-13 было выражено в большей степени. Среди пациентов, получавших РТМ, относительный риск (ОР) отсутствия сероконверсии (неспособности достигнуть

Таблица 2. Оценка иммуногенности пневмококковой вакцинации у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями при лечении метотрексатом

Автор [источник]	Заболевание (n)	Вакцина	МТ, средняя доза	Поствакцинальный ответ
Kapetanovic M.C. et al. [18]	РА (n=149) Контроль (n=47)	ППВ-23	15 мг/нед.	МТ – статистически значимое снижение по сравнению с иФНО- α ($p<0,001$), иФНО- α + МТ ($p=0,006$) и контролем ($p=0,002$)
Kapetanovic M.C. et al. [19]	ВЗС (n=505)	ПКВ-7	15,7–16,4 мг/нед.	Снижение в группах РА + МТ ($p=0,007$), РА + иФНО- α + МТ ($p<0,002$), СпА + иФНО- α + МТ ($p=0,027$)
Bingham C.O. et al. [20]	РА (n=103)	ППВ-23	16,4 мг/нед.	На ≥ 1 пневмококковый серотип: МТ – 82%, РТМ – 57%
Nived P. et al. [21]	РА (n=60) Контроль (n=49)	ПКВ-13	н/д	Снижение концентрации антител ($p=0,037$) и опсонофагоцитарной активности ($p=0,01$)
O'Dell J.R. et al. [22]	РА (n=40)	ППВ-23	13 мг/нед.	Снижение сероконверсии по сравнению с отсутствием приема МТ (55% и 77% соответственно; $p=0,03$)
Mease P.J. et al. [23]	РА (n=184)	ППВ-23	н/д	Снижение концентрации антител по сравнению с отсутствием приема МТ ($p<0,001$)
Migita K. et al. [24]	РА (n=70) Контроль (n=35)	ППВ-23	7,8 мг/нед.	Отсутствие различий по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Rasmussen S.L. et al. [25]	ИВРЗ (n=200)	ППВ-23	25 мг/нед.	Повышение риска отсутствия протективного уровня антител ($p=0,03$)

Примечание: МТ – метотрексат; РА – ревматоидный артрит; ППВ-23 – 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина; иФНО- α – ингибитор фактора некроза опухоли α ; ВЗС – воспалительные заболевания суставов; ПКВ-7 – пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина; СпА – спондилоартрит; РТМ – ритуксимаб; н/д – нет данных; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

двукратного увеличения концентрации антител после вакцинации) варьировал от 4,91 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,32–10,40) до 13,06 (95% ДИ: 2,39–71,34) в зависимости от серотипа пневмококка. Несколько меньшим было влияние на иммунный ответ МТ, для которого указанные показатели ОР колебались от 2,0 (95% ДИ: 1,06–3,77) до 5,41 (95% ДИ: 2,09–13,98) в зависимости от пневмококкового серотипа [26]. Тем не менее, несмотря на снижение иммуногенности, вакцинированные пациенты с РА, получающие МТ, имеют статистически значимо более низкий риск развития пневмонии по сравнению с не получавшими вакцину ($OR=9,7$; $p=0,005$) [27]. По мнению экспертов АСР, во время иммунизации пневмококковыми (равно как и другими неживыми инактивированными) вакцинами условно рекомендуется продолжение терапии иммуносупрессивными препаратами, включая МТ [17].

Коклюш, дифтерия, столбняк

В многоцентровом проспективном когортном исследовании, выполненном швейцарскими авторами, изучалась иммуногенность вакцины против дифтерии/столбняка у 284 больных ИВРЗ и 253 лиц здорового контроля. Показано статистически значимое снижение гуморального ответа на вакцинальный компонент против дифтерии у пациентов, получавших МТ, в то время как последний не оказывал существенного влияния на постиммунизационный уровень противостолбнячных антител [28]. В ходе ретроспективного исследования сопоставлялась продолжительность гуморального ответа (в среднем через 4,4 года после ревакцинации) на комбинированную вакцину «коклюш/дифтерия/столбняк» у 98 больных РА и 77 здоровых лиц. У больных, получавших МТ, отмечено статистически значимое снижение уровня антител к возбудителю коклюша, в то время как в отношении гуморального ответа против столбняка подобного эффекта не наблюдалось [29]. С другой стороны, в двух исследованиях с участием 31 и 34 больных РА, получавших МТ, поствакцинальный противостолбнячный ответ (определяемый как 4-кратное повышение уровня антител после бустерной дозы) был достигнут только в 39% и 42% случаев соответственно [30, 31], что было существенно ниже, чем в здоровой популяции — 82,9% [32].

Herpes zoster

Иммуногенность живой аттенуированной вакцины против herpes zoster (HZ) у пациентов, получавших МТ, оценивалась в трех работах. Первое исследование было проведено с участием 112 пациентов с РА, 55 из которых получали только МТ, 57 — комбинированную терапию МТ + тофацитиниб [33]. Во второе исследование были включены 310 пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, получавших ингибиторы ФНО- α , 48% из которых одновременно принимали МТ [34]. В обоих исследованиях гуморальный ответ на вакцину определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием гликопротеина G, клеточный — методом ELISpot. У пациентов, получавших МТ, отмечено нарастание гуморального ответа в 1,33–1,74 раза, клеточного — в 1,29–1,39 раза, у здоровых лиц — в 1,6–1,7 и 2,0 раза соответственно [35, 36]. J.H. Koh и соавт. [37] сравнивали гуморальный и клеточный ответы на живую аттенуированную противогерпетическую

вакцину у 41 пациента с РА (39 из них получали МТ) с иммунокомпетентным контролем (28 больных остеоартритом (ОА)). Через 12 недель после вакцинации отмечено увеличение поствакцинального иммунного ответа в обеих группах. Показатели гуморального ответа были аналогичными, однако у пациентов с РА клеточный ответ был статистически значимо ниже, чем при ОА ($p=0,001$).

В ходе открытого наблюдательного исследования шведские авторы изучали иммуногенность и безопасность рекомбинантной инактивированной противогерпетической вакцины у 82 больных РА, получавших ингибиторы Янус-киназ (иЯК), в т. ч. 38 — в сочетании с МТ в средней дозе 20 мг/нед., и 51 лица здорового контроля. Положительный гуморальный ответ (увеличение поствакцинальных титров антител в 4 раза и более) наблюдали у 80,5% пациентов и 98,0% лиц контрольной группы ($p=0,0032$). Обращало на себя внимание статистически значимое снижение уровня поствакцинальных антител на фоне лечения иЯК + МТ по сравнению с монотерапией иЯК ($p<0,0001$). Как указывают авторы, пауза в терапии иЯК и/или МТ во время вакцинации, вероятно, может повысить иммуногенность изучаемой вакцины, но такой перерыв в лечении увеличивает риск обострения РА. Таким образом, остается не ясным, принесет ли перерыв в лечении больше пользы, чем вреда, в этой ситуации. Будущие исследования, сопоставляющие поствакцинальный гуморальный ответ и частоту возникновения НЗ у пациентов, получающих различные схемы лечения с приостановкой терапии и без нее, призваны ответить на этот вопрос [38].

Желтая лихорадка

Вакцинация против желтой лихорадки (ЖЛ) показана лицам, путешествующим или проживающим в районах, подверженных риску заражения вирусом ЖЛ. Однако из-за серьезных сомнений по поводу безопасности живая аттенуированная вакцина против ЖЛ не рекомендуется пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, включая терапию МТ. Имеются единичные исследования, сообщающие о серии наблюдений пациентов, получавших МТ и вакцинированных против ЖЛ, как правило непреднамеренно, в эндемичных регионах.

В трех исследованиях описана иммуногенность вакцины против ЖЛ у пациентов, получающих МТ. В работе бразильских авторов 17 пациентов с РА были иммунизированы бустерной дозой вакцины против ЖЛ на фоне терапии МТ через месяц после введения последней дозы инфликсимаба. У 16 из них наблюдалось увеличение титров антител против ЖЛ, один пациент остался серонегативным [39]. В другом исследовании у 16 пациентов, получавших МТ по поводу РА, через 2 года после вакцинации против ЖЛ были обнаружены протективные уровни антител, но более низкие, чем в общей популяции [40]. Сопоставимые результаты были получены в единственном проспективном пилотном исследовании с участием 15 пациентов с ревматическими или дерматологическими заболеваниями, получавших МТ, и 15 человек из контрольной группы, вакцинированных против ЖЛ перед поездкой в эндемичный регион. Через 28 дней после вакцинации у всех испытуемых были достигнуты протективные уровни антител, но медианы титров последних в контроле были выше, чем у больных [41].

Несмотря на то, что имеющиеся данные позволяют считать приемлемой безопасностью БПВП, в частности МТ, во время вакцинации против ЖЛ, общее число таких пациентов с ИВРЗ невелико. Поэтому комитет экспертов АСР условно рекомендовал не вводить вакцину против ЖЛ, а также иные живые аттенуированные вирусные вакцины пациентам, получающим иммуносупрессивные препараты. Для больных, которым действительно необходимо введение живых аттенуированных вакцин по эпидемическим показаниям, рекомендуется приостановить прием МТ на 4 недели до и после вакцинации. Однако такая задержка является в определенной степени приблизительной. Как правило, продолжительность виремии (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 [42]. Поэтому для пациентов, принимающих МТ в дозе $\leq 0,4$ мг/кг/нед., (т. н. «иммуносупрессия низкого уровня» [43, 44]), время задержки приема препарата может быть сокращено, если вакцинация крайне необходима, а риск обострения заболевания при прерывании лечения высокий.

COVID-19

Истинный прорыв в изучении влияния МТ на иммуногенность вакцин произошел в период пандемии COVID-19. Коллективные усилия мирового научного сообщества способствовали беспрецедентному объему исследований иммуногенности вакцин среди пациентов с ИВРЗ, получающих различные иммуносупрессивные препараты. Кроме того, были проведены исследования не только гуморального, но и клеточного поствакцинального иммунитета, что расширило понимание эффективности вакцин в этой уязвимой группе населения.

Как видно из таблицы 3, ряд исследований свидетельствуют о статистически значимом снижении гуморального ответа после 1-й дозы вакцины против COVID-19 под влиянием МТ [45–48]. Также возможно, но менее очевидно влияние МТ на гуморальный ответ после 2-й дозы вакцины (снижение уровня антител и, в меньшей степени, сероконверсии или нейтрализующей способности) [50, 51, 53, 55–58]. Однако в других исследованиях влияние МТ на уровень гуморального ответа или его персистенцию после 2-й дозы вакцины не подтверждено [48, 49, 52, 54, 59, 60].

Таблица 3. Влияние метотрексата на гуморальный ответ на вакцины против COVID-19

Автор [источник]	Заболевания (n)	Вакцина	МТ, средняя доза	Поствакцинальный ответ
Bugatti S. et al. [45]	ИВРЗ (n=140)	Pfizer/BioNTech	14,7 мг/нед.	Высокий риск отсутствия сероконверсии (OR=7,46) после 1-й дозы
Chen Y.J. et al. [46]	ИВРЗ (n=389) Контроль (n=56)	AstraZeneca, Moderna	н/д	Снижение концентрации антител по сравнению с отсутствием приема МТ ($p=0,038$) и контролем ($p<0,001$) после 1-й дозы
Mahil S.K. et al. [47]	Псориаз/ПсА (n=84) Контроль (n=17)	Pfizer/BioNTech	15 мг/нед.	Снижение уровня сероконверсии ($p<0,001$) и концентрации антител ($p=0,015$) после 1-й дозы, отсутствие различий после 2-й дозы
Boekel L. et al. [48]	ИВРЗ (n=507) Контроль (n=239)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna, JNJ-78436735	н/д	Снижение уровня сероконверсии ($p<0,001$) и концентрации антител ($p<0,001$) после 1-й дозы, отсутствие различий после 2-й дозы
Furer V. et al. [49]	ИВРЗ (n=668) Контроль (n=121)	Pfizer/BioNTech	н/д	Отсутствие различий сероконверсии после устранения конфаундинг-факторов (84,1% и 100%; $p=0,08$)
Haberman R.H. et al. [50]	ИВРЗ (n=82) Контроль (n=208)	Pfizer/BioNTech	14,7–15,7 мг/нед.	Снижение уровней сероконверсии по сравнению с отсутствием приема МТ и контролем (62,2%, 91,9% и 98,1% соответственно; $p<0,001$)
Braun-Moscovici Y. et al. [51]	ИВРЗ (n=264)	Pfizer/BioNTech	н/д	Снижение концентрации антител по сравнению с отсутствием приема МТ ($p=0,041$)
Tzioufas A.G. et al. [52]	ИВРЗ (n=224)	Pfizer/BioNTech или Moderna	н/д	Отсутствие различий сероконверсии и концентрации антител по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Frommert L.M. et al. [53]	ИВРЗ (n=308) Контроль (n=296)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna	15 мг/нед.	Снижение концентрации антител по сравнению с контролем ($p=0,005$)
Krasselt M. et al. [54]	ИВРЗ (n=303)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna, Johnson&Johnson	н/д	Отсутствие различий сероконверсии по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Feuchtenberger M. et al. [55]	РА (n=142)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna	13,4 мг/нед.	Снижение концентрации антител по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ, в возрасте >70 лет ($p=0,038$)
Arumahandi de Silva A.N. et al. [56]	ИВРЗ (n=85)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna	13,2 мг/нед.	Снижение нейтрализующей активности ($p<0,001$) и концентрации антител ($p<0,004$) по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Benucci M. et al. [57]	ПсА (n=110) Контроль (n=96)	Pfizer/BioNTech	н/д	Снижение концентрации антител по сравнению с контролем ($p=0,001$)

Автор [источник]	Заболевания (n)	Вакцина	МТ, средняя доза	Поствакцинальный ответ
Sugihara K. et al. [58]	ИВРЗ (n=78) Контроль (n=43)	Pfizer/BioNTech	7,8 мг/нед.	Снижение концентрации антител по сравнению с контролем (p=0,001)
Nemeth D. et al. [59]	РА (n=109)	AstraZeneca, Pfizer/BioNTech Gam-COVID-Vac, Moderna, Sinopharm	н/д	Отсутствие различий концентрации антител по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Silva C.A. et al. [60]	ИВРЗ (n=828) Контроль (n=207)	Sinovac	н/д	Отсутствие различий сероконверсии и нейтрализующей активности по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Aikawa N.E. et al. [61]	ИВРЗ (n=875)	Sinovac	н/д	Отсутствие различий сероконверсии и нейтрализующей активности после бустерной дозы по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ

Примечание: МТ – метотрексат; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ОР – относительный риск; н/д – нет данных; ПсА – псориатический артрит; РА – ревматоидный артрит

Таблица 4. Влияние метотрексата на клеточный ответ на вакцины против COVID-19

Автор [источник]	Заболевания (n)	Вакцина	МТ, средняя доза	Поствакцинальный ответ
Haberman R.H. et al. [50]	ИВРЗ (n=42) Контроль (n=20)	Pfizer/BioNTech	14,7–15,7 мг/нед.	Отсутствие нарастания доли активированных CD8 ⁺ Т-клеток по сравнению с больными, не получавшими МТ, и контролем
Andreica I. et al. [62]	ИВРЗ (n=92)	Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca	н/д	Отсутствие различий по соотношению активированных CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клеток в фенотипе Т-клеточной памяти, по уровню продукции цитокинов CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клетками по сравнению с больными, не получавшими МТ
Mahil S.K. et al. [63]	ПсА/ПсА (n=67) Контроль (n=15)	Pfizer/BioNTech	15 мг/нед.	Отсутствие повышения продукции ИФН-γ, ИЛ-2 и ИЛ-21 после 2-й дозы, в отличие от контроля (p=0,033).
Benucci M. et al. [57]	ПсА (n=110) Контроль (n=96)	Pfizer/BioNTech	н/д	Отсутствие различий субпопуляций лимфоцитов по сравнению с больными, не получавшими МТ, и контролем
Sieiro Santos C. et al. [64]	ИВРЗ (n=147) Контроль (n=50)	Pfizer/BioNTech, Moderna	н/д	Более низкий ответ CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клеток по сравнению с контролем
Wroński J. et al. [65]	ИВРЗ (n=45) Контроль (n=16)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna, Johnson&Johnson	20 мг/нед.	Снижение продукции ИФН-γ по сравнению с контролем после первичной вакцинации и через 4 нед. после ревакцинации (p<0,001).
Wroński J. et al. [66]	ИВРЗ (n=29) Контроль (n=16)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna, Johnson&Johnson	20 мг/нед.	Снижение продукции ИФН-γ по сравнению с контролем через 6 мес. после бустерной дозы (p=0,002)

Примечание: МТ – метотрексат; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; н/д – нет данных; ПсА – псориатический артрит; ИФН – интерферон; ИЛ – интерлейкин

Влияние МТ на клеточный ответ (табл. 4) после введения двух доз вакцины против COVID-19 также оценивается неоднозначно. В литературе имеются сообщения, демонстрирующие как негативное влияние МТ на клеточный ответ (в основном за счет снижения активации Т-клеток) [50, 62, 64, 65], так и отсутствие такого эффекта [57, 63]. Возможно, МТ оказывает большее влияние на кинетику клеточного ответа, чем на его величину, на что указывают некоторые исследователи [62, 63].

Несоответствия между результатами вышеуказанных исследований могут быть связаны с несколькими факторами, включая различия в типах используемых вакцин против COVID-19 (механизмы действия, количество доз и междозовые интервалы), методах контроля (интервалы между взятием образцов и лабораторные тесты, используемые для оценки иммуногенности) и статистического анализа. Кроме того, вероятно, определенную роль сыграло наличие таких факторов, как различия в ревматологических нозологиях, возраст пациентов, коморбидные состояния, проводимая терапия и т. д.

Наряду с вышеизложенным в ряде РКИ и наблюдательных исследований были получены факты, подтверждающие целесообразность кратковременного прекращения приема МТ для повышения иммуногенности вакцины против COVID-19. В РКИ CoronavRheum были включены 92 больных РА, получавших МТ. В период вакцинации 37 из них прекращали прием МТ в течение 2 недель после каждой дозы вакцины Sinovac-CoronaVac; 55 больных продолжали терапию указанным препаратом. Через 6 недель после второй дозы вакцины в группе с перерывом в приеме МТ отмечалось статистически значимое повышение частоты сероконверсии (p=0,019) и титров антител (p=0,019), но при этом отмечено нарастание частоты обострений РА, определяемых по индексу CDAI (Clinical Disease Activity Index; p=0,024) [67]. В ходе британского РКИ VROOM, включавшего 141 пациента с аутоиммунными воспалительными заболеваниями (в т. ч. 51% – с РА), оценивали влияние 2-недельного перерыва в лечении МТ на иммуногенность антиковидных м-РНК- и векторных вакцин. Среди пациентов, прервавших лечение МТ после второй

дозы вакцины, отмечено статистически значимое нарастание уровня поствакцинальных антител к спайковому белку на 4- и 12-недельном этапах наблюдения ($p < 0,001$), но больные этой группы при самостоятельной оценке самочувствия чаще отмечали ухудшение со стороны основного заболевания по сравнению с пациентами, продолжавшими прием МТ (71% и 45% соответственно; $p < 0,001$). Однако частота обращаемости за медицинской помощью в связи с обострением заболевания была сходной в обеих группах (14% и 11% соответственно). Авторы полагают, что полученные результаты «будут полезны для руководящих органов, национальных консультативных комитетов по иммунизации и специализированных обществ, формулирующих рекомендации по использованию МТ во время вакцинации против COVID-19. Эти данные помогут пациентам и клиницистам сделать осознанный выбор в отношении рисков и преимуществ прерывания лечения МТ во время вакцинации против COVID-19, что может иметь последствия для потенциального распространения таких подходов на другие виды терапии». Следовательно, решение о приостановке терапии МТ в контексте вакцинации против COVID-19 врач должен принимать после обсуждения ситуации с пациентом, учитывая предпочтения последнего, стабильность заболевания и предыдущий опыт перерывов в лечении [68].

В соответствии с рекомендациями ACR, отмена МТ на 1–2 недели рекомендуется после каждой процедуры вакцинации против COVID-19 при условии сохранения контроля над активностью заболевания [69]. В то же время, по данным ретроспективного когортного исследования, выполненного германскими авторами, приостановка приема МТ в течение 10 дней от момента получения второй дозы вакцины может быть достаточной с точки зрения сохранения иммуногенности у пациентов старше 60 лет [53].

Поскольку приостановка приема МТ может быть проблематичной у пациентов с ранним или активным заболеванием, в качестве альтернативы данному подходу может быть предложено назначение бустерной дозы вакцины. В ходе крупного обсервационного исследования норвежские авторы оценивали гуморальный иммунный ответ после бустерной вакцинации у 1100 пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию, и 303 лиц контрольной группы. Показано, что третья (бустерная) доза вакцины в рамках первичной вакцинации пациентов с ИВРЗ привела к выраженным гуморальным реакциям, сравнимым с таковыми у здоровых людей из контрольной группы, иммунизированных дважды, к более медленному снижению поствакцинального уровня антитиспайковых антител и была безопасной без каких-либо различий в зависимости от диагноза и проводимой иммуносупрессивной терапии, включая МТ [70]. Хороший ответ на бустерную вакцинацию у больных ИВРЗ также продемонстрирован итальянскими исследователями [71]. В ходе продольного исследования японские авторы изучали влияние МТ на кумулятивную иммуногенность трех доз м-РНК-вакцины против SARS-CoV-2 у больных РА. После 2 доз вакцины выявлено статистически значимое отрицательное влияние МТ на уровень антитиспайковых антител, нейтрализующую активность сыворотки и концентрацию интерферона (ИФН) γ . Более того, у этих же пациентов МТ ухудшал нейтрализующую активность в отношении варианта Омикрон даже после третьей (бустерной) иммунизации. Авторы констатируют необходимость

дальнейших исследований для полного выяснения влияния МТ и его дозы на вакцинальную иммуногенность, включая динамику В- и Т-клеток [72].

В целом роль ревматолога при выборе вышеуказанных вариантов «должна заключаться в том, чтобы после оценки статуса каждого пациента (возраст, сопутствующие заболевания, активность и тяжесть болезни и т. д.) определить на индивидуальном уровне наилучший баланс между контролем заболевания и предотвращением тяжелой инфекции» [73].

Модулирующее действие метотрексата на иммуногенность вакцин

Важный механизм фармакологического действия МТ связан с его влиянием на Т-регуляторные клетки, которые играют фундаментальную роль в поддержании иммунологического гомеостаза. МТ индуцирует высвобождение аденозина, пуринового нуклеозида, который ингибирует активацию Т-клеток и стимулирует апоптоз активированных Т-клеток. Высказано предположение, что эндогенный аденозин может снижать эффективность вакцин [74]. У пациентов, получавших МТ, снижается выработка ИФН- γ , интерлейкина (ИЛ) 4, ИЛ-3, ФНО, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [75, 76], а также уменьшается количество ФНО-продуцирующих CD4⁺-лимфоцитов [77]. Эти данные могут в определенной степени объяснить сниженный клеточный ответ на вакцинацию у пациентов, получавших МТ. Кроме того, выживаемость Т-клеток памяти связана с действием ИЛ-7 и ИЛ-15. Поскольку МТ ингибирует секрецию указанных цитокинов, это может привести к нарушению сохранения иммунной памяти [78–80].

Одним из этапов поствакцинального иммунного ответа является активация В-клеток с превращением их в плазматические антителопродуцирующие клетки (плазмциты). Многочисленные исследования показали, что терапия МТ снижает количество циркулирующих В-клеток. При этом более статистически значимое снижение наблюдается со стороны «переходных» В-клеток [81, 82], которым отводится важная роль в поддержании В-клеточно-опосредованной иммунологической толерантности. По данным шведских исследователей, у пациентов с РА МТ уменьшает количество циркулирующих Th17-клеток, а также ухудшает экспансию плазмобластов (предшественников плазмцитов) и В-клеток памяти после иммунизации пневмококковым конъюгатом [83]. Показано, что взаимодействие МТ с фактором активации В-лимфоцитов (BAFF, B cell-activating factor) индуцирует толерантность к новым антигенам, в т. ч. входящим в состав вакцин, за счет образования аденозина и регуляторных В-клеток [84].

Отмечено, что МТ снижал количество моноцитов у не ответивших на лечение пациентов с РА, получавших пневмококковую вакцинацию. Кроме того, у пациентов с РА при лечении МТ были снижены уровни антипневмококковых IgG по сравнению с больными, не получавшими препарат, и группой контроля. Полагают, что число моноцитов может быть использовано в качестве биомаркера для выявления потенциальных неответчиков на пневмококковую вакцинацию у пациентов с РА, получавших МТ [85].

Заключение

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что МТ негативно влияет на иммуногенность большинства вакцин. Данное обстоятельство особого удивления не вызывает, учитывая значимое действие МТ на различные иммунные механизмы, ряд которых напрямую связан с ответом на вакцину. При этом степень нарушения иммуногенности зависит не от дозы МТ, а от типа вакцины. Накапливаются результаты исследований, свидетельствующие о положительном влиянии краткосрочного перерыва в приеме МТ после введения вакцины для повышения ее иммуногенности, причем такие преимущества были продемонстрированы для вакцинации как против гриппа, так и против COVID-19. Предполагается, что в настоящее время оптимальная продолжительность такого перерыва составляет 10–14 дней после вакцинации. Тем не менее, требуется дальнейшее изучение данного вопроса и оценка влияния временного отказа от приема МТ на иммуногенность других вакцин. У некоторых пациентов приостановка приема МТ может быть затруднена из-за риска обострения заболевания. Однако у большинства больных, продолжающих прием МТ после вакцинации, возможно достижение уровней иммунного ответа, достаточных для обеспечения эффективности вакцины. Поэтому «лучше вакцинировать пациентов во время терапии МТ, чем вообще не вакцинировать» [86].

В то же время к имеющимся данным следует относиться с определенной долей настороженности. Большинство

исследований по иммуногенности вакцин было проведено на пациентах с РА (за исключением работ по COVID-19). Между тем функционирование иммунной системы при разных ИВРЗ существенно различается, поэтому влияние МТ на иммуногенность прививок может быть различным. По-прежнему существуют большие пробелы в понимании механизмов, посредством которых МТ влияет на иммуногенность вакцинации. Несомненно, требуются дальнейшие исследования по рассматриваемой проблеме, чтобы получить ответы на указанные вопросы, столь важные для медицинской науки и практического здравоохранения.

Исследование проводилось 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. 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
2. Dirven L, Huizinga TWJ, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:359–365. doi: 10.3109/03009742.2012.670729
3. 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
4. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: A retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:158. doi: 10.1186/1471-2474-13-158
5. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: The effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(2):191–194. doi: 10.1136/ard.2005.036434
6. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, Aktas T, Mörner A, Geborek P. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R2. doi: 10.1186/ar4427
7. Hua C, Barnetche 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
8. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):75–81. doi: 10.1002/art.25033
9. Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribi C, Meier S, Posfay-Barbe K, et al.; H1N1 Study Group. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: A prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1486–1496. doi: 10.1002/art.30325
10. França IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CG, Moraes JC, Goldstein-Schainberg C, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(11):2091–2098. doi: 10.1093/rheumatology/kes202
11. 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
12. 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
13. Park JK, Lee YJ, Shin K, Kang EH, Ha YJ, Park JW, et al. A multicenter, prospective, randomized, parallel-group trial on the effects of temporary methotrexate discontinuation for one week versus two weeks on seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(2):171–177. doi: 10.1002/art.42318
14. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Galloway JB. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45(6):733–744. doi: 10.3899/jrheum.170710
15. 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

16. 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
17. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, CapPELLi 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
18. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006;45(1):106-111. doi: 10.1093/rheumatology/kei193
19. Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3723-3732. doi: 10.1002/art.30580
20. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64-74. doi: 10.1002/art.25034
21. Nived P, Saxne T, Geborek P, Mandl T, Skattum L, Kapetanovic MC. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjögren's syndrome without disease modifying treatment. *BMC Rheumatol*. 2018;2:12. doi: 10.1186/s41927-018-0019-6
22. O'Dell JR, Gilg J, Palmer W, Haire C, Klassen L, Moore G. Pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 1996;2(2):59-63. doi: 10.1097/00124743-199604000-00001
23. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2004;31(7):1356-1361.
24. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:357. doi: 10.1186/s13075-015-0863-3
25. Rasmussen SL, Fuursted K, Nielsen KA, Laurberg NP, Sørensen MB, Fagerberg SK, et al. Pneumococcal antibody protection in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases with varying vaccination status. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(5):353-360. doi: 10.1080/03009742.2020.1732459
26. van Aalst M, Langedijk AC, Spijker R, de Bree GJ, Grobusch MP, Goorhuis A. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(39):5832-5845. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.039
27. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1289-1291. doi: 10.1136/ard.2010.144451
28. Bühler S, Jaeger VK, Adler S, Bannert B, Brümmerhoff C, Ciurea A, et al. Safety and immunogenicity of tetanus/diphtheria vaccination in patients with rheumatic diseases – A prospective multi-centre cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1585-1596. doi: 10.1093/rheumatology/kez045
29. Holmes CL, Peyton CG, Bier AM, Donlon TZ, Osman F, Bartels CM, et al. Reduced IgG titers against pertussis in rheumatoid arthritis: Evidence for a citrulline-biased immune response and medication effects. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217221. doi: 10.1371/journal.pone.0217221
30. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleiman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: Results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818-822. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427
31. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64-74. doi: 10.1002/art.25034
32. Kovac M, Kostanyan L, Mesaros N, Kuriyakose S, Varman M. Immunogenicity and safety of a second booster dose of an acellular pertussis vaccine combined with reduced antigen content diphtheria-tetanus toxoids 10 years after a first booster in adolescence: An open, phase III, non-randomized, multi-center study. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(8):1977-1986. doi: 10.1080/21645515.2018.1460292
33. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Ndauka CI, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: A randomized phase II trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1969-1977. doi: 10.1002/art.40187
34. 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
35. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al.; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271-2284. doi: 10.1056/NEJ-Moa051016
36. Eberhardson M, Hall S, Papp KA, Sterling TM, Stek JE, Pang L, et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with autoimmune disease: A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1174-1182. doi: 10.1093/cid/cix484
37. Koh JH, Lee J, Kim SH, Kwok SK, Ju JH, Park SH. Safety, and humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(4):465-469. doi: 10.3899/jrheum.170936
38. Källmark H, Bergström T, Nagel J, Gullstrand B, Einarsson JT, Bengtsson AA, et al. Serologic immunogenicity and safety of Herpes Zoster subunit vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Oct 18;kead552. doi: 10.1093/rheumatology/kead552
39. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguera C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):896-898. doi: 10.1002/acr.20045
40. Oliveira AC, Mota LM, Santos-Neto LL, Simões M, Martins-Filho OA, Tauil PL. Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):582-583. doi: 10.1002/art.38960
41. Bühler S, Jaeger VK, Eperon G, Furrer H, Fux CA, Jansen S, et al. Safety and immunogenicity of a primary yellow fever vaccination under low-dose methotrexate therapy – A prospective multi-centre pilot study. *J Travel Med*. 2020;27(6):taaa126. doi: 10.1093/jtm/taaa126
42. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bittan 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
43. 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.
44. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblin 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
45. Bugatti S, De Stefano L, Balduzzi S, Greco MI, Luvaro T, Casaniti I, et al. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose

- of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(12):1635-1638. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220862
46. Chen YJ, Cheng PL, Huang WN, Chen HH, Chen HW, Chen JP, et al. Single-cell RNA sequencing to decipher the immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 and mRNA-1273 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2022;13:920865. doi: 10.3389/fimmu.2022.920865
 47. Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown MA, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e627-e637. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00212-5
 48. Boekel L, Steenhuis M, Hooijberg F, Besten YR, van Kempen ZLE, Kummer LY, et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: A substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(11):e778-e788. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00222-8
 49. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: A multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1330-1338. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647
 50. Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1339-1344. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220597
 51. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryès S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1317-1321. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220503
 52. Tzioufas AG, Bakasis AD, Goules AV, Bitzogli K, Cinoku II, Chatzis LG, et al. A prospective multicenter study assessing humoral immunogenicity and safety of the mRNA SARS-CoV-2 vaccines in Greek patients with systemic autoimmune and autoinflammatory rheumatic diseases. *J Autoimmun*. 2021;125:102743. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102743
 53. Frommert LM, Arumahandi de Silva AN, Zernicke J, Scholz V, Braun T, Jeworowski LM, et al. Type of vaccine and immunosuppressive therapy but not diagnosis critically influence antibody response after COVID-19 vaccination in patients with rheumatic disease. *RMD Open*. 2022;8(2):e002650. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002650
 54. Krasselt M, Wagner U, Nguyen P, Pietsch C, Boldt A, Baerwald C, et al. Humoral and cellular response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under real-life conditions. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(S12):SI180-SI188. doi: 10.1093/rheumatology/keac089
 55. Feuchtenberger M, Kovacs MS, Eder A, Nigg A, Schäfer A. Methotrexate significantly reduces the humoral vaccination response against SARS-CoV-2 in older but not younger patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2022;42(6):959-966. doi: 10.1007/s00296-022-05123-2
 56. Arumahandi de Silva AN, Frommert LM, Albach FN, Klotsche J, Scholz V, Jeworowski LM, et al. Pausing methotrexate improves immunogenicity of COVID-19 vaccination in elderly patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):881-888. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221876
 57. Benucci M, Damiani A, Infantino M, Manfredi M, Lari B, Grossi V, et al. Vaccination for SARS-CoV-2 in patients with psoriatic arthritis: Can therapy affect the immunological response? *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:811829. doi: 10.3389/fmed.2022.811829
 58. Sugihara K, Wakiya R, Kameda T, Shimada H, Nakashima S, Kato M, et al. Humoral immune response against BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with rheumatic disease undergoing immunosuppressive therapy: A Japanese monocentric study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(42):e31288. doi: 10.1097/MD.00000000000031288
 59. Nemeth D, Vago H, Tothfalusi L, Ulakcsai Z, Becker D, Szabo Z, et al. Factors influencing the SARS-CoV-2 infection and vaccination induced immune response in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:960001. doi: 10.3389/fimmu.2022.960001
 60. Silva CA, Medeiros-Ribeiro AC, Kupa LVK, Yuki EFN, Pasoto SG, Saad CGS, et al. Immunogenicity decay and case incidence six months post Sinovac-CoronaVac vaccine in autoimmune rheumatic diseases patients. *Nat Commun*. 2022;13(1):5801. doi: 10.1038/s41467-022-33042-0
 61. Aikawa NE, Kupa LVK, Medeiros-Ribeiro AC, Saad CGS, Yuki EFN, Pasoto SG, et al. Increment of immunogenicity after third dose of a homologous inactivated SARS-CoV-2 vaccine in a large population of patients with autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):1036-1043. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222096
 62. Andreica I, Blazquez-Navarro A, Sokolar J, Anft M, Kiltz U, Pfaender S, et al. Different humoral but similar cellular responses of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under disease-modifying antirheumatic drugs after COVID-19 vaccination. *RMD Open*. 2022;8(2):e002293. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002293
 63. Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown MA, et al. Humoral and cellular immunogenicity to a second dose of COVID-19 vaccine BNT162b2 in people receiving methotrexate or targeted immunosuppression: A longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e42-e52. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00333-7
 64. Sieiro Santos C, Calleja Antolin S, Moriano Morales C, Garcia Herrero J, Diez Alvarez E, Ramos Ortega F, et al. Immune responses to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*. 2022;8(1):e001898. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001898
 65. Wroński J, Jaszczuk B, Roszkowski L, Felis-Giemza A, Bonek K, Kornatka A, et al. Humoral and cellular immunogenicity of COVID-19 booster dose vaccination in inflammatory arthritis patients. *Front Immunol*. 2022;13:1033804. doi: 10.3389/fimmu.2022.1033804
 66. Wroński J, Jaszczuk B, Roszkowski L, Felis-Giemza A, Bonek K, Kornatka A, et al. The kinetics of humoral and cellular responses after the booster dose of COVID-19 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Viruses*. 2023;15(3):620. doi: 10.3390/v15030620
 67. Araujo CSR, Medeiros-Ribeiro AC, Saad CGS, Bonfiglioli KR, Domiciano DS, Shimabuco AY, et al. Two-week methotrexate discontinuation in patients with rheumatoid arthritis vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):889-897. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221916
 68. Abhishek A, Boyton RJ, Peckham N, McKnight Á, Coates LC, Bluett J, et al.; VROOM study investigators. Effect of a 2-week interruption in methotrexate treatment versus continued treatment on COVID-19 booster vaccine immunity in adults with inflammatory conditions (VROOM study): A randomised, open label, superiority trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):840-850. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00186-2
 69. 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
 70. Syversen SW, Jysum I, Tveter AT, Sexton J, Christensen IE, Tran TT, et al. Immunogenicity and safety of a three-dose SARS-CoV-2 vaccination strategy in patients with immune-mediated inflammatory diseases on immunosuppressive therapy. *RMD Open*. 2022;8(2):e002417. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002417
 71. Connolly CM, Teles M, Frey S, Boyarsky BJ, Alejo JL, Werbel WA, et al. Booster-dose SARS-CoV-2 vaccination in patients

- with autoimmune disease: A case series. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(2):291-293. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221206
72. Shirata M, Ito I, Tanaka M, Murata K, Murakami K, Ikeda H, et al. Impact of methotrexate on humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med.* 2023;23(8):4707-4720. doi: 10.1007/s10238-023-01163-5
 73. Durez P, Combe B. Should we stop methotrexate or not for vaccination? *RMD Open.* 2023;9(2):e002798. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002798
 74. Gary EN, Tursi NJ, Warner BM, Cuismano G, Connors J, Parzych EM, et al. Adenosine deaminase augments SARS-CoV-2 specific cellular and humoral responses in aged mouse models of immunization and challenge. *Front Immunol.* 2023;14:1138609. doi: 10.3389/fimmu.2023.1138609
 75. Kremer JM, Lawrence DA, Hamilton R, McInnes IB. Long-term study of the impact of methotrexate on serum cytokines and lymphocyte subsets in patients with active rheumatoid arthritis: Correlation with pharmacokinetic measures. *RMD Open.* 2016;2(1):e000287. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000287
 76. Gerards AH, de Lathouder S, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA. Inhibition of cytokine production by methotrexate. Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003;42(10):1189-1196. doi: 10.1093/rheumatology/keg323
 77. Rudwaleit M, Yin Z, Siegert S, Grolms M, Radbruch A, Braun J, et al. Response to methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell derived tumour necrosis factor alpha, increase of interleukin 10, and predicted by the initial concentration of interleukin 4. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(4):311-314. doi: 10.1136/ard.59.4.311
 78. Bradley LM, Haynes L, Swain SL. IL-7: Maintaining T-cell memory and achieving homeostasis. *Trends Immunol.* 2005;26(3):172-176. doi: 10.1016/j.it.2005.01.004
 79. van Roon JA, Jacobs K, Verstappen S, Bijlsma J, Lafeber F. Reduction of serum interleukin 7 levels upon methotrexate therapy in early rheumatoid arthritis correlates with disease suppression. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1054-1055. doi: 10.1136/ard.2007.081059
 80. Neurath MF, Hildner K, Becker C, Schlaak JF, Barbulescu K, Germann T, et al. Methotrexate specifically modulates cytokine production by T cells and macrophages in murine collagen-induced arthritis (CIA): A mechanism for methotrexate-mediated immunosuppression. *Clin Exp Immunol.* 1999;115(1):42-55. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00753.x
 81. Glaesener S, Quách TD, Onken N, Weller-Heinemann F, Dressler F, Huppertz HI, et al. Distinct effects of methotrexate and etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2590-2600. doi: 10.1002/art.38736
 82. Böhm I. Decrease of B-cells and autoantibodies after low-dose methotrexate. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(7):278-281. doi: 10.1016/s0753-3322(03)00086-6
 83. Nived P, Pettersson Å, Jönsson G, Bengtsson AA, Settergren B, Skattum L, et al. Methotrexate reduces circulating Th17 cells and impairs plasmablast and memory B cell expansions following pneumococcal conjugate immunization in RA patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):9199. doi: 10.1038/s41598-021-88491-2
 84. Park JK, Lee YJ, Bitoun S, Winthrop KL, Choi Y, Lee EB, et al. Interaction between B-cell activation factor and methotrexate impacts immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):282-284. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214025
 85. Elmér E, Nived P, Pettersson Å, Skattum L, Hellmark T, Kapetanovic MC, et al. Methotrexate treatment suppresses monocytes in nonresponders to pneumococcal conjugate vaccine in rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Res.* 2022;2022:7561661. doi: 10.1155/2022/7561661
 86. Wroński J, Ciechomska M, Kuca-Warnawin E. Impact of methotrexate treatment on vaccines immunogenicity in adult rheumatological patients — Lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Biomed Pharmacother.* 2023;165:115254. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115254

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>