

Иммуногенность, эффективность и безопасность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

М.М. Баранова¹, Н.В. Муравьева¹, Б.С. Белов¹, М.Е. Диатропов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБНУ Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН 119071, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 33

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences 119071, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 33

Контакты: Баранова Марина Михайловна, baranovamarina103@gmail.com
Contacts: Marina Baranova, baranovamarina103@gmail.com

Поступила 25.12.2023
Принята 16.04.2024

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире ежегодные эпидемии гриппа приводят примерно к 3–5 млн случаев тяжелых форм заболевания и к 250–500 тыс. случаев смерти. Проблема течения и исходов гриппа является актуальной и для больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в том числе спондилоартритами (СПА). Однако данные по иммуногенности эффективности и безопасности гриппозных вакцин у больных СПА ограничены.

Цель исследования — изучить иммуногенность, эффективность и безопасность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материалы и методы. В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 94 человека: 42 пациента со СПА (28 — с АС, 14 — с ПсА) и 52 человека контрольной группы (КГ) без ИВРЗ. Вакцинацию трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакциной проводили на протяжении трех последовательных эпидемических сезонов: 2020–2021 гг., 2021–2022 гг. и 2022–2023 гг. Большинство пациентов (71,4%) на момент включения в исследование получали иммуносупрессивную терапию. Вакцину вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) внутримышечно на фоне проводимой противоревматической терапии независимо от активности основного ИВРЗ. Уровень IgG антител (АТ) к гемагглютинуину (ГА) вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В определяли с помощью иммуноферментных тест-систем (ООО «ППДП», г. Санкт-Петербург) исходно, через 1–3 мес. (в среднем через $1,6 \pm 0,8$ мес.) и через 6 мес. после вакцинации. Также оценивали клиническую эффективность и безопасность вакцины, в т. ч. влияние на активность АС и ПсА по динамике индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis).

Результаты. На втором и третьем визитах после вакцинации отмечалось значимое нарастание уровня АТ к ГА вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В. За время наблюдения эпизоды гриппа или гриппоподобного заболевания, согласно критериям ВОЗ, отсутствовали у 37 пациентов. Негативного влияния вакцинации на активность основного ИВРЗ не отмечено. Частота поствакцинальных реакций у больных и в КГ была сопоставима.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о достаточной иммуногенности, клинической эффективности и безопасности трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных АС и ПсА.

Ключевые слова: грипп, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, вакцинация, эффективность, иммуногенность, безопасность

Для цитирования: Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Диатропов МЕ. Иммуногенность, эффективность и безопасность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):293–299.

IMMUNOGENICITY, EFFICACY AND SAFETY OF THE THREE-VALENT INACTIVATED INFLUENZA SPLIT VACCINE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Marina M. Baranova¹, Natalia V. Muravyeva¹, Boris S. Belov¹, Mikhail E. Diatropov^{1,2}

According to the World Health Organization (WHO), worldwide, annual influenza epidemics lead to approximately 3–5 million cases of severe forms of the disease and 250–500 thousand deaths. The problem of the course and outcomes of influenza is also relevant for patients with immunoinflammatory rheumatic diseases, including spondyloarthritis (SpA). However, data on the immunogenicity, efficacy and safety of influenza vaccines in patients with SpA are limited.

The aim of the work was to study the immunogenicity, efficacy and safety of the trivalent inactivated influenza split vaccine in patients with ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA), observed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Materials and methods. 94 people were included in the study: 28 patients with AS, 14 patients with PsA, 52 patients in control group (CG) without immunoinflammatory rheumatic diseases. Vaccination with a trivalent inactivated influenza split vaccine was carried out over three consecutive epidemic seasons: 2020–2021, 2021–2022, 2022–2023. The majority of patients (71,4%) received immunosuppressive therapy. The trivalent inactivated influenza split vaccine was administered in an amount of 1 dose (0.5 ml) intramuscularly against the background of anti-rheumatic therapy, regardless of the activity of the main IVR. The level of antibodies (AT) of class G to hemagglutinin (HA) of influenza A (H1N1), A (H3N2) and B viruses was determined using enzyme immunoassay systems manufactured by PPDP LLC (St. Petersburg, Russian Federation) before vaccination, 1–3 (on average, $1,6 \pm 0,8$) and 6 months after it. The clinical efficacy and safety of trivalent inactivated influenza split vaccine were also evaluated, including the effect on the activity of AS and PsA according to the dynamics of BASDAI and DAPSA indices.

Results. At the second and third visits after vaccination the level of AT, determined in units of optical density, to HA of influenza A (H1N1), A (H3N2) and B was significantly higher compared to baseline values. During follow-up, influenza or flu-like disease according to WHO criteria were absent in 37 patients. In general, there was no negative effect of vaccination on the activity of the underlying disease. The frequency of postvaccinal reactions in patients and in CG was comparable.

Conclusions. The obtained results of the study indicate sufficient immunogenicity, clinical efficacy and safety of trivalent inactivated influenza split vaccine in patients with AS and PsA.

Key words: influenza, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, vaccination, efficacy, immunogenicity, safety

For citation: Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, Diatropov ME. Immunogenicity, efficacy and safety of the three-valent inactivated influenza split vaccine in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):293–299 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-293-299

Введение

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся лихорадкой (с температурой 38 °C и выше), симптомами общей интоксикации и поражением дыхательных путей. При наличии типичных симптомов заболевания и отсутствии возможности верификации возбудителя используется предложенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) термин «гриппоподобное заболевание» (ГПЗ), в качестве критериев которого выступают кашель и температура тела 38 °C и выше [1]. По данным ВОЗ, во всем мире ежегодные эпидемии гриппа приводят примерно к 3–5 млн случаев тяжелых форм заболевания и к 250–500 тыс. случаев смерти [1].

Проблема течения и исходов гриппа является актуальной для больных ИВРЗ. В частности, шведские ученые продемонстрировали нарастание риска госпитализации в 2,38 раза и летального исхода в 2,63 раза в связи с гриппом у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), получающих противоревматическую терапию, по сравнению с общей популяцией [2]. В исследовании Н.У. Chung и соавт. [3] вирус гриппа выступал в качестве одного из наиболее частых возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии у больных спондилоартритами (СПА).

Сезонная вакцинация является наиболее эффективным методом профилактики инфекции, вызываемой вирусом гриппа [4], в том числе у больных ИВРЗ [5, 6]. Однако наши собственные данные, а также результаты зарубежных исследований свидетельствуют о крайне низком уровне охвата вакцинацией против гриппа больных СПА, что обусловлено прежде всего отсутствием рекомендаций со стороны медицинских работников [7]. Изложенное выше подчеркивает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – изучить иммуногенность, эффективность, и безопасность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА).

Материалы и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 94 человека: 42 пациента со СПА (28 – с АС, 14 – с ПсА) и 52 человека контрольной группы (КГ) без ИВРЗ. Вакцинацию трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакциной проводили на протяжении трех последовательных эпидемических сезонов. В эпидемическом сезоне 2020–2021 гг. в данный фрагмент исследования были включены 8 пациентов основной группы и 6 человек КГ, в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. – 13 и 26, в эпидемическом сезоне 2022–2023 гг. – 21 и 20 человек соответственно. Клиническая характеристика больных АС и ПсА на исходном визите представлена в таблице 1. Диагноз АС был установлен в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984), ПсА – в соответствии с критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis, 2006). С целью оценки активности ИВРЗ у больных АС использовали Батский индекс активности АС (BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), у больных ПсА – индекс активности ПсА (DAPSA, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis), у пациентов с ПсА дополнительно оценивалась площадь поражения кожи псориазом (BSA, Body Surface Area, %), при распространенном псориазе (BSA ≥ 3%) рассчитывался индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI, Psoriasis Area and Severity Index). Данные индексы были выбраны в соответствии с российскими и международными рекомендациями по оценке активности соответствующих заболеваний [8, 9]. Активность АС считалась низкой при BASDAI < 4, активность ПсА – при DAPSA ≤ 14.

У 69,1% пациентов на момент введения вакцины отмечалась низкая активность заболевания. Распространенный псориаз имелся у 3 больных ПсА, значения индекса PASI составили 3,3, 11,0 и 26,6. Больные ПсА имели меньшую продолжительность заболевания, чем пациенты с АС ($p=0,0015$), статистически значимых различий по полу и возрасту на исходном визите выявлено не было.

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	Всего (n=42)	АС (n=28)	ПсА (n=14)
Пол: мужчины/женщины, n (%)	34 (80,9)/8 (19,1)	23 (82,1)/5 (17,9)	11 (78,6)/3 (21,4)
Возраст (лет), M±σ	41,1±10,5	40,2±9,8	42,8±12,1
Длительность заболевания (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 23]	14 [4; 25]*	7 [6; 8]*
BASDAI, M±σ	–	2,6±1,9	–
DAPSA, M±σ	–	–	13,7±8,6

Примечание: АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориатический артрит; * – различия статистически значимы при $p=0,0015$; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA – Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis

Большинство пациентов (71,4%) на момент включения в исследование получали иммуносупрессивную терапию: ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α ; $n=11$), ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 17 ($n=11$), в том числе в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП; $n=9$), а также монотерапию метотрексатом (МТ; $n=4$), лефлуномидом (ЛЕФ; $n=3$), тофацитинибом ($n=1$). Статистически значимых различий по проводимой терапии между пациентами с АС и ПсА не было. В течение периода наблюдения у 8 пациентов имело место изменение схемы лечения: у 3 — между I и II, у 5 — между II и III визитами. Данные изменения носили разнообразный характер. В частности, между I и II визитами у одного пациента, получавшего иИЛ-17 + сульфасалазин (СУЛЬФ), генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) был отменен; у одного пациента, получавшего комбинированную терапию иИЛ-17 + МТ, был отменен МТ; у одного пациента ЛЕФ был заменен на МТ. Двум пациентам к визиту III к терапии был добавлен ГИБП, двум — произведена замена одного класса ГИБП на другой, у одного пациента иммуносупрессивная терапия была полностью отменена.

В КГ преобладали женщины (57,7%; $p=0,0002$), средний возраст составил $48,1 \pm 14,7$ года. Статистически значимых различий по возрасту между исследуемыми группами не наблюдалось ($p>0,05$).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 20 от 17.12.2020). У всех участников исследования было получено информированное согласие.

В исследование не включали больных с переносимостью компонентов вакцины в анамнезе, симптоматикой выраженной печеночной и/или почечной недостаточности, вакцинированных от гриппа в текущем эпидемическом сезоне, с наличием текущего инфекционного заболевания, а также беременных и кормящих грудью женщин.

Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся противоревматической терапии вне зависимости от активности основного заболевания. Трехвалентную инактивированную гриппозную сплит-вакцину вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) в дельтовидную мышцу. Период наблюдения пациентов составлял 6 месяцев от момента вакцинации и включал 3 визита: исходный, через 1–3 мес. (в среднем через $1,6 \pm 0,8$ мес.) и через 6 мес. после вакцинации. Каждый визит включал сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку активности ИВРЗ с использованием общепринятых индексов, а также лабораторные методы обследования, включая общий клинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), антинуклеарного фактора (АНФ) на клетках HEp-2, а также уровня IgG антител (АТ) к гемагглюнину (ГА) вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В с помощью иммуноферментных тест-систем производства ООО «ППДП» (г. Санкт-Петербург). Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Иммуногенность и клиническая эффективность

Оценка иммуногенности инактивированной трехвалентной гриппозной сплит-вакцины выполнена у 40 пациентов; 2 больным в связи с отсутствием возможности выполнения последующих визитов оценка иммуногенности не проводилась. 1 из 40 больных не явился на второй визит, трое других — на третий. После вакцинации наблюдалось статистически значимое повышение уровня АТ к ГА вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В (рис. 1, 2, 3). Пиковый иммунный ответ среди больных АС и ПсА зафиксирован на визите II. К визиту III отмечалось некоторое снижение иммунного ответа, однако уровень АТ оставался статистически значимо выше исходного для всех штаммов вируса гриппа.

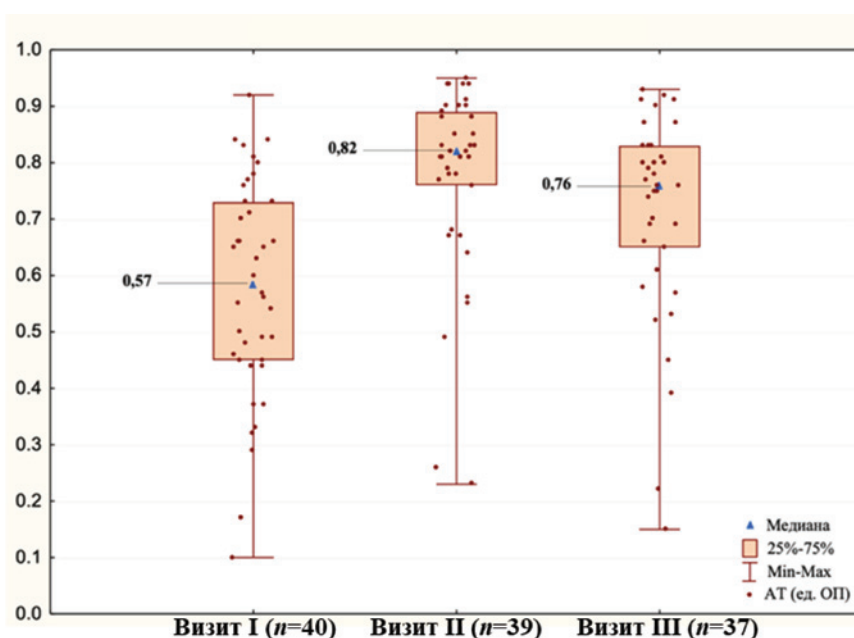


Рис. 1. Динамика уровня антител (АТ) к гемагглюнину вируса гриппа А (H1N1) у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом на протяжении периода наблюдения (ед. ОП): различия статистически значимы при $p_{I-II}=0,000001$ и $p_{I-III}=0,000004$

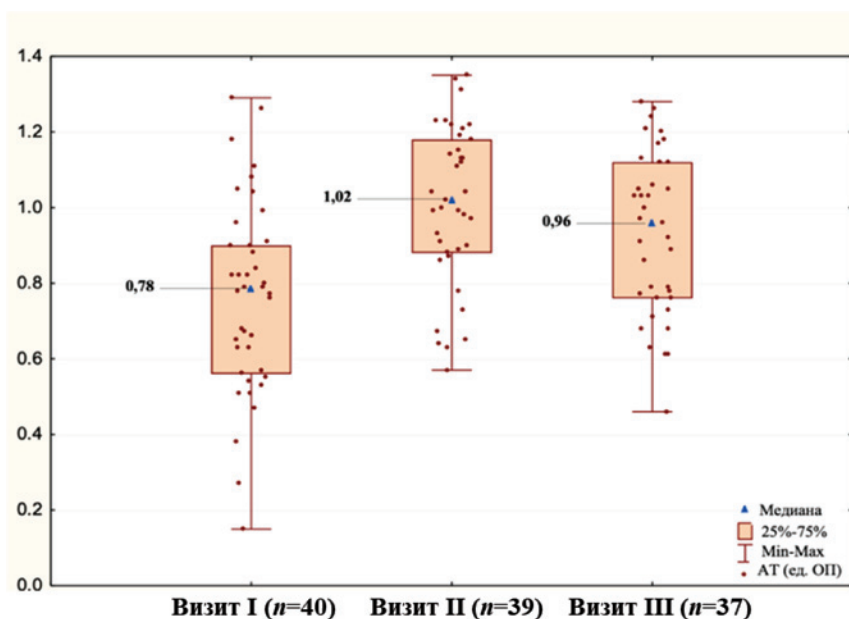


Рис. 2. Динамика уровня антител (АТ) к гемагглюнину вируса гриппа А (H3N2) у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом на протяжении периода наблюдения (ед. ОП): различия статистически значимы при $p_{I-II}=0,000001$ и $p_{I-III}=0,000001$

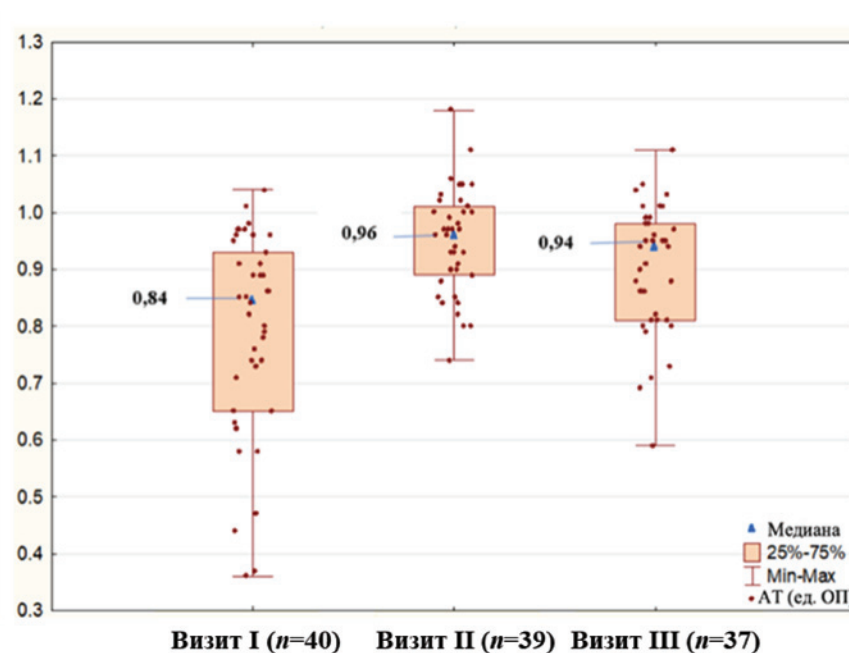


Рис. 3. Динамика уровня антител (АТ) к гемагглюнину вируса гриппа В у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом на протяжении периода наблюдения (ед. ОП): различия статистически значимы при $p_{I-II}=0,000001$ и $p_{I-III}=0,000038$

Сходная динамика уровня АТ наблюдалась в КГ (табл. 2).

Таблица 2. Динамика уровня антител к гемагглюнину вируса гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В в контрольной группе на протяжении периода наблюдения, ед. ОП

Визиты	n	А (H1N1)	А (H3N2)	В
Визит I	22	0,88 [0,6; 1,17]	0,77 [0,55; 1,0]	0,88 [0,8; 1,0]
Визит II	21	1,11 [0,84; 1,22]*	1,11 [0,68; 1,19]*	0,98 [0,84; 1,07]*
Визит III	19	1,07 [0,7; 1,18]*	0,89 [0,6; 1,16]*	0,9 [0,82; 1,02]*

Примечание: * – различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы при $p < 0,05$

В КГ исходный уровень АТ к гриппу А (H1N1) был выше, чем в группе больных АС и ПсА ($p=0,0006$), в ходе дальнейшего наблюдения данные различия сохранялись ($p_{II}=0,0002$; $p_{III}=0,006$). Уровень АТ к гриппу А (H3N2) и гриппу В был сопоставим между группами на всех трех визитах.

Согласно полученным данным, проводимая терапия не оказывала существенного влияния на динамику поствакцинальных АТ. При анализе подгрупп пациентов, у которых имело место изменение схемы лечения в процессе наблюдения, статистически значимые различия в динамике уровня поствакцинальных АТ наблюдались лишь по штамму гриппа типа В: у пациентов, исходно получавших

иммуносупрессивную терапию, уровень АТ к визиту III был статистически значимо ниже, чем у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные препараты + СУЛЬФ: $0,88 \pm 0,12$ против $0,96 \pm 0,07$ ед. ОП соответственно ($p=0,04$).

Клиническая эффективность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины была оценена у 39 из 42 включенных в исследование пациентов с АС и ПсА. За все время исследования эпизоды гриппа или ГПЗ отсутствовали у 37 (94,9%) из них. У двух пациентов с АС в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. зарегистрировано два случая, отвечающих критериям ГПЗ. При этом наблюдалось развитие лихорадки до $38,5^\circ\text{C}$, сопровождающейся общими симптомами (слабость, недомогание, головная боль, миалгии, артралгии) и кашлем; у одного больного также наблюдались аносмия и дисгевзия. В первом случае экспресс-тест на SARS-CoV-2 был отрицательным, во втором указанное исследование не выполнялось, исследования с использованием полимеразной

цепной реакции на SARS-CoV-2, равно как на вирусы гриппа А и В, не проводились ни в одном случае. Вышеуказанные симптомы у обоих пациентов полностью купировались на фоне симптоматической терапии в течение 7–10 дней.

Безопасность

Частота поствакцинальных реакций (ПВР) у пациентов с АС и ПсА и в КГ была сопоставимой. Так, местные ПВР при СпА отмечались в 7,1%, в КГ — в 5,8% случаев: по 3 человека в каждой группе сообщили о боли в руке в течение 2 дней. У одного пациента с АС и одного испытуемого из КГ наблюдалось развитие гиперемии до 2 см в диаметре в месте введения вакцины. Все имеющиеся местные ПВР регрессировали самостоятельно в течение 1–3 дней после вакцинации. Системных ПВР ни в одной из групп не наблюдалось.

Динамика показателей активности АС и ПсА отражена на рисунках 4 и 5.

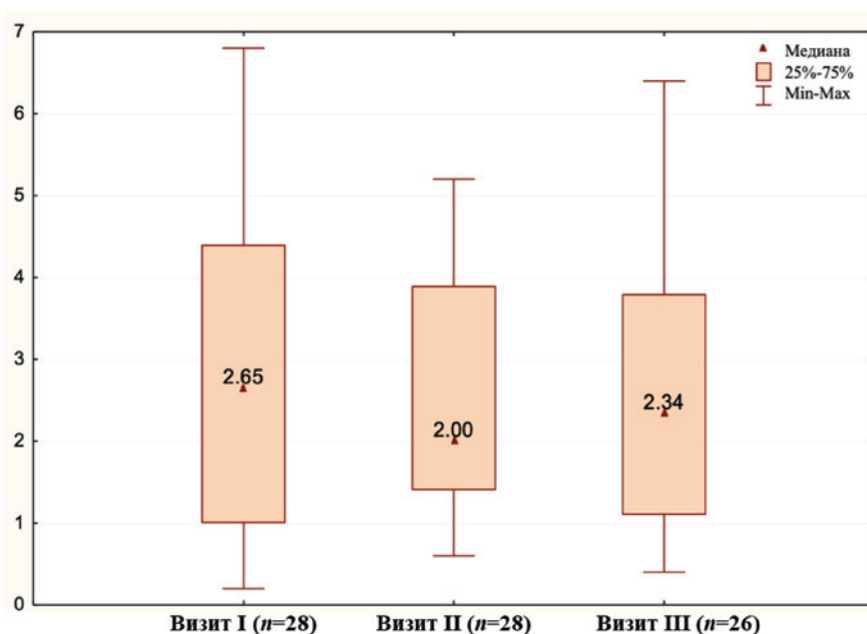


Рис. 4. Динамика индекса BASDAI у больных анкилозирующим спондилитом: различия статистически значимы при $p_{I-II, I-III} \geq 0,05$

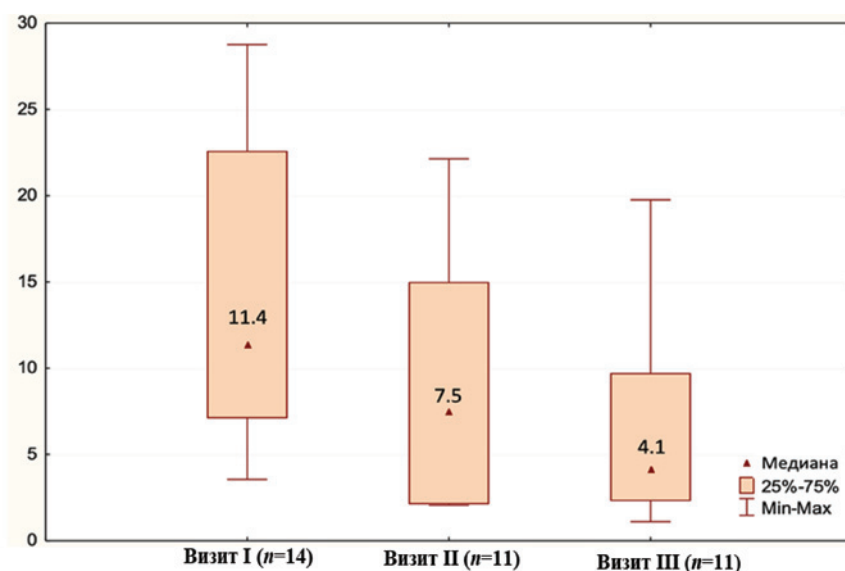


Рис. 5. Динамика индекса DAPSA у больных псориатическим артритом: различия статистически значимы при $p_{I-II, I-III} \geq 0,05$

Как видно из представленных графиков, на протяжении периода наблюдения течение АС и ПсА оставалось стабильным. Обострения ИВРЗ в течение месяца после вакцинации не отмечено ни у одного больного. При дальнейшем наблюдении сохранение активности ИВРЗ у двух пациентов потребовало замены одного класса ГИБП на другой, еще у двух — присоединения терапии ГИБП. Увеличение площади поражения кожи псориазом, а также тяжести псориаза не зарегистрировано ни у одного больного.

Обсуждение

В настоящее время в мировой литературе имеется ограниченное количество работ, оценивающих клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность вакцин против гриппа у больных АС и ПсА, а подавляющее большинство рекомендаций основано на экстраполяции данных из исследований с участием больных ревматоидным артритом (РА), что обуславливает актуальность настоящего исследования.

В нашей работе у пациентов с АС и ПсА было продемонстрировано статистически значимое нарастание уровня поствакцинальных АТ ко всем включенным в вакцину штаммам, сохраняющееся по прошествии 6 месяцев после вакцинации. Различий в динамике поствакцинального ответа между пациентами и КГ на протяжении периода наблюдения выявлено не было. Более высокий исходный уровень АТ к гриппу А (H1N1), отмечавшийся в КГ и сохраняющийся на протяжении всего периода наблюдения, по всей вероятности, связан с фактом ежегодной вакцинации против пандемического гриппа А (H1N1) медицинских работников, которые составили КГ. Нами не было получено убедительных данных о снижении уровня гуморального поствакцинального ответа в связи с проводимой иммуносупрессивной терапией, в том числе мы не отметили негативного влияния на поствакцинальный ответ применения МТ и иФНО- α , описанного в ряде работ [10, 11]. С другой стороны, в метаанализе S. Subesinghe и соавт. [12] уровень серопротекции у больных РА ($n=350$), получающих МТ, и в КГ ($n=437$) был сопоставим: относительный риск (ОР) — 0,88, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,69–1,11 — для штамма А (H1N1); ОР=0,94, 95% ДИ: 0,85–1,04 — для штамма А (H3N2); ОР=1,15, 95% ДИ: 0,63–2,10 — для гриппа В ($p>0,05$). В обзоре М.А. Friedman и соавт. [13] также констатировано отсутствие статистически значимого влияния терапии иФНО- α на частоту серопротекции после вакцинации от гриппа среди больных ИВРЗ. По мнению Y. van Sleen и соавт. [14], указанные различия отчасти могут быть обусловлены особенностью иммунного ответа на различные типы вакцин. Следует отметить, что в нашем исследовании имело место значительное количество комбинаций различных препаратов, а у 19,05% пациентов, включенных в исследование, в процессе наблюдения была изменена схема лечения. С нашей точки зрения, взаимосвязь поствакцинального ответа и проводимой иммуносупрессивной терапии, безусловно, требует дальнейшего изучения на большей когорте больных АС и ПсА.

Значительная часть имеющихся исследований посвящена иммуногенности и влиянию различных факторов на показатели поствакцинального ответа, в то время как клиническая эффективность, которая по сути является целью вакцинации, не оценивается. Особенностью

нашей работы было наблюдение пациентов с АС и ПсА на протяжении всего эпидемического сезона, в ходе которого была продемонстрирована высокая клиническая эффективность инактивированной трехвалентной гриппозной сплит-вакцины, составившая 94,9%. Кроме того, принимая во внимание циркуляцию SARS-CoV-2, а также сходство клинической симптоматики обоих заболеваний, трактовка двух случаев как ГПЗ, зафиксированных в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг., с нашей точки зрения, представляется неоднозначной и не свидетельствует об абсолютной неэффективности вакцинации против гриппа у данных пациентов.

Одним из важных аспектов применения любых вакцин у больных ИВРЗ является их безопасность. В нашей работе ПВР, отмечавшиеся у больных АС и ПсА после введения инактивированной трехвалентной гриппозной сплит-вакцины, регистрировались редко, были исключительно местными, носили легкий характер и не потребовали никакого дополнительного медицинского вмешательства.

В течение периода наблюдения активность ИВРЗ оставалась стабильной, включая как клинические, так и лабораторные (СОЭ и уровень СРБ) параметры, в том числе у трети больных с умеренной/высокой активностью на момент вакцинации от гриппа. Случаев обострения кожного псориаза выявлено не было, что согласуется с данными других исследователей, подтвердивших безопасность вакцин против гриппа у больных АС и ПсА [15, 16].

В настоящее время в зарубежной литературе широко обсуждается вопрос использования высокодозных гриппозных вакцин, в которых содержится четырехкратная концентрация антигенов, по сравнению со стандартной дозой [6]. С нашей точки зрения, такой подход нуждается в дальнейшем изучении, особенно в аспекте полученных в настоящей работе данных о достаточной эффективности, иммуногенности и высокой безопасности инактивированной трехвалентной вакцины против гриппа у больных АС и ПсА.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о достаточной эффективности, иммуногенности (в том числе на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии) и высокой безопасности трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных АС и ПсА. Данная вакцина может быть рекомендована для широкого внедрения в практику ведения указанных пациентов.

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

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Российское научное общество терапевтов. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Грипп у взрослых. 2022. [National Association of Specialists on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky, Russian Scientific Society of General Physicians. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation: Influenza in adults. 2022 (In Russ.)]. URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/gripp-u-vzroslyh_27700/ (Accessed: 22nd December 2023).
2. 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
3. Chung HY, Tam LS, Chan SCW, Cheung JPY, Wong PY, Ciang CO, et al.; Hong Kong Society of Rheumatology. Risk of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in patients with spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20962618. doi: 10.1177/1759720X20962618
4. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):36-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X
5. 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
6. 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 Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):449-464. doi: 10.1002/acr.25045
7. Molto A, Gossec L, Poiraudau S, Claudepierre P, Soubrier M, Fayet F, et al. Evaluation of the impact of a nurse-led program of systematic screening of comorbidities in patients with axial spondyloarthritis: The results of the COMEDSPA prospective, controlled, one year randomized trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):701-708. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.012
8. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rummyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-350 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
9. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Чамурлиева МН. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22-35. [Korotaeva TV, Korsakova YL, Loginova EY, Gubar EE, Chamurlieva MN. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
10. Elkayam O, Amir S, Mendelson E, Schwaber M, Grotto I, Wollman J, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):1062-1067. doi: 10.1002/acr.20465
11. 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
12. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Gallo-way 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
13. Friedman MA, Curtis JR, Winthrop KL. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1255-1265. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221244
14. van Sleen Y, van der Geest KSM, Huckriede ALW, van Baarle D, Brouwer E. Effect of DMARDs on the immunogenicity of vaccines. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(9):560-575. doi: 10.1038/s41584-023-00992-8
15. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Лукина ГВ, и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018;(12):106-110. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, Erdes S, Dubinina TV, Lukina GV, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Medical Council*. 2018;(12):106-110 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-106-110
16. Furer V, Zisman D, Kaufman I, Arad U, Berman M, Sarbagil-Maman H, et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*. 2020;38(4):847-851. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.081

Баранова М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5264-337X>

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

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

Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>