

Вакцинация в ревматологии: современные аспекты

Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М., Полянская М.В.

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

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

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Contact: Boris Belov; belovbor@yandex.ru

Поступила 01.09.14



Б.С. Белов – руководитель лаборатории изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



М.С. Наумцева – аспирант ФГБНУ им. В.А. Насоновой



Г.М. Тарасова – старший сотрудник лаборатории изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



М.В. Полянская – научный сотрудник лаборатории изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Инфекционные заболевания по-прежнему остаются серьезной социальной и медицинской проблемой. В ревматологии значимость коморбидных инфекций за последнее время существенно увеличилась, особенно в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. Одним из путей решения указанной проблемы является изучение и активное применение различных вакцин. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против гриппа, инфекций, обусловленных пневмококками, вирусами герпеса, папилломы человека и гепатита В у ревматологических больных. Обсуждаются безопасность и иммуногенность вакцинации, связанной с предупреждением инфекций дыхательных путей как наиболее частой причины неблагоприятного исхода при ревматических заболеваниях. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.

Ключевые слова: ревматические заболевания; коморбидные инфекции; грипп; пневмония; хронические вирусные инфекции; вакцинация.

Для ссылки: Белов БС, Наумцева МС, Тарасова ГМ, Полянская МВ. Вакцинация в ревматологии: современные аспекты. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):660–668.

VACCINATION IN RHEUMATOLOGY: CURRENT ASPECTS

Belov B.S., Naumtseva M.S., Tarasova G.M., Polyanskaya M.V.

Infectious diseases still remain a serious social and medical problem. The importance of comorbid infections in rheumatology has increased substantially in recent years, particularly due to the clinical introduction of biologicals. The investigation and active use of different vaccines are one of the ways to solve the above problem. This review considers the issues concerning the use of vaccines against influenza, infections caused by pneumococci, herpesviruses, human papillomavirus, and hepatitis B virus in rheumatology patients. It discusses the safety and immunogenicity of vaccination associated with the prevention of airway infections as the most common cause of a poor outcome in rheumatic diseases. The main areas of future investigations in the problem under consideration are defined.

Key words: rheumatic diseases; comorbid infections; influenza; pneumonia; chronic viral infections; vaccination.

Reference: Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM, Polyanskaya MV. Vaccination in rheumatology: Current aspects. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):660–668.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-660-668>

Инфекционные болезни представляли наибольшую угрозу для здоровья людей на протяжении всей истории человечества. Еще в древние времена эпидемии различных инфекций буквально выкашивали города и страны. На грани вымирания оказывались целые народы. Это заставляло людей принимать различные меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилищ, «закрытие» городов),

явившиеся прообразом современных противоэпидемических мероприятий.

В наступившем XXI в. инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 25% всех летальных исходов в мире обусловлены инфекционными и паразитарными болезнями. С учетом роли

инфекций в неинфекционной клинической практике этот показатель достигает 35%. В процессе эволюции инфекционной патологии открываются ранее неизвестные аспекты данной проблемы, требующие новых подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Изложенное практически полностью относится к ревматологии, где значимость коморбидных инфекций (КИ), особенно при системных болезнях соединительной ткани, за последнее время существенно увеличилась. По данным российского многоцентрового исследования, частота КИ у стационарного контингента больных ревматическими заболеваниями (РЗ) составила 9,7%. При этом частота вторичных инфекций была максимальной у стационарных больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) – 38,1 и 19,7% соответственно [1].

О высокой частоте КИ, осложняющих течение РА, известно в течение последних 50 лет. КИ у больных РА развиваются в 1,5–2 раза чаще, чем в популяции, и являются второй по частоте (после активности болезни) причиной смерти пациентов [2]. При СКВ частота КИ составляет от 27 до 50%. При этом в качестве причин летальности инфекции занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а в некоторых работах – опережая ее, и, по данным мультивариантного анализа, относятся к основным предикторам летального исхода [3]. В рамках многоцентрового исследования EUSTAR инфекции были причиной смерти 13 % больных системной склеродермией (ССД) [4]. О важности рассматриваемого вопроса также свидетельствует факт, что в 20–24% случаев развитие катастрофического антифосфолипидного синдрома было связано с предшествующей инфекцией [5, 6].

В последнее время значимость проблемы КИ существенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза РЗ. По мере накопления мирового клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация применения ГИБП с нарастающим риском развития КИ различной природы и локализации.

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других областях медицины, невозможно. Реальным выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. Однако, несмотря на имеющиеся рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) [7], Американской коллегии ревматологов (ACR) [8], Американского общества инфекционных болезней (IDSA) [9], а также других международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации. Своеобразный аудит, проведенный во Франции и Великобритании, показал, что частота охвата вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции среди больных РЗ была достаточно низкой (субоптимальной) и составила 28 и 37% соответственно [10, 11]. По данным международного одномоментного исследования COMORA, включавшего более 4500 больных РА, вышеупомянутые показатели были еще более низкими – 25,3 и 17,2% соответственно [12].

Полагают, что одной из причин низкого охвата вакцинацией больных ревматологического профиля может быть отсутствие рекомендаций со стороны лечащих врачей [10, 11, 13].

В настоящей статье будут рассмотрены вопросы, касающиеся применения отдельных вакцин при РЗ.

Грипп

В конце 70-х годов прошлого века в США в рамках Национальной программы по вакцинации против гриппа было выполнено пять аналогичных по дизайну исследований [14–18], имевших целью изучить эффективность и переносимость моно- и бивалентной противогриппозных вакцин у больных СКВ в неактивной фазе заболевания. В абсолютном большинстве случаев продемонстрирована высокая иммуногенность вакцины, показатели сероконверсии¹ были аналогичны таковым в контрольной группе. Обострение заболевания зарегистрировано у 4 (3,2%) из 125 вакцинированных больных СКВ и у 1 (4,8%) из 21 пациента без вакцинации.

Голландские авторы отметили у больных СКВ снижение Т-клеточного иммунного ответа на противогриппозную вакцину, связанное с терапией преднизолоном и/или азатиоприном [19]. При повторной (бустерной) вакцинации нарастание показателей сероконверсии и среднего геометрического титра (СГТ) поствакцинальных антител наблюдалось только у больных СКВ, не вакцинированных в течение предыдущего года [20].

Представляет несомненный интерес выполненное французскими авторами многоцентровое исследование иммуногенности и безопасности вакцинации против сезонного и пандемического (H1N1) гриппа у больных с различными аутоиммунными заболеваниями. Как видно из табл. 1, основные параметры иммуногенности как сезонной, так и эпидемической вакцинации (с учетом среднего возраста пациентов – 53,4±15,1 года) удовлетворяли требованиям Европейского комитета по противогриппозным вакцинам (табл. 2). Примечательно, что применение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков не оказывало существенного влияния на показатели поствакцинального ответа, по сравнению с ГИБП. Наблюдался 15 случаев развития гриппоподобного синдрома и 6 – легко протекавшего обострения основного заболевания, которые имели временную взаимосвязь с иммунизацией. Авторы рассматривают вакцинацию против гриппа у данной категории больных как эффективную и безопасную [21].

О значимости проблемы гриппа у больных РА свидетельствуют данные крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего 46 030 пациентов. Частота случаев инфекции, вызванной вирусом гриппа, при РА значимо превышала таковую в контроле: относительный риск (ОР) 1,22; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,41. При этом осложнения, обусловленные указанной инфекцией, среди больных РА развивались в 2,75 раза чаще, чем в контроле, и встречались преимущественно у мужчин в возрасте старше 70 лет [22].

В библиографической системе PubMed имеется около 50 работ, опубликованных в течение последних 3 лет и посвященных различным аспектам применения вакцин против гриппа у больных РА. В частности, в ходе много-

¹Объяснение терминов см. в табл. 2.

Таблица 1 Показатели иммунного ответа на вакцинацию против сезонного и эпидемического (H1N1) гриппа у больных с аутоиммунными РЗ [21]

Параметры	В целом	Отдельные РЗ			Иммуносупрессивная терапия		
		СНВ	ССД	СКВ	А	В	С
Сезонная вакцина, n	173	62	33	28	75	94	15
Серопротекция, n (%)	139 (80,3)	49 (79)	29 (87,9)	20 (71,4)	65 (86,7)	75 (79,8)	9 (60)
Сероконверсия, n (%)	55 (39,6)	12 (41,4)	12 (41,4)	11 (55)	31 (47,7)	30 (40)	1 (11,1)
СГТ:							
исходно	22,1	20,1	24,3	18,4	22,11	23,7	13,48
3 нед	88,7	82,9	88,3	89,1	106,9	92,1	31,4
9 нед	77,3	75,7	75,9	79,8	85	83,7	32,2
Пандемическая вакцина, n	197	79	34	32	86	108	16
Серопротекция, n (%)	127 (64,5)	51 (64,6)	24 (70,6)	21 (65,6)	59 (68,6)	68 (63)	5 (31,3)
Сероконверсия, n (%)	91 (71,7)	40 (78,4)	13 (54,2)	18 (85,7)	42 (71,9)	47 (69,1)	5 (100)
СГТ:							
исходно	13,4	12,9	19,7	12,1	15	13,6	7,4
3 нед	40,7	41,8	45,5	49	48,2	40,2	12,5
6 нед	50,3	52,3	60,3	62,4	62,5	47,4	14,6
6 мес	27,8	30,4	32,8	24,9	30,5	27,1	10

Примечание. СНВ – системные некротические васкулиты. Иммуносупрессивная терапия: А – отсутствие таковой или преднизолон в дозе ≤ 10 мг/сут, В – преднизолон в дозе ≥ 10 мг/сут и/или иммуносупрессоры, С – ГИБП (ритуксимаб – РТМ, адалимумаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ, инфликсимаб – ИНФ).

центрового когортного исследования показатели серопротекции, сероконверсии и фактора конверсии после иммунизации инактивированной моновалентной пандемической (H1N1) противогриппозной вакциной составили соответственно 61,5%; 53,1% и 7,5 среди 260 больных РА и 85,5%, 78,3% и 16,5 в группе из 83 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Переносимость вакцинации была хорошей, серьезных нежелательных реакций (НР) не наблюдали [23].

В настоящее время активно изучается иммуногенность и безопасность противогриппозных (а также других) вакцин у больных РА, получающих как базисные противовоспалительные препараты (БПВП), так и ГИБП. В большинстве работ показано, что у больных РА, получавших метотрексат (МТ) и/или ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), достигаются приемлемые уровни гуморального поствакцинального ответа, хотя и более низкие, чем в контроле [24–32].

В работах японских авторов продемонстрировано отсутствие значимого влияния тоцилизумаба (ТЦЗ) на постиммунизационный ответ при использовании трехвалентной сплит-вакцины [33, 34]. Применение абатацепта (АБЦ) в виде внутривенных инфузий у больных РА вело

к значимому снижению постиммунизационного ответа на вакцину против эпидемического (H1N1) гриппа по сравнению с пациентами, получавшими МТ, и контролем [35, 36]. С другой стороны, при назначении АБЦ в форме для подкожного введения частота серопротекции по отношению к двум из трех антигенов сезонной противогриппозной вакцины составила 82,1% [37], что полностью соответствовало вышеуказанным требованиям Европейского комитета.

В ряде исследований показана выраженная ингибция поствакцинального ответа при лечении РТМ [38–43], подтвержденная данными метаанализа [44]. В то же время среди больных, вакцинированных спустя 6–10 мес после применения РТМ, отмечен достоверный рост поствакцинальных уровней СГТ и показателей фактора конверсии. Данное обстоятельство в определенной степени указывает на возможность восстановления иммунного ответа через указанный промежуток времени после применения РТМ [40].

Недавнее сообщение шведских авторов посвящено влиянию различных схем лечения на иммунный ответ после применения вакцины против пандемического гриппа у 291 больного РА и спондилоартропатиями (СПА). В зависимости от проводимой терапии показатели позитивного постиммунизационного ответа были следующими: РА+МТ – 42%, РА+иФНО α – 53%, РА+иФНО α +МТ – 43%, РА+АБЦ – 20%, РА+РТМ – 10%, РА+ТЦЗ – 50%, СПА+ иФНО α – 76%, СПА+иФНО α +МТ – 47%, СПА+нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 59%. У больных, получавших РТМ, наблюдали значимо более низкий ($p < 0,001$) иммунный ответ по сравнению с другими исследуемыми группами. Возраст старше 60 лет был значимым прогностическим фактором сниженного постиммунизационного ответа ($p < 0,001$). Протективные уровни антител поддерживались в среднем в течение 22 мес после вакцинации (кроме пациентов, получавших РТМ) [45].

Бразильскими авторами проанализированы результаты применения неадьювантной вакцины против гриппа А (A1N1) у 58 больных дерматомиозитом/поли-

Таблица 2 Требования Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам к противогриппозным вакцинам (CPMP/EWP/1045/01)

Параметр	Возрастные группы	
	18–60 лет	старше 60 лет
Частота серопротекции*	>70%	>60%
Частота сероконверсии**	>40%	>30%
Фактор конверсии***	>2,5	>2,0

Примечание. * – доля лиц (%) с поствакцинальными титрами антител к гемагглютину (анти-ГА) вируса гриппа $> 1:40$; ** – доля лиц (%) с 4-кратным, по сравнению с исходным, нарастанием титров анти-ГА вируса гриппа после вакцинации или доля лиц (%) с титром после вакцинации $>1:40$ среди имевших исходный титр $< 1:10$; *** – средняя кратность увеличения антительного ответа, выраженного в СГТ (СГТ_{пост}/СГТ_{исх}).

миозитом и 116 лиц здорового контроля. Через 3 нед после вакцинации показатели сероконверсии ($p=0,394$), серопротекции ($p=0,08$), СГТ ($p=0,573$) и фактора конверсии ($p=0,496$) были аналогичными в обеих группах. Параметры активности заболевания (включая оценку по визуальной аналоговой шкале – ВАШ – врачом и больным, индекс мануального тестирования мышечной силы ММТ8, сывороточные концентрации креатинкиназы и альдолазы) на протяжении исследования значимо не изменялись. Какого-либо влияния проводимой терапии (ГК ± цитостатики) на показатели иммунного ответа не выявлено. Наблюдаемые локальные и системные поствакцинальные НР были слабо выраженными, и между группами не было значимых различий по частоте НР. Авторы констатируют хорошую иммуногенность и переносимость вакцины и подчеркивают необходимость изучения ее безопасности в отдаленные сроки после иммунизации [46].

По данным итальянских исследователей, применение вирусомальной вакцины против гриппа у 50 больных ССД приводило к повышению содержания постиммунизационных антител до протективного уровня в 80% случаев. Каких-либо клинических и лабораторных признаков, свидетельствующих о негативном влиянии вакцинации на течение основного заболевания, не отмечали [47]. Исследование эффективности и безопасности трехвалентной субъединичной вакцины против гриппа при ССД показало аналогичные результаты [48].

Пневмококковая инфекция

Пневмонии занимают лидирующее место в структуре инфекционных осложнений среди пациентов с РЗ (22–67%). По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая пневмонию) значимо нарастал у госпитализированных больных РА (ОР 2,47; 95% ДИ 2,41–2,52), СКВ (ОР 5,0; 95% ДИ 4,6–5,4), узелковым полиартериитом (ОР 5,0; 95% ДИ 4,0–6,0), ССД (ОР 4,2; 95% ДИ 3,8–4,7), синдромом Шегрена (ОР 3,2; 95% ДИ 2,9–3,5), анкилозирующим спондилитом (ОР 1,96; 95% ДИ 1,1–3,3) [49].

У больных СКВ частота пневмоний составляет 6–23%. Несколько меньше этот показатель среди пациентов с РА – 2,4–8,3%, или 5,9–17 случаев на 1000 пациенто-лет. Летальность от пневмонии у больных РЗ в целом составляет 11–22%, при СКВ – 23–27%. По данным европейского многоцентрового исследования, инфекции встречались в 30% случаев среди причин смерти стационарных больных СКВ, чаще всего это была пневмония. При РА летальность от пневмонии составила 8–22%, при ССД – 12% [2, 50–53].

В редакционной статье *Journal of Rheumatology* подчеркивается, что «...безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 70-х годов XX в., теперь при СКВ подтверждена. Доказательства обострения болезни отсутствуют. У больных СКВ формируются протективные антитела, несмотря на активность болезни и применение иммуносупрессоров. Интересно, что гуморальный иммунный ответ на эти вакцины является антигенспецифическим и не зависит от продукции антител к ДНК, а индукция аутоиммунного феномена является редким событием» [54].

В многоцентровом слепом исследовании [30] после назначения 23-валентной пневмококковой вакцины протективный уровень антител у больных РА, получавших АДА, был сопоставим с таковым в плацебо-контроле (85,9 и 87% соответственно). В другой работе, включавшей 149 больных РА, поствакцинальный ответ на пневмококковые антигены 23F и 6B у пациентов, которым проводилась терапия биологическими агентами (ИНФ, ЭТЦ), был значительно более выраженным, чем при использовании комбинированного лечения ($p=0,037$) или монотерапии МТ в отдаленности ($p<0,001$) [55].

В рамках сравнительного исследования японские авторы [56] изучали иммуногенность и безопасность 23-валентной пневмококковой вакцины у 190 больных РА. Показатели иммунного ответа на вакцинальные серотипы 6B и 23F в группе больных, получавших ТЦЗ, были схожи с таковыми в контроле. Вместе с тем прослежено значимое ингибирующее влияние МТ на поствакцинальный ответ к каждому из указанных серотипов. Переносимость вакцины расценена как хорошая, в 12 случаях отмечены слабовыраженные локальные реакции в месте инъекции. В исследовании VISARA [57] показатели гуморального ответа на 6 и более антигенов 23-валентной пневмовакцины составили 60% среди больных РА, получавших комбинацию ТЦЗ и МТ, и 71% – на фоне монотерапии МТ. В связи с этим авторы рекомендуют проводить иммунизацию указанной вакциной до начала терапии ТЦЗ.

В многоцентровом контролируемом сравнительном исследовании сопоставляли иммуногенность и безопасность столбнячного анатоксина (Т-клеточно-зависимый антиген) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (Т-независимый антиген) у больных РА, получавших РТМ в сочетании с МТ или МТ без РТМ (контрольная группа). Иммунизацию вышеуказанными вакцинами выполняли соответственно через 24 и 28 нед от начала лечения РТМ. Ответ на противостолбнячную вакцину был аналогичным в обеих группах. Однако доля больных с поствакцинальным ответом к каждому из 12 пневмококковых серотипов через 4 нед после иммунизации была существенно снижена при использовании РТМ. У этих же больных были снижены также поствакцинальный ответ на определенное количество серотипов пневмококка и постиммунизационные СГТ антипневмококкового IgG, по сравнению с пациентами, получавшими только МТ. Случаев обострения РА или развития серьезных инфекций не наблюдали [58]. О выраженном ингибирующем влиянии РТМ в отношении гуморального ответа на пневмовакцину сообщают и другие авторы [44, 59]. Подчеркивается, что у больных РА, получающих РТМ, иммунизация пневмококковой вакциной является безопасной, но для повышения поствакцинального ответа она должна быть выполнена до начала анти-В-клеточной терапии.

В рамках исследования ARRIVE изучали эффективность и переносимость пневмококковой вакцины у 21 больного РА при лечении АБЦ в дозе 10 мг/кг в сочетании с МТ. Вакцинацию выполняли за 7 дней до введения очередной дозы АБЦ. Через 1 мес после вакцинации положительный постиммунизационный ответ хотя бы на один серотип вакцины зарегистрирован у 81% больных, на два и более – 71%, на три и более – 48%, на четыре и более – 33% [60]. На ингибирующее влияние

АБЦ на гуморальный постиммунизационный ответ указывают и шведские авторы [59]. По мнению экспертов Французского общества ревматологов, оптимальной считается временная отмена терапии АБЦ за 3 мес до любой вакцинации. В случае явной необходимости иммунизация инактивированными вакцинами может быть проведена в любое время [61].

Предварительные результаты выполняемого в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой исследования свидетельствуют о достаточной клинической эффективности и хорошей переносимости 23-валентной пневмококковой вакцины у 83 испытуемых, включая 45 больных РА. На протяжении 12 мес наблюдения в 68% случаев переносимость вакцины была хорошей, в 25% — отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, в 7% — субфебрилитет. Указанные реакции не имели связи с проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РА и полностью регрессировали в течение суток без применения дополнительных мер. Клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств не отмечено [62].

В ходе несравнительного исследования, включавшего 18 больных ССД, как минимум двукратный постиммунизационный ответ на три и более антигена 23-валентной пневмококковой вакцины наблюдали в 83% случаев независимо от проводимой терапии циклофосфамидом. Переносимость вакцины была хорошей, в 2 случаях отмечали боль в месте инъекции. В течение 1 года случаев пневмонии или почечной патологии не зарегистрировано [63].

В соответствии с современными рекомендациями (EULAR, ACR и др.) иммунизация противогриппозной и пневмококковой вакцинами показана больным аутоиммунными воспалительными РЗ (АВРЗ), поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок. По мнению ряда авторов [64–66], для достижения оптимального иммунного ответа у больных АВРЗ вакцинацию следует проводить до назначения ГИБП. Эксперты EULAR считают возможным назначение вакцинации на фоне терапии как БПВП, так и иФНОα. В то же время, как указывалось выше, больным АВРЗ, которым планируется терапия РТМ, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 мес после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 нед до следующего курса.

Герпесвирусные инфекции

В многочисленных работах продемонстрировано нарастание риска развития герпесвирусной инфекции у больных с воспалительными РЗ (СКВ, РА, васкулиты, дерматомиозит/полимиозит и др.) по сравнению с популяционным контролем.

В ходе рандомизированного клинического исследования EXPLORER показано, что у больных СКВ, получавших РТМ, чаще, по сравнению с контролем, развивались как герпесвирусные инфекции в целом (15,4 и 8% соответственно), так и herpes zoster в частности (9,55 и 3,4% соответственно), однако различия были статистически не значимы. У 2/3 больных герпесвирусные инфекции регрессировали в течение 1 мес [67].

По данным многоцентрового исследования WGET, включавшего 180 больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера), частота развития herpes zoster при этом заболевании составила 45 на 1000 пациенто-лет. При мультивариантном анализе в качестве значимых факторов риска развития герпесвирусной инфекции фигурировали женский пол (ОР 4,6; $p=0,04$) и уровень суточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (ОР 6,3; $p=0,002$) [68].

Выполненный американскими исследователями анализ крупной базы данных показал, что скорректированные показатели частоты herpes zoster среди больных СКВ, воспалительными заболеваниями кишечника и РА в возрасте ≥ 40 лет были выше, чем среди здоровых лиц старше 60 лет: 14,1; 8,4; 7,5 и 3,0 на 1000 пациенто-лет соответственно. Указанные больные рассматриваются как потенциальные кандидаты для вакцинации против herpes zoster инфекции [69].

В исследовании турецких авторов частота развития герпесвирусной инфекции (простой и опоясывающей герпес, цитомегаловирусная инфекция) среди больных РА, получавших иФНОα, более чем в 10 раз превышала таковую при лечении БПВП и составляла 5,3 и 0,4 случая на 100 пациенто-лет соответственно [70]. В другом ретроспективном когортном исследовании встречаемость herpes zoster у больных РА составила 9,96 эпизода на 1000 пациенто-лет. Независимые факторы риска развития инфекции включали пожилой возраст, применение преднизолона, цитотоксических препаратов и иФНОα, наличие онкопатологии, хронические заболевания легких, недостаточность функции печени и почек [71]. По данным Германского регистра биологических препаратов, herpes zoster инфекция у больных РА, получавших иФНОα, развивалась достоверно чаще, чем при использовании БПВП (10,1 и 5,6 случая на 1000 пациенто-лет соответственно; $p=0,01$). При этом в 18% случаев вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% потребовалась госпитализация, в 5% отмечались рецидивы [72]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития herpes zoster у больных РА при лечении иФНОα составил 1,56 ($p=0,009$). Частота тяжелых форм herpes zoster у этих пациентов примерно в 2–4 раза выше, чем при назначении БПВП (4,29–20,9 и 2,0–5,5% соответственно) [73].

В связи с изложенным вопросы вакцинации против герпесвирусной инфекции приобретают все большую актуальность. По данным пилотного 12-недельного исследования, иммунный ответ на вакцину против herpes zoster у больных СКВ был приемлемым, но ниже, чем в контрольной группе. В течение периода наблюдения случаев герпесвирусной инфекции серьезных НР или обострений СКВ не отмечали [74].

При ретроспективной оценке эффективности и переносимости противогерпетической вакцины более чем у 400 тыс. пациентов (в том числе больных РА и анкилозирующим спондилитом) частота герпесвирусной инфекции у вакцинированных составила 6,7, у невакцинированных — 11,6 на 1000 пациенто-лет. В течение 2 лет наблюдения не зарегистрировано ни одного случая герпесвирусной инфекции среди больных, получавших ГИБП. В целом риск развития указанной инфекции у вакцинированных пациентов был значимо ниже и составил 0,61 (95% ДИ 0,52–0,71) [75].

В настоящее время эксперты EULAR считают целесообразной вакцинацию против *herpes zoster* у больных с АВРЗ только при наличии антител к этому возбудителю (для исключения первичного заражения). Учитывая, что иммунизация против *herpes zoster* проводится живой аттенуированной вакциной, ее следует выполнять как минимум за 1 мес до начала терапии ГИБП и не ранее чем через 6 мес после окончания последней [76, 78]. Подчеркивается необходимость проведения крупных проспективных исследований с целью определения оптимальных интервалов времени для ревакцинации, а также дальнейшей оценки безопасности вакцины, особенно при лечении ГИБП [78].

Вирус папилломы человека

Инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ), отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Высокоонкогенные типы ВПЧ выявляются почти в 100% случаев рака шейки матки. Показано, что после инфицирования ВПЧ уже через 3 года у 27% женщин развивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокой степени. При этом наиболее опасным фактором прогрессирования является длительная (>2 лет) персистенция ВПЧ [79, 80]. Рецидивирующее течение процесса, в ряде случаев вызванное реактивацией вируса, и молодой возраст заболевших обуславливают актуальность проблемы для врачей разных специальностей.

Бразильские исследователи изучали распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ и оценивали ассоциированные факторы риска, включая применение иммуносупрессоров. Материалом для тестов послужили образцы ДНК, полученные из цервикальных мазков 173 пациенток с СКВ и 217 женщин (контрольная группа), которые прошли обследование на предмет выявления цитопатологии. Было осуществлено генотипирование ВПЧ с применением методов типоспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР), в том числе с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) и/или секвенирования ДНК. Несмотря на значительно меньшее количество факторов риска, у пациенток с СКВ заболеваемость ВПЧ оказалась практически в три раза выше, чем в контрольной группе (20,2 и 7,3% соответственно; $p=0,0001$). Прослежены значимые ассоциации уровня инфицированности с иммуносупрессивной терапией. В группе ВПЧ-позитивных больных СКВ, в отличие от таковых без инфекции, были выявлены более высокие средние кумулятивные дозы циклофосфамида (10,1 и 7,67 г соответственно; $p=0,049$) и преднизолона (38,1 и 20,2 г соответственно; $p=0,02$) [81]. В работе L.D. Lugo и соавт. [82] риск развития ВПЧ-инфекции при СКВ был повышен в 7,2 раза (95% ДИ 2,9–17,8; $p=0,0001$). Результаты других исследований также показывают, что распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ высока [83], а при применении иммуносупрессоров уровень заболеваемости нарастает в большей степени [84]. Это свидетельствует о необходимости увеличения количества плановых гинекологических обследований женщин, страдающих СКВ, а также решения вопроса о ВПЧ-вакцинации.

В ходе исследования «случай—контроль» (по 50 больных СКВ в каждой группе) изучали иммуногенность и безопасность квадριвалентной ВПЧ-вакцины. Через 12 мес после вакцинации показатели сероконверсии по отношению к наиболее значимым HPV-серотипам (6, 11, 16, 18)

в исследуемой и контрольной группах составили 82; 89; 95; 76 и 98; 98; 98; 80 соответственно. Лечение преднизолоном и микофенолата мофетилом ассоциировалось с более низким иммунным ответом на вакцину. У 5% исследуемых лиц наблюдались местные поствакцинальные реакции. Частота обострений СКВ в течение периода наблюдения в обеих группах не различалась ($p=0,81$) [85]. О безопасности ВПЧ-иммунизации при СКВ свидетельствуют и другие авторы [86, 87].

Вирус гепатита В

Ведение больных РЗ в целом и РА в частности в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. Так, по данным литературы последних 3 лет, частота HBV-носительства среди больных РА и СПА колеблется от 10 до 51% [88–91]. При анализе переносимости некоторых БПВП больными РА, инфицированными HBV, показано, что МТ отменялся в 100% случаев в связи с повышением уровней печеночных ферментов [92]. Другой не менее важной причиной неудач в лечении является возможность реактивации HBV-инфекции. Случаи ее развития описаны для всех ГИБП, зарегистрированных в Российской Федерации.

В качестве кандидатов на вакцинацию против HBV-инфекции рассматриваются, в первую очередь, пациенты с РА, у которых в сыворотке крови при скрининговом обследовании перед планируемым проведением терапии ГИБП отсутствуют австралийский антиген и антитела к сердцевинному (сoг) антигену. В работе O. Elkayam и соавт. [93] вакцинация против HBV была выполнена 22 больным РА, получавшим БПВП (МТ, азатиоприн, соли золота). Положительный поствакцинальный ответ зарегистрирован в 68% случаев. С другой стороны, в исследовании испанских авторов [94], включавшем 25 больных РА и 28 — анкилозирующим спондилитом, которые получали ИНФ, постиммунизационный ответ на HBV-вакцину отсутствовал в 96 и 89% случаев соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости изучения и внедрения альтернативных схем вакцинации против гепатита В у больных РЗ, получающих ГИБП [95].

Таким образом, на современном этапе проблема вакцинации в ревматологии по-прежнему сохраняет свою актуальность и содержит много вопросов, ответы на которые еще предстоит найти. В целях отработки более четких показаний для вакцинации, определения временных интервалов для ревакцинации, оценки эффективности и безопасности, а также изучения влияния на результаты иммунизации различных антиревматических препаратов необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования, в том числе в российской популяции пациентов с РЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов БС, Балабанова РМ, Манукян СГ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тезисы доклада международной конференции ревматологов. Чимкент; 2006. С. 17. [Belov BS, Balabanova RM, Manukyan SG, et al. Comorbidity infections at rheumatic diseases. In: *Tezisy doklada mezhdunarodnoi konferentsii revmatologov* [Theses of the report of the international conference of rheumatologists]. Chimkent, 2006. P. 17.]
2. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):481–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370408>.
3. Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus.* 2003;12(9):672–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203303lu452oa>.
4. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.114264>.
5. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика и вопросы патогенеза. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 1999. 57 с. [Reshetnyak TM. Antifosfolipidnyi sindrom: klinika, diagnostika i voprosy patogeneza. Avtoref. diss... dokt. med. nauk [Antifosfolipidny syndrome: clinic, diagnostics and questions of pathogenesis: Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 1999. 57 p.]
6. Asherson RA, Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome – molecular mimicry? *J Rheumatol.* 2000;27(1):12–4.
7. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):414–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.137216>.
8. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):625–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21641>.
9. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit684>.
10. Lantermier F, Henegar C, Mouthon L, et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1047. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.081703>.
11. Pradeep J, Watts R, Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):837–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.060285>.
12. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):62–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223>.
13. Lawson EF, Trupin L, von Scheven E, et al. Reasons for failure to obtain influenza and pneumococcal vaccines among immunosuppressed individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl)362.
14. Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, et al. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):729–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-88-6-729>.
15. Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Schur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):735–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-88-6-735>.
16. Louie JS, Nies KM, Shoji KT, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):790–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-88-6-790>.
17. Ristow SC, Douglas RG Jr, Condemni JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):786–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-88-6-786>.
18. Herron A, Dettleff G, Hixon B, et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA.* 1979;242(1):53–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1979.03300010037025>.
19. Holvast A, van Assen S, de Haan A, et al. Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2438–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24679>.
20. Holvast A, van Assen S, de Haan A, et al. Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: an open, prospective, controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(10):1294–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep200>.
21. Kostianovsky A, Charles P, Alves JF, et al. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl 70):S83–9.
22. 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: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-13-158>.
23. Miraglia JL, Abdala E, Hoff PM, et al. Immunogenicity and reactivity of 2009 influenza A (H1N1) inactivated monovalent non-adjuncted vaccine in elderly and immunocompromised patients. *PLoS One.* 2011;6(11):e27214. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0027214>.
24. Franca IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, 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):2091–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes202>.
25. Kobie JJ, Zheng B, Bryk P, et al. Decreased influenza-specific B cell responses in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R209. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3542>.
26. Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol.* 2010;134(2):113–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.09.014>.
27. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, et al. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(5):713–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.077552>.
28. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):442–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.002>.
29. Gabay C, Bel M, Combesure C, et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuncted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1486–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30325>.
30. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007;34(2):272–9.

31. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(2):191–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.036434>.
32. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, et al. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol.* 2014;41(4):648–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130945>.
33. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, et al. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):2006–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201950>.
34. Tsuru T, Terao K, Murakami M, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):511–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2013.843743>.
35. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(3):476–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21838>.
36. Adler S, Krivine A, Weix 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: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker389>.
37. Genovese MC, Bingham CO, Cohen S, et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving subcutaneous abatacept. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):198.
38. Arad U, Tzadok S, Amir S, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine.* 2011;29(8):1643–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.072>.
39. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, et al. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R111. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3047>.
40. Van Assen S, Holvast A, Benne CA, 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: <http://dx.doi.org/10.1002/art.25033>.
41. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):937–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.077461>.
42. Eisenberg RA, Jawad AF, Boyer J, et al. Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. *J Clin Immunol.* 2013;33(2):388–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-012-9813-x>.
43. Westra J, van Assen S, Wilting KR, et al. Rituximab impairs IgM and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol.* 2014 Jun 2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12390>.
44. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(7):1016–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22246>.
45. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4427>.
46. Shinjo SK, de Moraes JC, Levy-Neto M, et al. Pandemic unadjuvanted influenza A (H1N1) vaccine in dermatomyositis and polymyositis: immunogenicity independent of therapy and no harmful effect in disease. *Vaccine.* 2012;31(1):202–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.063>.
47. Setti M, Fenoglio D, Ansaldo F, et al. Flu vaccination with a virosomal vaccine does not affect clinical course and immunological parameters in scleroderma patients. *Vaccine.* 2009;27(25–26):3367–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.078>.
48. Litinsky I, Balbir A, Zisman D, et al. Vaccination against influenza in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2 Suppl 71):S7–11.
49. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(12):1177–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2011-200168>.
50. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:273–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740600556258>.
51. Juarez M, Misischia R, Alarcon GA. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/ dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2003;29:163–84. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X\(02\)00100-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X(02)00100-X).
52. Nossent J, Cices N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus.* 2007;16:309–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307077987>.
53. Narata R, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007;38(3):528–36.
54. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol.* 2006;33(8):1469–71.
55. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(1):106–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei193>.
56. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1362–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202658>.
57. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204427>.
58. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, 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: <http://dx.doi.org/10.1002/art.25034>.
59. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R171. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4358>.
60. Schiff M, Kaell A, Tay L, et al. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the arrive trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(Suppl II):437.
61. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine.* 2009;76(Suppl 1):S3–55. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X\(09\)74520-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X(09)74520-8).
62. Наумцева МС, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Клиническая эффективность и безопасность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(Приложение 1):80. [Naumtseva MS, Belov BS, Tarasova GM, et al. Clinical efficiency and safety of a 23-valent pneumococcal vaccine at patients with rheumatoid

- arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(Suppl 1):80. (In Russ.).]
63. Mercado U, Acosta H, Diaz-Molina R. Antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36(7):1549–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.081227>.
 64. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(4):419–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328329ec6e>.
 65. Salemi S, D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol*. 2010;29(3):270–314. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08830185.2010.483028>.
 66. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(3):295–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282ffdeca>.
 67. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27233>.
 68. Wung PK, Holbrook JT, Hoffman GS, et al. Herpes zoster in immunocompromised patients: incidence, timing, and risk factors. *Am J Med*. 2005;118(12):1416. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.012>.
 69. Curtis JR, Yang S, Chen L, et al. Herpes zoster infection across auto-immune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):452. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.5983>.
 70. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;27(1):67–71. DOI: [0.1007/s00296-006-0165-9](http://dx.doi.org/10.1007/s00296-006-0165-9).
 71. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1364–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/598331>.
 72. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301(7):737–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.146>.
 73. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):379–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.04.003>.
 74. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1875–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130170>.
 75. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012;308(1):43–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.7304>.
 76. Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1446–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205246>.
 77. Duchet-Niedziolka P, Coutsinos Z, Hanslik T, Launay O. Anti-TNF alpha therapy and vaccination of adults. *Joint Bone Spine*. 2007;74(6):563–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.08.001>.
 78. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(8):431. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-014-0431-x>.
 79. Назарова НМ, Прилепская ВН, Суламанидзе ЛА и др. Папилломавирусная инфекция: распространенность, диагностика и лечение (обзор литературы). *Лечащий врач*. 2013;11:15–9. [Nazarova NM, Prilepskaya VN, Sulamanidze LA, et al. Papillomavirus infection: prevalence, diagnostics and treatment (review of literature). *Lechashchy vrach*. 2013;11:15–9. (In Russ.)]
 80. Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, et al. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis*. 2006;194(9):1291–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/507909>.
 81. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010;19(13):1485–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310372952>.
 82. Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):335–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-012-2426-0>.
 83. Santana IU, do Nascimento Gomes A, d'Almeida Lyrio L, et al. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):665–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1606-0>.
 84. Ognjenovski VM, Marder W, Somers EC, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol*. 2004;31(9):1763–7.
 85. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):659–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201393>.
 86. Baranda L, Alvarez-Quiroga C, Gonzalez-Amaro R, et al. Immune effects of human papilloma virus (HPV) immunization in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):539. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.5934>.
 87. Soybilgic A, Onel KB, Utset T, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-11-29>.
 88. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res*. 2010;62(6):749–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20130>.
 89. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2011;21(6):621–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-011-0458-z>.
 90. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2011;21(1):16–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-010-0337-z>.
 91. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1169–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-1988-2>.
 92. Шекшина ЕВ, Балабанова РМ. Инфекция и ревматоидный артрит: некоторые аспекты диагностики и лечения. Инфекция и антимикробная терапия. 2003;5(3):3–8. [Shekshina EV, Balabanova RM. Infection and rheumatoid arthritis: some aspects of diagnostics and treatment. *Infektsiya i antimikrobnaya terapiya*. 2003;5(3):3–8. (In Russ.)]
 93. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(7):623–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.7.623>.
 94. Alvarez MM, Fernandes CG, Exposito AG. Antibody response to the standard hepatitis B vaccination in patients with rheumatoid arthritis an ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10 Suppl 1):515.