

# Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник?

Белов Б.С.

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](mailto:belovbor@yandex.ru)

**Contact:** Boris Belov;  
[belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

Поступила 06.06.18

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 статье рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против гриппа и инфекций, обусловленных пневмококками, у больных ревматологического профиля. 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; вакцинация.

**Для ссылки:** Белов Б.С. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):401-404.

## VACCINATION IN RHEUMATIC DISEASES: AN ALLY OR AN ENEMY?

Belov B.S.

The importance of comorbid infections in rheumatology has recently increased substantially, particularly due to the introduction of biological agents into clinical practice. One of the ways to solve the above problem is to investigate and actively use different vaccines. The paper deals with the issues concerning the use of vaccines against influenza and pneumococcal infections in rheumatic patients. It discusses the safety and immunogenicity of vaccination in preventing respiratory infections as the most common cause of an adverse outcome in rheumatic diseases. Main areas for future investigations of the considered problem are shown.

**Keywords:** rheumatic diseases; comorbid infections; influenza; pneumonia; vaccination.

**For reference:** Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):401-404 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-401-404

Инфекционные болезни представляли наибольшую угрозу для здоровья и жизни людей на протяжении всего развития человечества. Еще в древние времена эпидемии различных инфекций буквально выкашивали города и страны. На грани вымирания оказывались целые народы. Известны многочисленные мифы и легенды, свидетельствующие о страхе, который испытывали люди при возникновении и распространении эпидемий «повальных» болезней. Именно этот страх заставлял людей предпринимать особые меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилищ, «закрытие» городов и т. д.), послужившие прообразом современных противоэпидемических мероприятий.

Ушедший в историю XX век ознаменовался беспрецедентно активной борьбой с инфекционными заболеваниями и принес целую серию блестящих открытий и достижений в этой области. Однако в наступившем XXI веке инфекционные болезни по-прежнему сохраняют свою значимость как в медицинском, так и в социальном плане. По данным Всемирной организации здравоохранения, 25% всех летальных исходов в мире обусловлены инфекционными и паразитарными болезнями. С учетом роли инфекций в неинфекционной клинической практике этот показатель достигает 35%. Возрастающее число вновь открываемых ин-

фекционных болезней, возрождение ликвидированных нозологических форм, установление инфекционной природы ряда заболеваний — все это стало предметом повседневного внимания врачей различных специальностей, в том числе ревматологов. В процессе эволюции инфекционной патологии открываются новые аспекты данной проблемы, требующие иных подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Несомненного внимания в современной ревматологии заслуживает проблема коморбидных инфекций (КИ), формирование которых обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. КИ существенно влияют на морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. На протяжении последних 50 лет известно о высокой частоте КИ, которые осложняют течение ревматоидного артрита (РА). При этом КИ в 1,5 раза чаще развиваются у пациентов с РА по сравнению с популяцией и занимают второе место (после активности самого заболевания) в ряду причин летальных исходов у этих больных. При системной красной волчанке (СКВ) частота КИ составляет 27–50%. По данным систематического обзора, в котором анализируется выживаемость взрослых и детей, стра-

давших СКВ, за период 1950–2016 гг., инфекции как причина летального исхода у этих пациентов занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а в ряде работ – опережая ее [1].

Последние десятилетия ознаменовались существенными изменениями в ревматологии, обусловленными, главным образом, активным и нарастающим внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику. Однако накопление мирового клинического опыта позволило констатировать, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации. На сегодняшний день повышенный риск развития КИ относится к неблагоприятным реакциям, специфичным для всех ГИБП.

В структуре инфекционных осложнений среди больных РЗ лидирующее место занимают пневмонии, на долю которых приходится 22–67% случаев. В исследовании, выполненном в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в качестве факторов риска развития пневмонии у пациентов с РА фигурировали следующие показатели: высокая активность воспалительного процесса, наличие хронических заболеваний легких, отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов и применение глюкокортикоидов (ГК) в качестве монотерапии. При сочетании первого и третьего факторов риск развития пневмонии дополнительно возрастал в 3,5 раза. У пациентов с СКВ факторами риска развития пневмоний были высокая активность воспалительного процесса, отсутствие приема цитотоксических препаратов и терапия ГК в суточной дозе, превышавшей 20 мг. При этом отсутствие цитотоксической терапии у больных с высокой воспалительной активностью дополнительно повышало риск развития пневмоний в 4 раза [2].

Многочисленные проблемы, обусловленные как пневмониями, так и инфекциями в целом, в ревматологии и иных отраслях клинической медицины нельзя решить только путем использования большого количества антиинфекционных препаратов, которые доступны на сегодняшний день. Следовательно, в ближайшей перспективе важная роль будет отведена созданию, совершенствованию и быстрому (по возможности) внедрению в клиническую практику вакцин различной направленности.

Иммунизация является одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX в. Однако, несмотря на имеющиеся рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) [3], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) [4], Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) [5] и других международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации.

По данным международного одномоментного исследования COMORA, частота охвата вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции среди больных РЗ была достаточно низкой (субоптимальной) – 25,3 и 17,2% соответственно [6]. При оценке вакцинального

статуса больных РА в Германии вышеуказанные показатели составили (в зависимости от региона) 26–56 и 10–22% соответственно [7]. Основными причинами низкого охвата вакцинацией больных ревматологического профиля являются отсутствие рекомендаций со стороны лечащих врачей и обеспокоенность в связи с возможными неблагоприятными реакциями. Не следует сбрасывать со счетов и общественное антипрививочное движение, особенно в развитых странах. Обращаясь к населению, борцы против прививок оперируют набором ловко преподнесенной ложной информации, порочащей вакцинопрофилактику в целом и отдельные вакцины в частности. Именно благодаря своей мифической природе антипрививочная дезинформация циркулирует в сознании населения вопреки опровергающим ее фактам и одновременно с ними.

Главными вопросами, сдерживающими до последнего времени широкое применение вакцинации у больных ревматологического профиля, были следующие:

1. Возможно ли ослабление иммунного ответа на вакцину под влиянием механизмов, обуславливающих повышенную восприимчивость больных РЗ к инфекциям?

2. Не может ли активация иммунной системы, вызванная вакцинацией, привести к возникновению заболевания аутоиммунной природы или обострению уже имеющегося РЗ?

В течение многих десятилетий утверждали, что ответной реакцией на вакцинацию в условиях длительной моноклональной активации иммунокомпетентных клеток могут быть разнообразные нарушения в работе механизмов, которые являются ответственными за иммунологическую толерантность к аутологичным структурам макроорганизма. Поэтому вакцинация – замечательный подарок человечеству от Эдварда Дженнера и Луи Пастера – долгое время рассматривалась как своего рода троянский конь.

На сегодняшний день механизмы формирования поствакцинальных аутоиммунных заболеваний полностью не раскрыты. Предположительными «виновниками» упомянутого процесса могут быть содержащиеся в вакцинах адьюванты и микробные агенты. При этом ведущая роль в развитии аутоиммунных реакций в ответ на действие инфектогена отводится феномену антигенной (или молекулярной) мимикрии. Сущность данного феномена заключается в том, что если у компонентов вакцины и макроорганизма имеются общие антигенные детерминанты, то инициируемый иммунный ответ может в результате привести к формированию перекрестных реакций с подобными аутоантигенами тканей, поражаемых у человека. Отличительной особенностью данного феномена является сохранность аутоиммунных реакций даже после того, как возбудитель и его антигены будут удалены из макроорганизма. Предполагается, что в развитии данного эффекта задействованы изменение антигенной структуры белковых молекул «хозяина», экспрессия «спящего» гена, высвобождение из клеток неизмененного белка в большом количестве (вирус-опосредованная токсичность), высокая локальная концентрация цитокинов. Указанные механизмы способны предопределить аутоиммунный процесс, как в сочетании, так и по отдельности.

Полагают, что проведение массовой вакцинации привело к снижению частоты инфекционных болезней и,

следовательно, произошло переключение с Th2-обусловленного аутоиммунитета на Th1-иммунный ответ. Это могло послужить причиной нарастания аутоиммунной патологии. Однако целый ряд публикаций (включая систематические обзоры), имеющихся в настоящее время в литературе, свидетельствует об отсутствии какого-либо существенного отрицательного влияния вакцинации на активность воспалительного процесса и характер течения РЗ [8–11]. В частности, в ходе проведенного в Швеции эпидемиологического исследования EIRA не выявлено увеличения числа случаев развития или обострения РА (с включением как позитивных, так и негативных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду форм) на протяжении пятилетнего периода от момента иммунизации наиболее распространенными вакцинами. Авторы подчеркивают необходимость довести до сведения работников здравоохранения полученные результаты, с тем чтобы инициировать проведение иммунизации больных РА в соответствии с национальными программами по вакцинации [12].

Эксперты EULAR, а также других международных и национальных ревматологических ассоциаций настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем пациентам с аутоиммунными воспалительными РЗ вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом.

Высокая клиническая эффективность и безопасность иммунизации трехвалентной инактивированной гриппозной и 23-валентной полисахаридной пневмококковой (ППВ-23) вакцинами также показана в работах, выполняемых в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, включая публикацию в настоящем номере журнала [13–16]. Представляется несомненно важной продемонстрированная возможность иммунизации указанными вакцинами в активной фазе РЗ при наличии адекватного лечения и, как правило, без значимой потери иммунного ответа. В частности, преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе одного из исследований, а также значимая положительная динамика индекса DAS28 на протяжении годового периода наблюдения позволяют вести речь о безопасности вакцинации ППВ-23, выполненной не только в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), но и на фоне активного воспалительного процесса. Доля «ответивших» на вакцину (т. е. лиц, у которых коэффициент ответа, отражающий кратность повышения содержания пневмококковых антител по сравнению с исходным уровнем, составляет 2 и более) среди больных РА и СКВ, получавших ППВ-23, в течение 1 года наблюдения превышала 60%, что рассматривается как вполне приемлемый показатель для ревматологических пациентов. Применение 3-валентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у больных РА, анкилозирующим спондилитом и системной склеродермией было высокоэффективным и безопасным. Случаев обострения РЗ или возникновения каких-либо аутоиммунных расстройств не наблюдали. Нетяжелые местные реакции (болезненность в месте инъекции, эритема и отек и др.) рассматривались как типичные поствакцинальные и претерпели полное обратное развитие в течение

суток без дополнительных мероприятий. Определенной связи данных реакций с проводимой терапией не отмечено. Каких-либо значимых изменений лабораторных параметров функции костного мозга, печени и почек не наблюдалось. В соответствии с результатами этих исследований, на два ключевых вопроса, поставленных экспертами EULAR («Влияет ли активность болезни на эффективность вакцинации у больных РЗ?» и «Влечет ли активность болезни значимые отрицательные последствия вакцинации у больных РЗ?»), мы вправе дать отрицательные ответы.

Таким образом, в современных условиях вакцинацию следует рассматривать как явного «союзника» ревматолога в курации пациентов с РЗ. Однако необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении сомнений не вызывает. «Повышает ли вакцинация частоту аутоиммунных заболеваний или нет, каково влияние нарастающего числа схем вакцинации, иммунизация в различных возрастных группах, риски, совпадающих во времени ассоциаций — это по-прежнему вопросы для обсуждения. В настоящее же время с целью устранения разногласий в медицинском обществе и средствах массовой информации необходимо придерживаться рекомендаций, обеспечивая строгий надзор за их выполнением и сообщая о возможных побочных эффектах» [17]. Учитывая низкий охват вакцинацией больных РЗ, а также известную настороженность (вплоть до негативизма) в данном вопросе среди ряда врачей, работа по внедрению указанных рекомендаций должна осуществляться с определенной методичностью, иначе она потерпит неудачу.

Для того чтобы больные убедились в том, что вакцинация необходима, они должны получать полную проверенную однозначную информацию об инфекции, против которой проводится прививка, и о самой вакцине. Влияние ревматолога будет еще более успешным, если он знаком с последними данными научной литературы, осознает возможность риска и примет во внимание опасения пациента. Считается, что, принимая решение, больной двигается по направлению от информированности к осознанию необходимости иммунизации («...мудрый больной — союзник врача»). Помочь больному развеять свои сомнения, в значительной степени снизить уровень необоснованной вакцинофобии, принять совместное положительное решение возможно только при доверительном отношении пациента к врачу, в данном случае — к ревматологу. «Наши больные видят своего ревматолога чаще, чем врачей первичного звена, что дает нам возможность информировать, обучить и побудить наших пациентов к вакцинации» [18]. Также немаловажной задачей ревматологов являются информирование, обучение и консультирование ими своих коллег при решении вопросов, связанных с вакцинацией ревматологических пациентов.

#### *Прозрачность исследования*

*Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения автора.*

#### *Декларация о финансовых и других взаимоотношениях*

*Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):2009-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663
2. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. *Pnevmoniya u pacientov s revmaticheskimi zabolevaniyami: chastota vstrechaemosti, klinicheskaya kartina, faktory riska: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Pneumonia in patients with rheumatic diseases: frequency of occurrence, clinical picture, risk factors: Author's abstract. Dis. ... Cand. Med. Sci]. Moscow; 2009. 24 p. (In Russ.)].
3. 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: 10.1136/ard.2010.137216
4. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480
5. 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: 10.1093/cid/cit684
6. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, 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: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
7. Luque Ramos A, Hoffmann F, Callhoff J, et al. Influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis in comparison with age- and sex-matched controls: results of a claims data analysis. *Rheumatol Int.* 2016;36(9):1255-63. doi: 10.1007/s00296-016-3516-1
8. Friedman MA, Winthrop K. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May;28(3):330-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000281
9. Rakoczi E, Szekanez Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open.* 2017 Sep 14;3(2):e000484/ doi: 10.1136/rmdopen-2017-000484
10. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Mar-Apr;36(2):317-28.
11. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, et al. A Systematic Review and Metaanalysis of Antirheumatic Drugs and Vaccine Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2018 Jun;45(6):733-44. doi: 10.3899/jrheum.170710
12. Bengtsson C, Kapetanovic MC, Källberg H, et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1831-3. doi: 10.1136/ard.2010.129908
13. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):674-80 [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):674-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-674-680
14. Белов БС, Сергеева МС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Вакцинация в ревматологии: эволюция взглядов на проблему. Терапевтический архив. 2017;89(5):83-9 [Belov BS, Sergeeva MS, Tarasova GM, Buhanova DV. Vaccination in rheumatology: the evolution of views on the problem. *Terapevticheskij Arhiv.* 2017;89(5):83-9 (In Russ.)].
15. Буханова ДВ, Белов БС. Вакцинация против гриппа пациентов с ревматическими заболеваниями. В кн.: XV научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии». Сборник научных трудов. Москва: ИнфоМедФарм Диалог; 2018. С. 28-34 [Buhanova DV, Belov BS. Vaccination against influenza in patients with rheumatic diseases. In: *XV nauchno-prakticheskaya konferenciya «Problemy sovremennoj revmatologii»*. *Sbornik nauchnyh trudov* [XV scientific-practical conference «Problems of modern rheumatology». Collection of scientific papers]. Moscow: InfoMedFarm Dialog; 2018. P. 28-34 (In Russ.)].
16. Тарасова ГМ, Белов БС, Буханова ДВ и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):433-438 [Tarasova GM, Belov BS, Buhanova DV, et al. Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):433-438 (In Russ.)].
17. Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, et al. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev.* 2012 Jun;11(8):572-6. doi: 10.1016/j.autrev.2011
18. 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 Jan;45(1):106-11. doi: 10.1093/rheumatology/kei193