

# Вакцинация в ревматологии – 2019 (по материалам рекомендаций EULAR)

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.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](mailto:belovbor@yandex.ru)

**Contact:**

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

Поступила 01.10.19

В современной ревматологии коморбидные инфекции оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Одним из путей решения указанной проблемы является изучение и активное применение различных вакцин. В настоящей статье проанализирован обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных ИВРЗ, предложенный в 2019 г. экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR). Обсуждаются безопасность и иммуногенность вакцинации, связанной с предупреждением различных инфекций у больных ИВРЗ. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.

**Ключевые слова:** аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; грипп; пневмония; вирус папилломы человека; желтая лихорадка; вакцинация; рекомендации.

**Для ссылки:** Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Вакцинация в ревматологии – 2019 (по материалам рекомендаций EULAR). Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):618–625.

## VACCINATION IN RHEUMATOLOGY (THE 2019 UPDATE OF EULAR RECOMMENDATIONS)

Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyeva N.V.

In modern rheumatology, comorbid infections have a significant impact on morbidity and mortality, especially in immuneinflammatory rheumatic diseases (IRDs). One of the ways to solve this problem is to study and actively use various vaccines. This paper analyzes the 2019 updated version of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for vaccination in adult patients with IRDs. It discusses the safety and immunogenicity of vaccination associated with the prevention of various infections in patients with IRDs. The basic directions of future investigations on this problem are outlined.

**Keywords:** immuneinflammatory rheumatic diseases; influenza; pneumonia; human papillomavirus; yellow fever; vaccination; recommendations.

**For reference:** Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Vaccination in rheumatology (the 2019 update of EULAR recommendations). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):618–625 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-618-625

В современных условиях инфекционные заболевания по-прежнему представляют собой актуальную социальную и медицинскую проблему. Их фактическая распространенность значительно шире зарегистрированной. Инфекции являются одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. Казалось бы, в эпоху вакцин и антибиотиков контроль над этими болезнями вполне реален, однако материалы статистики свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация мало меняется к лучшему.

В ревматологии коморбидные инфекции оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Так, частота серьезных, т. е. требовавших госпитализации, инфекций (СИ) на фоне ИВРЗ у стационарного контингента пациентов, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в течение 1 года, при системной красной волчанке (СКВ) составила 38,1%, при системной склеродермии (ССД) – 26,2%, при ревматоидном артрите (РА) – 23,7%. Наиболее частой среди СИ была пневмония: при РА она составляла 62,9% от общего их числа, при ССД – 62,5%, при СКВ – 61,9% [1].

В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные, в первую очередь, с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ИВРЗ. Однако по мере накопления мирового клинического опыта стала очевидной связь применения этих препаратов с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации.

В настоящее время в арсенале врачей имеется достаточное количество антиинфекционных препаратов. Но только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями, в ревматологии, как и в других областях медицины, невозможно. Поэтому в ближайшем будущем большое внимание будет уделено созданию, совершенствованию и активному внедрению в клиническую практику различных вакцин.

Иммунизация является одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX в. Однако, несмотря на имеющиеся рекомендации международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают

рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации.

В 2019 г. экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) был опубликован обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с ИВРЗ. В предисловии авторы подчеркивают особую важность вакцинации для больных ИВРЗ, поскольку она позволяет существенно уменьшать потери, связанные с инфекционной патологией, в первую очередь – снижать частоту госпитализаций, обусловленных инфекциями, включая инвазивные формы последних. По мнению авторов, популяция больных ИВРЗ повсеместно страдает от недостаточного (субоптимального) охвата вакцинацией, отчасти из-за низкой частоты направления пациентов врачами. Это подчеркивает необходимость дальнейших мероприятий, нацеленных на распространение информации о вакцинации в ревматологическом сообществе и среди врачей смежных специальностей [2].

В настоящей статье будут проанализированы основные положения указанного документа.

Комитетом экспертов EULAR были сформулированы 6 основополагающих принципов и 9 рекомендаций по различным аспектам вакцинации при ИВРЗ.

#### **Основополагающие принципы вакцинации взрослых больных ИВРЗ**

1. Вакцинальный статус и показания к дальнейшей вакцинации больных ИВРЗ ежегодно должен оценивать консилиум ревматологов (rheumatology team).

2. Консилиум ревматологов должен разъяснить пациенту индивидуальную программу вакцинации, обеспечив тем самым основу для совместного принятия решений. Указанная программа должна быть реализована коллегиально врачом первичного звена, консилиумом ревматологов и пациентом.

3. Вакцинацию больных ИВРЗ следует назначать преимущественно в период неактивной фазы болезни.

4. Вакцины следует применять преимущественно до планируемой иммуносупрессии, в частности до проведения анти-В-клеточной терапии.

5. Инактивированные вакцины могут быть назначены на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) / ГИБП.

6. Живые аттенуированные вакцины больным ИВРЗ назначаются с осторожностью.

#### **Рекомендации по вакцинации взрослых больных ИВРЗ**

1. Вакцинацию против гриппа следует настоятельно рекомендовать большинству больных ИВРЗ.

2. Вакцинацию против пневмококковой инфекции следует настоятельно рекомендовать большинству больных ИВРЗ.

3. Больные ИВРЗ должны быть вакцинированы против столбняка в соответствии с рекомендациями для общей популяции. Пассивную иммунизацию следует рассматривать для больных, получающих анти-В-клеточную терапию.

4. Вакцинацию против гепатитов А и В следует назначать больным ИВРЗ из группы риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, наличие инфицированных домочадцев, наркомания с зависимостью от внутривенного введения

наркотиков, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с инфекцией, обусловленной вирусом гепатита В (инфицированные иглы, укушенные раны и т. д.), показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.

5. Вакцинация против Herpes zoster может быть рассмотрена для больных ИВРЗ из групп высокого риска (дерматомиозит/полимиозит и СКВ) в любом возрасте.

6. Назначения вакцинации против желтой лихорадки больным ИВРЗ следует избегать в большинстве случаев.

7. Больные ИВРЗ, в частности пациенты с СКВ, должны быть вакцинированы против вируса папилломы человека (ВПЧ) в соответствии с рекомендациями для общей популяции.

8. Иммунокомпетентные члены семей больных ИВРЗ должны быть вакцинированы в соответствии с национальными рекомендациями, исключая применение пероральных вакцин против полиомиелита.

9. Следует избегать назначения живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 мес жизни детям, рожденным от матерей, получавших ГИБП во второй половине беременности.

#### **Основополагающие принципы**

В представленных рекомендациях центральная роль отведена ежегодной оценке вакцинального статуса (вакцинальный анамнез, данные о неблагоприятных реакциях – НР – и т. д.) и показаний для дальнейшей вакцинации. Этот процесс должен быть осуществлен ревматологическим консилиумом (rheumatology team), состоящим из специалистов, которые обладают обширными знаниями и опытом, охватывающим все аспекты ИВРЗ, включая соответствующие методы лечения, применимые к данному пациенту. Ревматологический консилиум контролирует ведение больных ИВРЗ, поддерживает связь с врачами первичного звена и при необходимости координирует междисциплинарные вопросы. Особо подчеркивается необходимость включения оценки вакцинального статуса в стандарты курации больных ИВРЗ.

Впервые в рекомендациях EULAR получил отражение принцип совместного принятия решений с учетом потребностей, проблем и предпочтений пациентов относительно вакцинации. Выявление препятствий, устранение опасений больных в отношении НР является важным шагом на пути к выполнению любой программы иммунизации. Имея доступ к научно обоснованной информации о вакцинах, понимая риски и преимущества вакцинации, пациенты могут принять взвешенное решение относительно предполагаемого плана иммунизации. Ревматологический консилиум должен информировать пациентов о риске инфекций, показаниях к вакцинации, о соотношении риск/польза конкретной вакцины, а также рекомендовать соблюдение соответствующего графика вакцинации. Опросы среди больных ИВРЗ показали, что более обширная информация и наличие рекомендации от лечащего врача повышали приверженность больных вакцинации [3, 4]. Выполнению программы вакцинации также способствует тесная связь между ревматологическим консилиумом и врачами первичного звена. Об этом свидетельствуют результаты проведенного в Великобритании опроса большой группы больных РА [5].

Третьим основополагающим принципом является предпочтительное проведение вакцинации в неактивную

фазу фонового ИВРЗ. На наш взгляд, данное положение, основанное на теоретических рисках обострения болезни после иммунизации у нестабильных больных с ИВРЗ, является в достаточной степени дискуссионным. Так, в работе, включавшей 340 больных РА, высокая активность болезни не препятствовала иммунному ответу на моновалентную вакцину против гриппа H1N1 [6]. По данным исследования, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе, а также продемонстрированная значимая положительная динамика индекса DAS28 на протяжении годичного периода наблюдения позволяют вести речь о безопасности пневмококковой вакцинации, выполненной не только в неактивной стадии болезни, но и на фоне активного воспалительного процесса [7]. В то же время эксперты EULAR не исключают возможность вакцинации у больных с активной стадией болезни, но при этом решение должно приниматься с учетом особенностей каждого конкретного случая.

Принцип преимущественного назначения вакцинации до планируемой иммуносупрессивной терапии несомненно побуждает к осуществлению стратегии ранней иммунизации. Однако в реальной клинической практике это условие в абсолютном большинстве случаев не соблюдается по ряду причин (трудности подбора терапии на начальном этапе, плохая переносимость препаратов, вышеупомянутое негативное отношение врачей к вакцинации и др.). Кроме того, соблюдение этого принципа ни в коей мере не должно препятствовать ранней инициации иммуносупрессивной терапии в тяжелых клинических случаях. Большинство БПВП и ГИБП оказывают переменное воздействие на постиммунизационный ответ, однако у большинства пациентов достигается удовлетворительный результат. В то же время анти-В-клеточные препараты обладают выраженным ингибирующим влиянием на концентрацию постиммунизационных антител. Поэтому больным ИВРЗ, которым планируется данная терапия, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 мес после очередного введения анти-В-клеточного препарата, но не менее чем за 4 нед до следующего курса. В случаях, когда соблюдение этих условий невыполнимо, вакцинацию можно назначить на фоне анти-В-клеточной терапии, принимая во внимание возможный субоптимальный (недостаточный) уровень постиммунизационного ответа.

Данные, накопленные в течение последних лет, позволяют говорить о достаточной эффективности и безопасности инактивированных (убитых) вакцин, применяемых у пациентов с разнообразными ИВРЗ на фоне терапии ГК, БПВП и ГИБП (кроме анти-В-клеточных препаратов). К этим вакцинам относятся гриппозные, пневмококковые, противостолбнячные, а также вакцины против гепатитов А/В и ВПЧ. В большинстве работ применение этих вакцин позволяло достичь адекватных уровней иммуногенности при отсутствии новых данных в отношении безопасности, хотя катамnestический период в этих исследованиях был коротким [8–10].

Вопрос о назначении живых аттенуированных вакцин больным ИВРЗ заслуживает специального обсуждения. В целом у больных ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию, следует избегать назначения выше-

указанных вакцин, так как последние содержат живые микроорганизмы, которые теоретически могут быть причиной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. Эксперты считают, что такие вакцины следует использовать за 4 нед до инициации иммуносупрессивной терапии либо у пациентов с низкой степенью иммуносупрессии. В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней (IDSA), низкую степень иммуносупрессии имеют пациенты, получающие следующие терапевтические схемы: ГК в дозах <20 мг/сут или <2 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон в течение <2 нед, метотрексат (МТ) <0,4 мг/кг/нед, азатиоприн <3,0 мг/кг/сут, 6-меркаптопурин <1,5 мг/кг/сут [11]. С ревматологических позиций к этой же группе относят пациентов, не получающих таргетные БПВП и ГИБП.

В отношении вакцин против кори, паротита и краснухи (measles, mumps and rubella – MMR), а также Herpes zoster (HZ), вероятно, могут быть сделаны исключения. Так, в ретроспективном сравнительном исследовании, включавшем 400 больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), получавших MMR-вакцину, наблюдали стойкую и длительную серопротекцию по кори. При этом терапия ГК или МТ не оказывала значимого влияния на средние геометрические уровни патоген-специфических антител или показатели серопротекции [12]. Бразильские авторы сообщили об отсутствии значимых различий в уровнях поствакцинального противокорревого ответа между группой из 30 детей и подростков, страдавших СКВ, и здоровым контролем [13]. В проспективном исследовании «случай-контроль», выполненном в Германии, отмечен достаточный протективный гуморальный ответ через 6 мес после ревакцинации по кори у 15 больных ЮИА, получавших МТ в низких дозах в отдельности или в сочетании с этанерцептом. Нарастания активности болезни, случаев развития кори или других СИ, в том числе среди больных, получавших этанерцепт, не наблюдали [14]. В рандомизированном открытом исследовании голландских авторов [15] подтверждена достаточная иммуногенность и безопасность бустерной MMR-вакцинации у 131 больного ЮИА, 60 из которых получали МТ, 15 – ГИБП. Следует подчеркнуть, что перед вакцинацией лечение ГИБП прерывали на срок, равный 5 периодам полувыведения для каждого конкретного препарата. Основываясь на этих данных, эксперты EULAR полагают, что бустерная вакцинация против кори (в отличие от первичной иммунизации) может быть рассмотрена у больных ИВРЗ с низким уровнем иммуносупрессии при риске заражения данной инфекцией (например, при путешествиях). Данные о безопасности вакцинации против HZ у больных ИВРЗ обсуждаются ниже.

### Рекомендации

Имеющиеся на сегодняшний день данные крупных когортных исследований свидетельствуют о значимом нарастании заболеваемости гриппом среди больных ИВРЗ по сравнению с популяцией. В работе американских ученых заболеваемость гриппом среди больных РА на 10–40% превышала таковую в популяции. При этом частота развития связанных с гриппом осложнений (пневмония, инсульт, инфаркт миокарда) нарастала в 2,75 раза [16]. По данным голландского исследования [17], выполненного с применением опросника, заболеваемость гриппом среди больных РА была в 2 раза выше

средней по стране. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) повышало вероятность развития гриппа у этих пациентов в 2,4 раза. В аналогичной по дизайну работе итальянских авторов [18] заболеваемость гриппом среди больных, страдавших РА, псориатическим артритом (ПсА), анкилозирующим спондилитом, спондилоартропатиями и получавших ГИБП, составила 17%, что в 1,75 раза превышало таковую в итальянской популяции (9,7%). В шведской когорте больных васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированным васкулитом – ААВ), частота гриппа и осложнявшей его пневмонии также значимо преобладала над популяционной [относительный риск (ОР) 3,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,2–4,8] [19].

Применение субъединичной трехвалентной вакцины против сезонного гриппа у больных ИВРЗ повлекло за собой снижение частоты данной инфекции и ее бактериальных осложнений, госпитализации и летальности [20–22]. Данная вакцина была иммуногенной у больных РА, СКВ, ААВ, ССД и ПсА при лечении противовоспалительными препаратами всех классов, исключая ритуксимаб (РТМ) [23, 24]. Несмотря на то что временная отмена МТ, по-видимому, повышала иммуногенность сезонной гриппозной вакцины [25], комитет экспертов не считает нужным прерывать лечение этим препаратом при указанной вакцинации.

Иммуногенность моновалентной вакцины против пандемического гриппа у больных ИВРЗ (преимущественно РА и СКВ), включая пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, была снижена по сравнению с популяцией. Однако концентрация постиммунизационных антител достигала приемлемого уровня в большинстве случаев [26–28], кроме больных, получавших РТМ и абатацепт [29, 30]. Повторная (бустерная) доза вакцины приводила к повышению серопротекции до уровней, сопоставимых с показателями здорового контроля [27, 30].

В абсолютном большинстве исследований применение сезонной и пандемической гриппозных вакцин не приводило к обострению фонового ИВРЗ, а частота и тяжесть НР были сопоставимы с таковыми в контроле [27–32].

Риск пневмококковой инфекции особенно высок для больных ИВРЗ. По данным крупного когортного американского исследования [33], для больных РА максимальная частота госпитализаций, связанных с СИ, была обусловлена пневмонией – 37%. При анализе административной базы данных страхового медицинского обслуживания РА и СКВ идентифицированы как факторы риска пневмонии, а также иных инвазивных пневмококковых болезней (ИПБ). По сравнению со здоровым контролем, относительный риск пневмококковой пневмонии составил 4,4 (95% ДИ 3,8–5,2) для больных РА и 4,3 (95% ДИ 3,8–4,7) для СКВ. Максимальный риск развития ИПБ, составивший 7,1 (95% ДИ 4,9–10,1), выявлен у больных в возрасте 18–49 лет [34]. В работе британских исследователей [35] показан следующий риск развития ИПБ при ИВРЗ: СКВ и узелковый полиартериит – по 5,0, ССД – 4,2, синдром Шегрена – 3,2, РА – 2,5.

На сегодняшний день доступны 23-валентная пневмококковая полисахаридная (ППВ-23) и 13-валентная пневмококковая конъюгированная (ПКВ-13) вакцины.

В ретроспективном исследовании, включавшем 152 больных РА, получавших МТ, показано, что среди не вакцинированных от пневмококковой инфекции пациентов риск развития пневмонии возрастал в 9,7 раза по сравнению с вакцинированными [36]. Высокая иммуногенность и безопасность ППВ-23 продемонстрирована при РА, СКВ и других ИВРЗ [37–40], в том числе в исследованиях, выполненных в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой [41–44].

В соответствии с рекомендациями Американского комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices) [45], федеральными клиническими рекомендациями Российской Федерации [46], вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с ПКВ-13, после которой (не менее чем через 8 нед) может быть введена ППВ-23, вторая доза ППВ-23 – через 5 лет. Однако подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов ревматологического круга представляется недостаточно обоснованным, что требует дальнейшего изучения и подтверждения его целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. В частности, остается неясным вопрос об иммуногенности ПКВ у больных ИВРЗ на фоне проводимой терапии. Так, по имеющимся данным, назначение 7-валентной ПКВ (ПКВ-7) больным РА не обеспечивает должного поствакцинального ответа через 1,5 года после иммунизации. Кроме того, МТ, являющийся препаратом выбора для больных РА, значительно снижает уровень гуморального ответа у этих пациентов после их иммунизации ПКВ-7 и ПКВ-13 [47, 48]. Голландскими учеными показано [49], что иФНО $\alpha$ , являющиеся препаратами выбора из группы ГИБП для больных РА и АС, подавляют индукцию Т-зависимого иммунного ответа и, таким образом, блокируют путь реализации профилактического действия всех конъюгированных вакцин, включая ПКВ-7 и ПКВ-13. При этом Т-независимый гуморальный ответ (в том числе на ППВ-23) блокируется в значительно меньшей степени [49]. Отсутствие значимого ингибирующего влияния иФНО $\alpha$  на иммуногенность ППВ-23 у больных РА подтверждено другими авторами [50], в том числе в нашей работе [51]. Французские исследователи [52] показали, что последовательное применение ПКВ-13 и ППВ-23 безопасно у больных СКВ, но не дает преимуществ в иммуногенности по сравнению с таковой при назначении ППВ-23 в отдельности. Отмечено ухудшение иммунного ответа после ПКВ-13 у больных системными васкулитами на фоне терапии азатиоприном, циклофосфаном или МТ [53].

По мнению экспертов EULAR, вакцинацию против пневмококковой инфекции следует настоятельно рекомендовать для большинства больных ИВРЗ. В то же время, как подчеркивают авторы, «...нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определенной пневмококковой вакцины на основе имеющихся данных об эффективности, иммуногенности и безопасности. Определенную роль в принятии решения о выборе вакцины может играть ее стоимость».

У больных РА и СКВ продемонстрирован удовлетворительный иммунный ответ на противостолбнячную вакцину, сопоставимый с таковым в здоровом контроле [54, 55]. Подобный эффект наблюдали у больных РА, получавших иммуносупрессивные препараты [39, 56], в том числе

РТМ, за 24 нед до назначения вакцины [57]. Однако, по мнению экспертов, в случаях высокой вероятности контакта со столбнячной инфекцией больных, получающих анти-В-клеточную терапию, учитывая данные других исследований, целесообразна пассивная иммунизация противостолбнячным иммуноглобулином.

Вакцинация против вирусного гепатита А (ВГА) показана серонегативным по ВГА больным ИВРЗ, путешествующим по эндемичным регионам или проживающим в них. В отличие от выраженной иммуногенности у здоровых лиц, однократная доза ВГА-вакцины, по-видимому, не обеспечивает достаточную иммунную защиту при РА [58] и у больных, получающих иммуносупрессивную терапию [59]. Этим пациентам рекомендуются повторная ВГА-вакцинация через 6 мес и определение уровней поствакцинальных антител.

Вакцинацию против вирусного гепатита В (ВГВ) назначают только серонегативным по ВГВ больным ИВРЗ из групп риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, наличие инфицированных домочадцев, наркомания с зависимостью от внутривенного введения наркотиков, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с ВГВ-инфекцией (инфицированные иглы, укушенные раны и т. д.) показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.

По данным систематического обзора, относительный риск НЗ-инфекции у больных ИВРЗ повышен в 2,9 раза по сравнению с популяцией. Максимальная частота развития данной инфекции отмечается при СКВ и дерматомиозите/полимиозите (18,9 и 5,1 на 1000 пациенто-лет соответственно) [60]. С учетом этого, а также принимая во внимание данные двух крупных исследований по эффективности и безопасности иммунизации более 450 тыс. больных ИВРЗ (в том числе 633 случая терапии ГИБП, преимущественно иФНО $\alpha$ ) [61, 62], для этих пациентов может рассматриваться применение живой вакцины против НЗ-инфекции. Важно отметить, что в марте 2018 г. в Европе была лицензирована рекомбинантная субъединичная вакцина против НЗ-инфекции (Shingrix), которая после проведения клинических исследований, вероятно, заменит живую вакцину у больных ИВРЗ.

Вакцинация против желтой лихорадки для больных ИВРЗ в целом не показана вследствие риска индукции активной инфекции. В случае необходимости поездки в эндемичный регион (или при проживании в нем) больным ИВРЗ перед вакцинацией рекомендуется временно прекратить терапию иммуносупрессивным средством на определенный срок с учетом фармакокинетики препарата.

Инфекция, вызванная ВПЧ, при СКВ встречается чаще (12–30%), чем при других ИВРЗ [60]. Установлено, что наличие СКВ само по себе является независимым предиктором развития ВПЧ-инфекции, повышая риск последней в 2,2–2,7 раза [63, 64]. В ряде исследований выявлена взаимосвязь нарастающей распространенности ВПЧ при СКВ с применением высоких кумулятивных доз

ГК, а также азатиоприна и циклофосфамида [64–66]. В ходе крупных популяционных исследований показана высокая иммуногенность и безопасность ВПЧ-вакцины у девушек и женщин с фоновыми аутоиммунными заболеваниями. Исследование случай-контроль, посвященное ВПЧ-вакцинации больных СКВ, продемонстрировало одинаковую частоту обострений в вакцинированной и невакцинированной группах пациенток [67–69]. По данным крупного когортного исследования, выполненного в Швеции, значимых ассоциаций ВПЧ-вакцинации с обострением фонового аутоиммунного заболевания не выявлено [70].

Проживающие с больными ИВРЗ иммунокомпетентные родственники могут быть иммунизированы инактивированными и живыми вакцинами в соответствии с национальными рекомендациями. Исключением является пероральная вакцина против полиомиелита — из-за риска (хотя и минимального) трансмиссии возбудителя, содержащегося в вакцине, от носителя к иммунокомпрометированному больному ИВРЗ. Пациенты с высокой степенью иммуносупрессии должны избегать контактов с новорожденными, вакцинированными против ротавирусной инфекции, как минимум в течение 4 мес после иммунизации. Этим больным также рекомендуется не контактировать с лицами, у которых имеются поражения кожи, развившиеся после НЗ-вакцинации.

Показано, что иФНО $\alpha$ , исключая цертолизумаба пэгол, могут проникать через плаценту и определяться в крови новорожденных вплоть до 6 мес [71–73]. Поэтому у детей, рожденных от матерей, которые получали иФНО $\alpha$  во второй половине беременности, следует избегать назначения живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 мес жизни [74–76]. Если женщина получала указанные препараты в срок до 22 нед беременности, вакцинация новорожденных осуществляется в соответствии со стандартными протоколами, включая использование живых вакцин [77].

В заключение эксперты EULAR подчеркивают, что в эпоху персонализированной медицины необходимы дальнейшие исследования, призванные оптимизировать стратификацию индивидуального риска инфекции у больных ИВРЗ. Результаты этих исследований в ближайшем будущем позволят решать вопросы вакцинопрофилактики с максимальной пользой для каждого конкретного больного ИВРЗ.

#### **Прозрачность исследования**

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

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

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

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Медицинский совет. 2019;(9):86-91 [Buhanova DV, Belov BS,

Tarasova GM, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI V.A. Nasonova RIR). *Meditinskyy Sovet*. 2019;(9):86-91 (In Russ.]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-86-91

2. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug 14. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
3. Nguyen M, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Moller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax\_RA). *Scand J Rheumatol*. 2017 Nov;46(6):446-53. doi: 10.1080/03009742.2016.1242774
4. Loubet P, Kerneis S, Groh M, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine*. 2015;33(31):3703-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.012
5. Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, et al. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:322. doi: 10.1186/s12891-016-1187-4
6. Ribeiro ACM, Guedes LKN, Moraes JCB, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2144-7. doi: 10.1136/ard.2011.152983
7. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН и др. Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):586-90 [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Assessment of the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):586-90 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-586-590
8. 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;45(6):733-44. doi: 10.3899/jrheum.170710
9. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191
10. Broyde A, Arad U, Madar-Balakirski N, et al. Longterm efficacy of an antipneumococcal polysaccharide vaccine among patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2016;43(2):267-72. doi: 10.3899/jrheum.150397
11. 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):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816
12. Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, et al. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):948-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637
13. Miyamoto M, Ono E, Barbosa C, et al. Vaccine antibodies and T- and B-cell interaction in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(7):736-44. doi: 10.1177/0961203310397409
14. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):144-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken436
15. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(23):2449-56. doi: 10.1001/jama.2013.6768
16. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:158. doi: 10.1186/1471-2474-13-158
17. Dirven L, Huizinga TW, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(5):359-65. doi: 10.3109/03009742.2012.670729
18. Bello SL, Serafino L, Bonali C, et al. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Reumatismo*. 2012;64(5):299-306. doi: 10.4081/reumatismo.2012.299
19. Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, et al. Severe Infection in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1468-75. doi: 10.3899/jrheum.160909
20. Hak E, Nordin J, Wei F, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis*. 2002;35(4):370-7. doi: 10.1086/341403
21. Chang CC, Chang YS, Chen WS, et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2016;6:37817. doi: 10.1038/srep37817
22. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(6):445-50. doi: 10.3109/03009742.2013.788733
23. 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: 10.1002/art.25033
24. 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: 10.1016/j.vaccine.2010.12.072
25. Park JK, Lee YJ, Shin K, 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
26. Campos LM, Silva CA, Aikawa NE, et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1121-7. doi: 10.1002/acr.21948
27. Gabay C, Bel M, Combescurie C, et al. Impact of synthetic and biologic disease modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1486-96. doi: 10.1002/art.30325
28. Milanetti F, Germano V, Nisini R, et al. Safety and immunogenicity of co-administered MF59-adjuvanted 2009 pandemic and plain 2009-10 seasonal influenza vaccines in rheumatoid arthritis patients on biologicals. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):287-94. doi: 10.1111/cei.12292
29. Adler S, Krivine A, Weix J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immunemediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology*. 2012;51:695-700. doi: 10.1093/rheumatology/ker389
30. 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: 10.1186/ar4427
31. Elkayam O, Amir S, Mendelson E, 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):1062-7. doi: 10.1002/acr.20465
32. Miossi R, Fuller R, Moraes JC, et al. Immunogenicity of influenza H1N1 vaccination in mixed connective tissue disease: effect of disease and therapy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(2):129-34. doi: 10.6061/clinics/2013(02)OA02

33. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):990-7. doi: 10.1002/acr.22281
34. Shea KM, Edelsberg J, Weycer D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024
35. 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 Commun Health*. 2012;66(12):1177-81. doi: 10.1136/jech-2011-200168
36. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1289-91. doi: 10.1136/ard.2010.144451
37. 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;24:511-6. doi: 10.3109/14397595.2013.843743
38. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:149. doi: 10.1186/s13075-015-0662-x
39. 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*. 2015;74(5):818-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427
40. Rezende RPV, Ribeiro FM, Albuquerque EMN, et al. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus*. 2016;25:1254-9. doi: 10.1177/0961203316636472
41. Белов БС. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):401-4 [Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):401-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-401-404
42. 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):433-8 [Tarasova GM, Belov BS, Bukhanova 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):433-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-433-438
43. Tarasova G, Belov B, Bukhanova D, et al. Use of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: the relationship of immunogenicity with therapy. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 Suppl 2:785-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3646
44. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results from 5-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 Suppl 2:336. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3173
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816-9. doi: 10.1111/ajt.12073
46. Чучалин АГ, Брико НИ, Авдеев СН и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19-34 [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology*. 2019;29(1):19-34 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
47. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 4;15(1):R1. doi: 10.1186/ar4127
48. Kapetanovic MC, Nagel J, Nordström I, et al. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2017 Feb 7;35(6):903-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.068
49. Salinas GF, De Rycke L, Barendregt B, et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1037-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201270
50. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine Baltimore*. 2015;94(52):e2184. doi: 10.1097/MD.0000000000002184
51. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕИ 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
52. Grabar S, Groh M, Bahuaud M, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine*. 2017;35(37):4877-85. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.094
53. Nived P, Nagel J, Saxne T, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy. *Vaccine*. 2017 Jun 22;35(29):3639-46. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.044
54. Devey ME, Bleasdale K, Isenberg DA. Antibody affinity and IgG subclass of responses to tetanus toxoid in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1987;68(3):562-9.
55. Batafarano DF, Batafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum*. 1998;41(10):1828-34. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1828::AID-ART15>3.0.CO;2-T
56. Bingham CO 3rd, Winthrop KL, Yang L, et al. BAFF inhibition does not significantly impair immunization responses in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:347. doi: 10.1186/s13075-015-0867-z
57. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:64-74. doi: 10.1002/art.25034
58. Asklung HH, Rombo L, van Vollenhoven R, et al. Hepatitis a vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, openlabel, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12:134-42. doi: 10.1016/j.tmaid.2014.01.005
59. Van den Bijllaardt W, Siers HM, Timmerman-Kok C, et al. Seroprotection after hepatitis A vaccination in patients with drug-induced immunosuppression. *J Travel Med*. 2013;20:278-82. doi: 10.1111/jtm.12050

60. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5(2):e001041. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001041
61. 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;308:43-9. doi: 10.1001/jama.2012.7304
62. Yun H, Xie F, Baddley JW, et al. Longterm effectiveness of herpes zoster vaccine among patients with autoimmune and inflammatory diseases. *J Rheumatol*. 2017;44(7):1083-7. doi: 10.3899/jrheum.160685
63. 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: 10.1007/s00296-012-2426-0
64. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, et al. The impact of glucocorticoids and anti-CD20 therapy on cervical human papillomavirus infection risk in women with systemic lupus erythematosus. *Clinics*. 2013;68:1475-80. doi: 10.6061/clinics/2013(12)01
65. 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: 10.1177/0961203310372952
66. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, et al. Incidence of cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus women. *Lupus*. 2017;26:944-51. doi: 10.1177/0961203316686708
67. Mok CC, Ho LY, Fong LS, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:659-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201393
68. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, et al. The safety and immunogenicity of quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*. 2017;35:2642-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.001
69. Mok CC, Ho LY, To CH. Long-term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*. 2018;36:3301-7. doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.056
70. Grönlund O, Herweijer E, Sundström K, Arnheim-Dahlström L. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med*. 2016;280(6):618-26. doi: 10.1111/joim.12535
71. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151:110-9. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.002
72. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196
73. Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):341-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.004
74. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286-92,quiz e24. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011
75. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1053-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04617.x
76. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, et al. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology*. 2010;49:2225-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq185
77. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840