

# Вакцинация у больных системной красной волчанкой: результаты и перспективы

Белов Б.С., Соловьев С.К., Тарасова Г.М., Асеева Е.А.

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 07.02.18

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 вакцин. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против различных инфекций у больных системной красной волчанкой. Обсуждаются безопасность и иммуногенность вакцинации, в том числе с применением адъювантных вакцин. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; коморбидные инфекции; грипп; пневмония; хронические вирусные инфекции; вакцинация.

**Для ссылки:** Белов БС, Соловьев СК, Тарасова ГМ, Асеева ЕА. Вакцинация у больных системной красной волчанкой: результаты и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):373-379.

## VACCINATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RESULTS AND PROSPECTS

Belov B.S., Solovyev S.K., Tarasova G.M., Aseeva E.A.

The importance of comorbid infections in rheumatology has increased substantially in recent years, particularly in connection with the introduction of biological agents into clinical practice. One of the ways to solve this problem is to study and actively use vaccines. This review deals with the issues related to the use of vaccines against various infections in patients with systemic lupus erythematosus. It discusses the safety and immunogenicity of vaccination, including the use of adjuvant vaccines. Cardinal directions for future investigations of the problem are denoted.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; comorbid infections; influenza; pneumonia; chronic viral infections; vaccination.

**For reference:** Belov BS, Solovyev SK, Tarasova GM, Aseeva EA. Vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: results and prospects. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):373-379 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-373-379

XX век ознаменовался впечатляющими победами над многими массовыми инфекциями. Между тем, несмотря на несомненные успехи, значимость инфекционных болезней в общей структуре заболеваемости и летальности отнюдь не снижается, а в ряде случаев демонстрирует тенденцию к нарастанию.

Инфекционная патология эволюционирует вместе с развитием всего человечества. Возникают новые аспекты в данной проблеме, новые тенденции в диагностике, лечении и профилактике инфекций, расширяется круг заболеваний и перечень возбудителей. Имеющиеся данные официальной статистики позволяют констатировать, что вклад инфекционной патологии в формирование общей летальности, а следовательно, и ожидаемой продолжительности жизни представляется достаточно весомым. Показано, что с учетом таких массовых инфекций, как грипп, острые респираторные вирусные инфекции и пневмония, значимость инфекционных и паразитарных болезней в общей структуре смертности от всех причин возрастает в 2,4 раза [1].

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) вносят существен-

ный вклад в морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. Так, при системной красной волчанке (СКВ) частота КИ составляет 27–50%. Согласно данным систематического обзора, анализирующего 176 работ, посвященных выживаемости взрослых и детей, страдавших 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 (табл. 1) [2].

Повышенная восприимчивость больных СКВ к инфекциям связана с разнообразными расстройствами иммунной системы: снижением числа Т-лимфоцитов и активности Т-хелперов, дисфункцией системы комплемента, нарушениями функциональной способности моноцитов-макрофагов (снижение хемотаксиса, опсонизации, фагоцитоза, окислительного метаболизма) и т. д. Выделен ряд факторов риска развития КИ при СКВ, имеющих отношение как к самому заболеванию (высокая активность и частые обострения болезни, наличие нефрита и лейкопении, низкое содержание комплемента и др.), так и к его

лечению. Применение глюкокортикоидов (ГК) и циклофосфана рассматривается в качестве мощных факторов риска КИ, при этом данная ассоциация носит дозо- и времязависимый характер. У ряда пациентов включение в схему лечения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ритуксимаба (РТМ) и белимумаба (БЛМ) – сопровождается развитием тяжелых КИ [3, 4].

Одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX в. является вакцинация. В настоящее время накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об отсутствии какого-либо значимого негативного влияния вакцинации на течение основного ревматического заболевания (РЗ). Однако, несмотря на имеющиеся рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) [5], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) [6], Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) [7], а также других международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации. Так, по данным немецких авторов, среди больных СКВ вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции получили 49 и 21% соответственно [8]. Основными причинами низкого охвата вакцинацией больных ревматического профиля являются отсутствие рекомендаций со стороны лечащих врачей и беспокойство в связи с возможными неблагоприятными реакциями (НР) [9–12].

Ниже будут рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против отдельных инфекций у больных СКВ.

**Таблица 1** Причины летальных исходов среди больных СКВ [2] (в модификации)

Годы	Причины смерти, частота, %				
	СКВ	инфекции	ССЗ	онкология	прочие
<i>Взрослые в странах с высоким уровнем доходов</i>					
До 1980	42,4	23,7	16,5	5,4	12,0
1980–1989	31,0	23,7	21,9	4,5	18,9
1990–1999	18,0	23,1	20,8	8,0	30,1
2000 и позже	12,3	15,1	11,3	7,5	53,8
<i>Взрослые в странах со средним и низким уровнем доходов</i>					
До 1980	25,0	35,8	15,0	1,5	22,7
1980–1989	36,5	34,9	12,2	0,4	16,0
1990–1999	26,9	53,9	4,1	2,1	13,0
2000 и позже	34,3	37,5	10,6	4,2	13,4
<i>Дети в странах с высоким уровнем доходов</i>					
До 1980	41,54	44,9	4,9	0,6	5,1
1980–1994	56,3	34,9	3,4	0	5,0
1995 и позже	28,2	63,7	0	0	8,1
<i>Дети в странах со средним и низким уровнем доходов</i>					
До 1980	26,7	42,4	19,4	0	11,4
1980–1994	41,8	35,7	12,6	0	9,9
1995 и позже	67,3	32,7	0	0	0

**Примечание.** ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

## Грипп

В конце 70-х годов прошлого века в США в рамках Национальной программы по вакцинации против гриппа было выполнено 5 аналогичных по дизайну исследований [13–17], имевших целью изучить эффективность и переносимость моно- и бивалентной гриппозных вакцин у больных СКВ в неактивной фазе заболевания. В абсолютном большинстве случаев продемонстрирована высокая иммуногенность вакцины, показатели сероконверсии<sup>1</sup> были аналогичны таковым в контрольной группе. Обострение заболевания зарегистрировано у 4 из 125 (3,2%) вакцинированных больных СКВ и у 1 из 21 (4,8%) пациента без вакцинации.

По данным М. Abu-Shakra и соавт. [18], применение трехвалентной гриппозной сплит-вакцины у 24 больных СКВ не привело к изменению индекса активности (SLEDAI) ни в одном случае в течение 12-недельного периода наблюдения. На 6-й неделе наблюдалось транзитное повышение титров аутоантител к Sm- и Ro-антигенам, а также к рибонуклеопротеиду и кардиолипину без признаков обострения заболевания. По сравнению с общей популяцией, поствакцинальная концентрация антител к вирусу гриппа была меньшей (но не ниже протективного уровня), что наблюдалось, как правило, у пациентов, получавших лечение преднизолоном в суточной дозе >10 мг или азатиоприном. В целом по группе частота сероконверсии в зависимости от вирусного штамма колебалась от 37,5 до 62,5% [18–20].

В многоцентровое исследование иммуногенности и безопасности вакцинации против сезонного и пандемического (H1N1) гриппа у больных с различными аутоиммунными заболеваниями были включены 60 пациентов с СКВ. Основные показатели иммуногенности как сезонной, так и эпидемической вакцинации были следующими: серопротекция<sup>2</sup> – 71,4 и 65,6%, сероконверсия – 55 и 85,7%, фактор конверсии<sup>3</sup> через 3 нед – 4,8 и 4 соответственно. Указанные параметры удовлетворяли требованиям Европейского комитета по гриппозным вакцинам. Случаев обострения СКВ, имевшего непосредственную связь с вакцинацией, не наблюдали [21].

По данным метаанализа, выполненного Y. Huang и соавт. [22], у больных СКВ по сравнению с контролем выявлены значимые различия показателей серопротекции для H1N1-штамма [относительный риск (ОР) 0,79; 95% до-

<sup>1</sup>Показатель сероконверсии определяется как: а) доля больных (в процентах) с 4-кратным, по сравнению с исходным, нарастанием титров антител к гемагглютинуину вируса гриппа после вакцинации или б) доля больных (в процентах) с титром после вакцинации >1:40 среди имевших исходный титр <1:10. В соответствии с требованиями Европейской комиссии к гриппозным вакцинам частота сероконверсии должна составлять >40% или >30% для лиц в возрасте 18–60 лет или старше 60 лет соответственно.

<sup>2</sup>Показатель серопротекции определяется как доля больных (в процентах) с поствакцинальными титрами антител к гемагглютинуину вируса гриппа >1:40. В соответствии с требованиями Европейской комиссии к гриппозным вакцинам частота серопротекции должна составлять >70% или >60% для лиц в возрасте 18–60 лет или старше 60 лет соответственно.

<sup>3</sup>Фактор конверсии определяется как средняя кратность увеличения антителого ответа, выраженного в среднегеометрических титрах (СГТ), СГТ<sub>после</sub>/СГТ<sub>до</sub>. В соответствии с требованиями Европейской комиссии к гриппозным вакцинам показатель фактора конверсии должен составлять >2,5 или >2 для лиц в возрасте 18–60 лет или старше 60 лет соответственно.

верительный интервал (ДИ) 0,73–0,87] и для В-штамма (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,87), но не для Н3N2-штамма (ОР 0,84; 95% ДИ 0,68–1,03). В подгруппах пациентов, получавших ГК и цитостатики (ЦС), отмечались более низкие показатели серопротекции. Нарастания частоты НР, связанных с вакцинацией, не отмечено (ОР 1,88; 95% ДИ 0,94–3,77).

Сходные результаты приводятся в систематическом обзоре французских авторов [23], которые проанализировали 17 работ, включавших 1598 больных СКВ и 810 здоровых лиц (контрольная группа). Через 1 мес после иммунизации трехвалентной гриппозной вакциной показатели сероконверсии между больными и контролем не различались для штаммов Н3N2 (ОР 0,66; 95% ДИ 0,36–1,22) и В (ОР 0,51; 95% ДИ 0,2–1,28), в то время как для штамма Н1N1 они были значимо ниже среди пациентов (ОР 0,38; 95% ДИ 0,27–0,54). Показатели серопротекции были значимо ниже среди больных СКВ для штаммов Н1N1 (ОР 0,36; 95% ДИ 0,28–0,47) и Н3N2 (ОР 0,26; 95% ДИ 0,14–0,50). Активность болезни по SLEDAI в результате вакцинации значимых изменений не претерпела.

Тайваньскими учеными выполнено ретроспективное когортное исследование влияния вакцинации против гриппа на морбидность и летальность больных СКВ с использованием национальной базы данных. Для когорты пациентов с СКВ, вакцинированных от гриппа, были свойственны более низкая частота госпитализации, как в целом, так и в связи с пневмонией, септициемией, бактериемией и вирусемией, меньшая необходимость пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и потребность в гемодиализе, а также более низкие показатели летальности (табл. 2) [24].

### Пневмококковая инфекция

В ретроспективном исследовании, выполненном в Дании, показано, что частота инвазивных пневмококковых инфекций, включая пневмонии, среди больных СКВ в 13 (!) раз превышала таковую в популяции (210 и 15,6 на 100 тыс. пациенто-лет соответственно). По мнению авторов, данное обстоятельство является весомым аргументом в пользу вакцинации против пневмококковой инфекции всех (!) больных СКВ [25].

По данным французских авторов, частота инвазивных пневмококковых инфекций среди больных СКВ на протяжении 10-летнего периода составила 236 на 100 тыс. пациенто-лет. При СКВ пневмококковые инфекции развивались в более молодом возрасте ( $p < 0,01$ ), протекали более тяжело ( $p < 0,001$ ) с частой необходимостью госпитализации в ОРИТ ( $p < 0,05$ ). Применение ГК и иммуносупрессивных препаратов значимо ассоциировалось с тяжестью инфекции ( $p < 0,05$ ). Аналогич-

но вышеизложенному, авторы настоятельно рекомендуют вакцинацию от пневмококковой инфекции всем больным СКВ [26].

В большинстве исследований отмечаются достаточная иммуногенность и высокая безопасность пневмококковых вакцин при СКВ. В частности, С. Pisoni и соавт. [27] наблюдали 37 больных СКВ, иммунизированных 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ-23). У 30 (85,7%) больных концентрации поствакцинальных антител были увеличены как минимум в 2 раза, что соответствовало достижению протективного уровня. Серьезных НР не наблюдали, активность по SLEDAI существенно не менялась [24]. Предварительные результаты исследования, выполняемого в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, также свидетельствуют о высокой иммуногенности и хорошей переносимости вакцинации ППВ-23 у больных СКВ [28]. В метаанализе, выполненном М. Puges и соавт. [23], подтверждена достаточная иммуногенность ППВ-23 без каких-либо отрицательных изменений индекса SLEDAI.

В соответствии с рекомендациями Американского комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) [29], Междисциплинарного комитета экспертов Российской Федерации [30], вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13). После ПКВ-13 не менее чем через 8 нед может быть введена ППВ-23, вторая доза ППВ-23 – через 5 лет. На наш взгляд, подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов рев-

**Таблица 2** Анализ влияния вакцинации на морбидность и летальность больных СКВ [24] (в модификации)

Возраст, годы	Частота, на 100 пациенто-лет		ОР	95% ДИ
	невакцинированные	вакцинированные		
<i>Госпитализация в целом</i>				
18–65	25,71	23,95	0,87	0,77–0,98 <sup>a</sup>
≥65	53,67	37,09	0,70	0,54–0,92 <sup>b</sup>
<i>Госпитализация в связи с пневмонией</i>				
18–65	1,85	1,95	0,88	0,47–1,33
≥65	10,99	5,84	0,46	0,25–0,83 <sup>a</sup>
<i>Госпитализация в связи с септициемией, бактериемией или вирусемией</i>				
18–65	1,72	1,01	0,49	0,28–0,86 <sup>a</sup>
≥65	9,62	5,50	0,47	0,25–0,87 <sup>a</sup>
<i>Госпитализация в связи с нарастанием сердечной недостаточности</i>				
18–65	5,59	7,20	1,02	0,82–1,28
≥65	19,37	16,26	0,76	0,50–1,13
<i>Госпитализация в ОРИТ</i>				
18–65	2,15	1,66	0,63	0,40–0,98 <sup>a</sup>
≥65	12,43	6,72	0,48	0,28–0,83 <sup>b</sup>
<i>Стационарный гемодиализ</i>				
18–65	0,83	0,36	0,40	0,20–0,81 <sup>a</sup>
≥65	2,74	1,43	0,47	0,41–1,55
<i>Летальность</i>				
18–65	1,21	0,79	0,52	0,28–0,97 <sup>a</sup>
≥65	15,57	6,58	0,36	0,21–0,71 <sup>a</sup>

*Примечания.* <sup>a</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup> –  $p < 0,01$ , \* –  $p < 0,001$ .

матологического профиля весьма неоднозначен, он требует дальнейшего изучения и подтверждения своей целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. Остается неясным вопрос об иммуногенности пневмококковых конъюгированных вакцин у больных РЗ в целом и СКВ в частности на фоне проводимой терапии, например, РТМ с учетом выраженного ингибирующего влияния последнего на поствакцинальный ответ. Французские исследователи показали, что последовательное применение ПКВ-13 и ППВ-23 безопасно у больных СКВ, но не дает преимуществ в иммуногенности по сравнению с таковой при изолированном назначении ППВ-23 [31].

Что касается более нового анти-В-клеточного препарата БЛМ, то его назначение больным СКВ, получающим традиционную противовоспалительную терапию, не усугубляло снижения постиммунизационного ответа на ПКВ-13 [32]. Применение ППВ-23 больным СКВ за 4 нед до начала лечения БЛМ либо через 24 нед от момента первого его введения значимо не изменяло уровни поствакцинального ответа [33].

Таким образом, как подчеркивается в редакционной статье *Journal of Rheumatology*, «...безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 1970-х годов, 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 антиген-специфическим и не зависит от продукции антител к ДНК, а индукция аутоиммунного феномена является редким событием» [34].

С учетом современных рекомендаций (EULAR, ACR и др.), иммунизация гриппозной и пневмококковой вакцинами показана всем больным аутоиммунными воспалительными РЗ (АВРЗ), поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок. Принимая во внимание выраженное ингибирующее влияние РТМ на постиммунизационный ответ, всем больным АВРЗ (в том числе СКВ), которым планируется терапия этим препаратом, 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.

### Herpes zoster

Herpes zoster (HZ), или опоясывающий лишай, представляет собой серьезную проблему для здравоохранения в эпидемиологическом, клиническом и социальном аспектах. По сравнению с общей популяцией, все больные АВРЗ (включая СКВ) имеют повышенный риск развития HZ. Анализ крупной базы данных показал, что скорректированные показатели частоты HZ среди больных СКВ превышали таковые у здоровых лиц – 14,1 и 3,0 на 1000 пациенто-лет соответственно [35]. При проспективном анализе когорты больных СКВ риск развития HZ составил 1,7 (95% ДИ 1,08–2,71) [36]. J.M. Guthridge и соавт. [37] выполнили пилотное исследование по оценке эффективности и безопасности вакцины против HZ у 10 больных СКВ с минимальной ак-

тивностью и у 10 здоровых лиц. Доля испытуемых с 50% нарастанием титров антител, определенных методом ELISPOT, после вакцинации была аналогичной в обеих группах. Серьезных НР (активация HZ, обострение СКВ) не наблюдали.

Иммунизация против HZ проводится живой аттенуированной вакциной, поэтому, по мнению экспертов АСIP, ее не следует применять у больных, находящихся в медикаментозной иммуносупрессии и получающих ГК в суточной дозе  $\geq 20$  мг в пересчете на преднизолон в течение  $\geq 2$  нед, или метотрексат ( $>0,4$  мг/кг в неделю), или азатиоприн ( $>3$  мг/кг в сутки) [38]. Однако эти дозы и схемы не валидированы и являются лишь отражением мнения экспертов.

Согласно рекомендациям EULAR, HZ-вакцинация целесообразна у больных с АВРЗ только при наличии антител к этому возбудителю (для исключения первичного заражения). Иммунизацию против HZ следует выполнять как минимум за 1 мес до начала терапии ГИБП и не ранее чем через 6 мес после ее окончания. Подчеркивается необходимость проведения крупных проспективных исследований с целью определения оптимальных интервалов времени для ревакцинации, а также дальнейшей оценки безопасности вакцины, особенно при лечении ГИБП. Большие надежды связывают с созданием инактивированных или субъединичных вакцин против HZ, что позволит повысить их безопасность [36, 39].

### 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. После инфицирования ВПЧ уже через 3 года у 27% женщин развивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокой степени. При этом наиболее опасным фактором прогрессирования является длительная (более 2 лет) персистенция ВПЧ.

В систематическом обзоре A. Raposo и соавт. [40] показана нарастающая распространенность дисплазии и рака шейки матки в связи с ВПЧ-инфекцией, в частности среди больных СКВ.

Бразильские исследователи изучали распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ и оценивали ассоциированные факторы риска, включая применение иммуносупрессоров. 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 [41]. В работе L. Lugió и соавт. [42] риск развития ВПЧ-инфекции при СКВ был повышен в 7,2 раза (95% ДИ 2,9–17,8;  $p=0,0001$ ). Это свидетельствует о необходимости увеличения числа 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 ВПЧ-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 ( $p=0,81$ ) [43].

В соответствии с имеющимися рекомендациями, вакцинация против ВПЧ показана всем пациенткам с СКВ вплоть до 25-летнего возраста [5, 44, 45].

### Гепатит В

К. Kiguma и соавт. [46] наблюдали 28 больных СКВ (средний возраст —  $34 \pm 7,7$  года) с индексом SLEDAI  $<4$  и длительностью болезни  $10,4 \pm 6,7$  года. Критериями включения были негативные результаты обследования на вирус гепатита В (HBV), суточная доза ГК  $<20$  мг и отсутствие приема иммуносупрессоров. По окончании исследования после HBV-вакцинации адекватная сероконверсия была достигнута в 93% случаев. Значимых отрицательных изменений по SLEDAI не наблюдали.

В соответствии с рекомендациями EULAR, вакцинация против HBV-инфекции рекомендуется для всех больных АБПЗ (включая СКВ) в случаях: а) путешествия или проживания в районах, эндемичных по гепатиту В; б) повышенного риска контакта или верифицированного контакта с больным гепатитом В.

### Столбняк

S. Kashef и соавт. [47] наблюдали 40 больных СКВ в возрасте от 7 лет до 21 года со средним значением SLEDAI 4,9 и 60 сопоставимых по возрасту и полу здоровых лиц, которые по достижении 6-летнего возраста получили полную схему вакцинации от столбняка. У всех участников исследования сывороточное содержание противостолбнячных антител превышало 0,1 МЕ/мл, при этом концентрации IgG, IgA и IgM находились в пределах нормальных величин. Какой-либо взаимосвязи между индексом SLEDAI и концентрацией противостолбнячных антител не выявлено. Авторы делают вывод, что начало заболевания в школьном возрасте и иммуносупрессивная терапия не влияют на развитие стойкого противостолбнячного иммунитета у больных СКВ детей. По данным D. Battafarano и соавт. [48], среди больных СКВ, получивших столбнячный анатоксин, протективные уровни антител достигались в 90% случаев. Взаимосвязь иммунизации и активности болезни отсутствовала.

В соответствии с мнением экспертов EULAR, больные СКВ, как и все пациенты с АБПЗ, должны получать столбнячный анатоксин в соответствии с рекомендациями для общей популяции. В случаях обширных и/или инфицированных ран у больных, получавших РТМ в течение последних 24 нед, следует назначить пассивную иммунизацию противостолбнячным иммуноглобулином.

### Поливакцинация

У больных СКВ при развитии вторичного (функционального) гипоспленизма, обусловленного избыточным депонированием иммунных комплексов, существенно возрастает риск так называемой непреодолимой пост-

спленэктомической инфекции, при которой летальность достигает 70%. Поэтому, согласно рекомендациям EULAR, у данной категории пациентов рекомендуется применение вакцин против инфекций, обусловленных вирусами гриппа, пневмококком, гемофильной палочкой типа В и менингококком.

### Безопасность вакцинации больных системной красной волчанкой

Наряду с вышеизложенными данными, вопросам безопасности вакцинации при СКВ было посвящено международное мультицентровое исследование «случай-контроль» выполненное в 2008–2012 гг. в Канаде и Франции. Из 105 больных СКВ, включенных в исследование, у 89 диагноз трактовали как определенный ( $\geq 4$  критериев АСР, включая как минимум один иммунологический признак), у 15 — вероятный (три критерия АСР, в том числе один иммунологический признак). Контрольную группу составили 712 лиц, сопоставимых по полу, возрасту, региону проживания и дате включения в исследование. У 22 (21%) больных СКВ и 181 человека контрольной группы (25,45%) имел место как минимум один случай вакцинации (дифтерия, столбняк, полиомиелит, коклюш, грипп, гепатит В) в течение 24 мес до возникновения первых симптомов заболевания (для пациентов) или даты включения в исследование (для здоровых). Авторами не установлено какой-либо значимой ассоциации развития СКВ с вакцинацией, а также с другими возможными провоцирующими факторами, включая курение, употребление алкоголя и отягощенный семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям [49]. Выполненное этими же авторами аналогичное по дизайну исследование с участием 168 специализированных центров Франции не выявило значимого нарастания числа аутоиммунных заболеваний (включая СКВ) после ВПЧ-вакцинации [50].

Некоторые вакцины содержат адъювантные молекулы, применяемые для усиления иммунной реакции на вводимые антигены инфекционного агента. Адъюванты могут выступать в роли лигандов для Toll-подобных рецепторов и таким образом способствовать развитию иммунных реакций у лиц с врожденной предрасположенностью к аутоиммунным нарушениям. М. Pellegrini и соавт. [51] выполнили метаанализ, включавший 64 клинических исследования и посвященный изучению безопасности сезонных и пандемических гриппозных вакцин, содержащих адъювант М59. Среди лиц, получавших адъювантную гриппозную вакцину, чаще встречались типичные локальные и системные поствакцинальные реакции в течение первых 3 дней от момента вакцинации, по сравнению с когортой, в которой применяли вакцину без адъювантов (58,5 и 46,9% соответственно, ОР 1,34; 95% ДИ 1,28–1,4). В целом адъювантные вакцины продемонстрировали благоприятный профиль безопасности, однако с клинической точки зрения более предпочтительна иммунизация без адъювантов. Эти данные, по всей вероятности, следует учитывать при выборе гриппозных (и иных) вакцин для иммунизации больных СКВ.

### Заключение

Таким образом, на основании данных современной литературы можно констатировать следующее.

Больные СКВ более склонны к инфекционным осложнениям (предупреждаемым с помощью вакцинации), которые являются результатом иммунных нарушений, обусловленных самим заболеванием и/или применяемой терапией. Вакцинация у больных СКВ, по всей вероятности, является безопасной и не повышает риск обострения болезни, она представляется достаточно иммуногенной, что подтверждается наличием протективных уровней антител в сыворотке крови. Вакцинацию желательно проводить в неактивной фазе или при минимальной активности СКВ. Живые вакцины больным СКВ следует вводить с осторожностью, вопрос о целесообразности такой вакцинации решается в каждом конкретном случае.

Учитывая крайнюю актуальность данной проблемы, необходимы дальнейшие исследования по меньшей мере в трех направлениях: а) эпидемиология инфекционных

осложнений, предупреждаемых вакцинами, у больных СКВ; б) применение живых вакцин, особенно на фоне интенсивной иммуносупрессивной терапии; в) влияние активности болезни на эффективность и безопасность вакцинации.

#### 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. Юшук НД, Венгеров ЮА, редакторы. Инфекционные болезни: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1056 с. [Yushchuk ND, Vengerov YuA, editors. *Infekcionnye bolezni: Nacional'noe rukovodstvo* [Infectious Diseases: National Guidelance]. Moscow: GEHOTAR-Media; 2009. 1056 p. (In Russ.)].
2. 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
3. Левицкий А, Линдер С, ван Волленховен РФ. Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):223-39 [Levitsky A, Linder S, van Vollenhoven RF. Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):223-39 (In Russ.)].
4. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564
5. 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
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, 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
7. 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
8. Krasselt M, Baerwald C, Seifert O. Insufficient vaccination rates in patients with systemic lupus erythematosus in a German outpatient clinic. *Z Rheumatol*. 2017 Dec 13. doi: 10.1007/s00393-017-0410-5
9. 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.
10. Ditto MC, Batticiotto A, Gerardi MC, et al. Reasons Why Patients Failed Vaccinations Vs Influenza and Pneumococcus. Monocentric Cross-Sectional Study. *Arthritis Rheum*. 2017;69(Suppl 10):S396-7.
11. Wise K, Barbar-Smiley F, Lemle S, et al. Pre-Visit Planning Improves Pneumococcal Vaccination in Patients with Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2017;69(Suppl 10):S2924-5.
12. Brocq O, Acquacalda E, Berthier F, et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2016;83(2):155-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.11.005
13. 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: 10.7326/0003-4819-88-6-729
14. Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Schur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978;88(6):735-40. doi: 10.7326/0003-4819-88-6-735
15. 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: 10.7326/0003-4819-88-6-790
16. Ristow SC, Douglas RG Jr, Condemi JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978;88(6):786-9. doi: 10.7326/0003-4819-88-6-786
17. Herron A, Dettliff G, Hixon B, et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA*. 1979;242(1):53-6. doi: 10.1001/jama.1979.03300010037025
18. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, et al. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol*. 2000;27(7):1681-5.
19. Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *Clin Rheumatol*. 2002;21(5):369-72. doi: 10.1007/s100670200099
20. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(12):2555-7.
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, monocentric trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S83-9.
22. Huang Y, Wang H, Wan L, et al. Is Systemic Lupus Erythematosus Associated With a Declined Immunogenicity and Poor Safety of Influenza Vaccination?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(19):e3637. doi: 10.1097/MD.0000000000003637
23. Puges M, Biscay P, Barnetche T, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1664-72. doi: 10.1093/rheumatology/kew211
24. 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 Dec 2;6:37817. doi: 10.1038/srep37817

25. Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus*. 2014;23(14):1512-6. doi: 10.1177/0961203314543918
26. Schurder J, Goulenok T, Jouenne R, et al. Pneumococcal infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2017 May 18. pii: S1297-319X(17)30103-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.012
27. Pisoni C, Sarano J, Benchetrit G, et al. [Antipneumococcal vaccination in patient with systemic lupus erythematosus]. *Medicina (B Aires)*. 2003;63(5):388-92.
28. Tarasova GM, Belov BS, Sergeeva MS, et al. Tolerability, efficacy and immunogenicity of 23-valent pneumococcal vaccine in sle patients. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):1226. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2347
29. 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.
30. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. Москва; 2015. 24 с. [Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovej infekcii. Federal'nye klinicheskie rekomendacii [Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection. Federal Clinical Recommendations]. Moscow; 2015. 24 p. (In Russ.).]
31. 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
32. Nagel J, Saxne T, Geborek P, et al. Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus*. 2017 Sep;26(10):1072-81. doi: 10.1177/0961203317695465
33. Chatham W, Chadha A, Fettiplace J, et al. A randomized, open-label study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017 Dec;26(14):1483-90. doi: 10.1177/0961203317703495
34. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol*. 2006;33(8):1469-71.
35. Curtis JR, Yang S, Chen L, et al. Herpes zoster infection across auto-immune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2014;73Suppl 2:452. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5983
36. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(3):238-44. doi: 10.1177/0961203312470186
37. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol*. 2013 Nov;40(11):1875-80. doi: 10.3899/jrheum.130170
38. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, et al. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(33):729-31.
39. Chakravarty EF. Incidence and Prevention of Herpes Zoster Reactivation in Patients with Autoimmune Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Feb;43(1):111-21. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.010
40. Raposo A, Tani C, Costa J, Mosca M. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review. *Acta Reumatol Port*. 2016 Jul-Sep;41(3):184-90.
41. 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
42. 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
43. 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: 10.1136/annrheumdis-2012-201393
44. Moraes-Fontes MF, Antunes AM, Gruner H, Riso N. Vaccination of Adult Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Portugal. *Int J Rheumatol*. 2016;2016:2845617. doi: 10.1155/2016/2845617
45. Mathian A, Arnaud L, Adoue D, et al. [Prevention of infections in adults and adolescents with systemic lupus erythematosus: Guidelines for the clinical practice based on the literature and expert opinion]. *Rev Med Interne*. 2016;37(5):307-20. doi: 10.1016/j.revmed.2016.01.005
46. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(5):350-4. doi: 10.1177/0961203307078225
47. Kashef S, Ghazizadeh F, Derakhshan A, et al. Antigen-specific antibody response in juvenile-onset SLE patients following routine immunization with tetanus toxoid. *Iran J Immunol*. 2008 Sep;5(3):181-4. doi: IJIV5i3A7
48. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct;41(10):1828-34. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1828::AID-ART15>3.0.CO;2-T
49. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, et al. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: an international case-control study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(6):1559-67. doi: 10.1002/art.38429
50. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Kone-Paut I, et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun*. 2017 May;79:84-90. doi: 10.1016/j.jaut.2017.01.005
51. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, et al. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine*. 2009;27(49):6959-65. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.08.101