



# Иммуносупрессивная терапия и иммуногенность вакцин в ревматологии

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., М.М. Баранова, А.Н. Куликов

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Баранова М.М., Куликов А.Н. Иммуносупрессивная терапия и иммуногенность вакцин в ревматологии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 42–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-42-42-52

*В ревматологии проблема коморбидных инфекций представляется весьма актуальной в связи с активным введением в клиническую практику инновационных противовоспалительных препаратов, действие которых направлено на специфические звенья патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний. По мере накопления мирового клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация применения указанных препаратов с нарастающим риском развития коморбидных инфекций разной природы и локализации. Выходом из сложившейся ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. В то же время ряд антиревматических препаратов способны оказывать влияние на иммуногенность некоторых вакцин, что может повлечь за собой снижение их профилактической эффективности. В обзоре представлены данные об эффекте антиревматических препаратов на иммуногенность вакцин против гриппа, пневмококковой и новой коронавирусной инфекций у ревматологических больных. Продемонстрирована необходимость соблюдения определенных временных интервалов при проведении вакцинации в случае использования ряда иммуносупрессивных препаратов. Подчеркивается важность дальнейших клинических исследований с целью оценки воздействия иммуносупрессивной терапии на вакцинальный ответ и отработки методик его оптимизации.*

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, грипп, пневмококковая инфекция, COVID-19, вакцинация, клинические рекомендации

## Введение

В последнее время в ревматологической практике существенно возросла значимость коморбидных инфекций, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Данная проблема обусловлена активным применением инновационных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так называемых таргетных БПВП, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза ИВРЗ. По мере накопления клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация между применением ука-

занных препаратов и возрастанием риска развития коморбидных инфекций различной природы и локализации, что, в частности, проявилось в период пандемии COVID-19.

Наиболее реальным способом борьбы с коморбидными инфекциями в ревматологии и других областях медицины представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин, главным показателем действенности которых является клиническая (профилактическая) эффективность. В то же время ряд антиревматических препаратов могут влиять на иммуногенность некоторых вакцин, снижая их эффективность.



Известно, что иммуногенность вакцины обычно выступает в качестве суррогата ее клинической эффективности. Однако интерпретация и сопоставление результатов исследований иммуногенности вакцин осложняются рядом факторов. Во-первых, арсенал БПВП/ГИБП быстро пополняется как за счет новых классов препаратов, так и за счет отдельных препаратов, у которых могут быть небольшие, но важные различия, например мишени для ингибиторов янускиназы (иJAK). Во-вторых, увеличивается число новых вакцин, в частности против SARS-CoV-2, и происходит модернизация уже имеющихся, в частности против гриппа и пневмококковой инфекции. В-третьих, изучаемые параметры (поствакцинальный ответ, время и способ измерения данного ответа), а также дизайны исследований (контрольные группы, сопутствующая терапия метотрексатом (МТ) или низкими дозами глюкокортикоидов (ГК)) не всегда сопоставимы, нередко противоречивы, что затрудняет анализ истинного влияния препарата на иммуногенность или эффективность вакцины.

В настоящем обзоре проанализированы данные о влиянии различных антиревматических препаратов на иммуногенность трех наиболее актуальных вакцин (гриппозных, пневмококковых и антиковидных) у ревматологических больных, а также обобщены основные положения рекомендаций по их вакцинации.

## Грипп

Согласно данным М.Р. Somes и соавт., у больных ревматоидным артритом (РА), наиболее часто встречающимся ИВРЗ, заболеваемость гриппом в 1,2–1,8 раза выше, чем в популяции [1]. При этом риск развития осложнений в течение 30 дней после постановки диагноза «грипп» увеличивается в 2,75 раза [2]. Речь, в частности, идет о пневмонии, инсульте, инфаркте миокарда.

В настоящее время накоплен большой опыт применения вакцин против гриппа у пациентов с разными ИВРЗ, в том числе получавших БПВП и ГИБП. Так, иммунизация трехвалентной вакциной против сезонного гриппа в данной популяции способствовала снижению частоты случаев развития инфекции и ее бактериальных осложнений, госпитализации и летальных исходов [3, 4].

Данные о влиянии различных антиревматических препаратов на иммуногенность гриппозных вакцин, применяемых при ИВРЗ, представлены в табл. 1 [5–20]. Как видно из таблицы 1, ритуксимаб (РТМ) и МТ снижают иммуногенность вакцины против гриппа.

Согласно данным шведских ученых, оценивших влияние различных схем лечения на иммунный ответ после вакцинации против пандемического гриппа у 291 пациента с воспалительными заболеваниями суставов, РТМ ассоциировался со значимо более низким иммунным ответом ( $p < 0,001$ ) по сравнению с таковым на фоне применения других препаратов. Значимым прогностическим фактором сниженного постиммунизационного ответа был возраст старше 60 лет ( $p < 0,001$ ).

После вакцинации протективные уровни антител (АТ) в среднем поддерживались в течение 22 месяцев, за исключением получавших РТМ [5].

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 316 пациентов с РА оценивали влияние на иммуногенность гриппозной вакцины двухнедельной паузы в приеме МТ по сравнению с непрерывным его приемом. У прерывавших лечение выявлены более высокие показатели удовлетворительного ответа на вакцину – 75,5 и 54,5% соответственно ( $p < 0,001$ ). Однако при исходной терапии более низкими дозами МТ ( $\leq 7,5$  мг/нед) прерывание лечения не привело к значимому улучшению поствакцинального ответа [11]. В дальнейшем было показано, что у пациентов с РА, принимавших стабильную дозу МТ без ухудшения активности заболевания, недельный перерыв в терапии оказался таким же эффективным, как и двухнедельный, в плане устойчивого ответа на вакцинацию против сезонного гриппа. Таковой отмечался в течение 16 недель после вакцинации. Был сделан вывод, что больным следует пропускать прием МТ в течение одной или двух недель после вакцинации. Эта простая и безопасная стратегия может быть внедрена в рутинную клиническую практику и обеспечит адекватный охват вакцинацией без неопределенности в отношении безопасности и эффективности вакцин в данной популяции [12].

Абатацепт (АБЦ) способен снижать иммуногенность гриппозной вакцины, однако данные об этом малочисленны. В работах швейцарских и бразильских ученых по оценке вакцины против пандемического гриппа А/Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub> 2009 г. у лиц с ИВРЗ показано, что у применявших АБЦ имел место значимо меньший уровень сероконверсии, чем у лиц контрольной группы ( $p = 0,045$  и  $p = 0,001$  соответственно) [10, 15]. В то же время в работе R. Alten и соавт. отмечено, что вакцинация против сезонного гриппа позволила достичь протективных уровней антител у 81,2% больных РА, получавших АБЦ [16], что значимо не отличалось от показателей в популяции (89–97%) для каждого штамма вируса гриппа.

Несмотря на то что титры АТ после вакцинации снижались при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) и JAK, доля достигших серопротекции была аналогична таковой у не получавших эти препараты.

Ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-12/ИЛ-23 и ИЛ-17, по-видимому, не влияют на вакцину против гриппа. V. Furer и соавт. оценивали иммуногенность трехвалентной гриппозной вакцины у 32 больных псориатическим артритом (ПсА), получавших секукинумаб (СЕК), и 17 здоровых лиц [21]. Через четыре – шесть недель уровни серопротекции были высокими и не различались у пациентов и здоровых добровольцев: для антигенов Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub> – 81 и 93%, Н<sub>3</sub>Н<sub>2</sub> – 90 и 100%, В – по 100% соответственно.

В Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой было проведено открытое проспективное сравнительное исследование с участием



Таблица 1. Оценка иммуногенности вакцин против гриппа у больных ИВРЗ

Автор исследования	Заболевание	Вакцина	Терапия	Основные результаты (поствакцинальный ответ)
M.C. Karpetanovic и соавт. [5]	РА + СпА (291 пациент)	H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	МТ, ГИБП	РА + МТ – 42% РА + иФНО-α – 53% РА + иФНО-α + МТ – 43% РА + АБЦ – 20% РА + РТМ – 10% РА + ТЦЗ – 50% СпА + иФНО-α – 76% СпА + иФНО-α + МТ – 47% СпА + НПВП – 59%
C. Hua и соавт. [6]	РА (метаанализ 12 работ)	Трехвалентная	МТ, ГИБП	МТ – снижение как минимум к двум штаммам (p = 0,001) РТМ – снижение к штаммам H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (p < 0,001) и В (p = 0,02) иФНО-α – отсутствие влияния
S. Oren и соавт. [7]	РА (43 пациента) Контроль (21 пациент)	Трехвалентная	МТ, ГИБП	РТМ (n = 14) – снижение к штаммам H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (p = 0,006)
S. van Assen и соавт. [8]	РА (43 пациента) Контроль (29 пациентов)	Трехвалентная	МТ, РТМ	РТМ – выраженное снижение гуморального ответа с умеренным восстановлением через шесть – десять месяцев
K. Lakota и соавт. [9]	АВРЗ (137 пациентов) Контроль (54 пациента)	Трехвалентная сезонная и пандемическая	МТ, ГИБП	РТМ – 44 и 22% к штаммам H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> и H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> Контроль – 65 и 54% соответственно
A.C. Ribeiro и соавт. [10]	РА (340 пациентов) Контроль (234 пациента)	H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> пандемическая	МТ, ГИБП	МТ – снижение по сравнению с контролем (p = 0,001)
J.K. Park и соавт. [11]	РА (316 пациентов)	Четырехвалентная сезонная	МТ	75,5 и 54,5% (p < 0,001) при двухнедельной отмене после вакцинации и непрерывном приеме соответственно
J.K. Park и соавт. [12]	РА (178 пациентов)	Четырехвалентная сезонная	МТ	68,9 и 75,0% при одно- и двухнедельной отмене после вакцинации соответственно
S. Subesinghe и соавт. [13]	РА (340 пациентов) Контроль (234 пациента)	Трехвалентная сезонная и пандемическая	МТ, ГИБП	иФНО-α – отсутствие влияния на штаммы H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> (ОР 0,86), H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (ОР 0,98) и В (ОР 1,38)
A.C. Ribeiro и соавт. [14]	РА (44 пациента) Контроль (55 пациентов)	H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> пандемическая	МТ + стБПВП, АБЦ	АБЦ – 8% МТ – 58% (p = 0,006) Контроль – 69% (p < 0,001)
S. Adler и соавт. [15]	ИВРЗ (149 пациентов) Контроль (40 пациентов)	H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> пандемическая	МТ, ГИБП	Значимое снижение на МТ (p < 0,001), РТМ (p = 0,0031), АБЦ (p = 0,045)
R. Alten и соавт. [16]	РА (186 пациентов)	Трехвалентная сезонная	стБПВП + АБЦ	81,2% на 28-й день после вакцинации
T. Tsuru и соавт. [17]	РА (67 пациентов)	Трехвалентная сезонная	ТЦЗ, иФНО-α, стБПВП	ТЦЗ – 92,9% для штамма H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> , 89,3% для штамма H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> , 78,6% для штамма В иФНО-α – 73,3, 80,0 и 53,3% соответственно стБПВП – 91,7, 95,8 и 87,5% соответственно
K.L. Winthrop и соавт. [18]	РА (200 пациентов)	Трехвалентная сезонная	ТОФА, плацебо	ТОФА – 76,5 против 91,8% плацебо ТОФА – 63,7% при двухнедельном перерыве, 66,3% при непрерывном приеме



L. Doornekamp и соавт. [19]	Болезнь Крона (27 пациентов) Контроль (20 пациентов)	Четырехвалентная сезонная	УСТ, АДА	УСТ – 100% через три месяца после вакцинации АДА – 81,8% соответственно Контроль – 100% соответственно
P. Richi и соавт. [20]	АС/ПсА (17 пациентов) Контроль (13 пациентов)	Трехвалентная сезонная	СЕК	Отсутствие влияния на штаммы Н <sub>2</sub> Н <sub>2</sub> (ОР 1,09), Н <sub>3</sub> Н <sub>2</sub> (ОР 1,53) и В (ОР 0,72)

Примечание: СпА – спондилоартриты; АВРЗ – аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; стБПВП – стандартные БПВП; УСТ – устекинумаб; АДА – адалимумаб.

93 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит (АС), системная склеродермия). Из них 54 получали МТ, 12 – иФНО-α + МТ, двое – АБЦ [22]. На вакцину ответили 70% пациентов и 75% лиц контрольной группы. Последнюю составили 40 здоровых добровольцев. Достоверных различий в отношении уровня поствакцинального ответа ни на одном из этапов контроля (первый, третий и шестой месяцы после вакцинации) не обнаружено.

В ходе многовариантного регрессионного анализа не выявлено значимого ухудшения ответа на гриппозную вакцину у больных РА, применявших ГК (в среднем 8 мг/сут) вместе с инфликсимабом и этанерцептом [23]. В высокодозной гриппозной вакцине концентрация антигенов в четыре раза превышает стандартную дозу. Поэтому несомненный интерес представляет использование таких вакцин при ИВРЗ, тем более что первые результаты свидетельствуют об их высокой эффективности. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с РА при высокодозной вакцинации выявлены более высокие уровни сероконверсии по сравнению со стандартными дозами вакцин при аналогичных показателях безопасности [24, 25].

### Пневмококковые инфекции

Значительная заболеваемость и смертность, связанные с инвазивными пневмококковыми инфекциями, подчеркивают важность профилактической вакцинации, особенно у пациентов с ИВРЗ. Для защиты от этих инфекций обычно применяют две пневмококковые вакцины: 13-валентную конъюгированную (ПКВ-13) и 23-валентную полисахаридную (ППВ-23). Иммуногенность обеих вакцин обычно определяется по постиммунизационным титрам АТ против серотипов, имеющих в каждой вакцине. Однако показатель титра, произвольно выбранный в качестве защитного, может быть различным, поскольку уровень серопротекции для большинства пневмококковых заболеваний точно не установлен. В настоящее время в большинстве исследований иммунный ответ на вакцину расценивается как достаточный, если уровень пневмококковых АТ после иммунизации как минимум в два раза превышает исходный.

Данные по иммуногенности пневмококковых вакцин у больных ИВРЗ представлены в табл. 2 [18, 26–31]. При проведении метаанализа установлено, что у пациентов с ИВРЗ, получавших различные имму-

носупрессивные препараты (МТ, иФНО-α, РТМ), иммунный ответ на ПКВ-13 и ППВ-23 был снижен по сравнению с контролем, при этом в большей степени на ПКВ-13 [32]. Среди применявших РТМ относительный риск (ОР) отсутствия сероконверсии, неспособности достичь двукратного увеличения концентрации АТ после вакцинации, варьировался от 4,91 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 2,32–10,40 до 13,06 при 95%-ном ДИ 2,39–71,34 в зависимости от серотипа пневмококка. Несколько меньшим было влияние на иммунный ответ МТ, для которого значения ОР колебались от 2,0 (95% ДИ 1,06–3,77) до 5,41 (95% ДИ 2,09–13,98) в зависимости от пневмококкового серотипа. Ингибиторы ФНО-α действовали на поствакцинальный ответ в меньшей степени, при этом максимальное значение ОР составляло 0,65 (95% ДИ 0,29–1,44) [32]. Известно, что иФНО-α более избирательно влияют на иммунную систему, снижая миграцию дендритных клеток и выживаемость клеток памяти, ингибируя активацию Т-клеток [33]. Этим может быть объяснен менее выраженный их эффект на поствакцинальный ответ по сравнению с другими БПВП.

Точная интерпретация данных исследований по влиянию АБЦ на постиммунизационный ответ осложняется сопутствующим назначением МТ и/или отсутствием контрольных групп. Так, в неконтролируемом исследовании с участием вакцинированных ППВ-23 пациентов, получавших АБЦ подкожно (большинство из которых также принимали МТ), 74% достигли достаточного иммунологического ответа [16]. Однако в другом исследовании, включавшем 17 пациентов, получавших АБЦ внутривенно и вакцинированных ПКВ-7, 13 из которых одновременно получали МТ, наблюдалось снижение частоты достижения более чем двукратного увеличения поствакцинального титра пневмококковых антител по сравнению с принимавшими тоцилизумаб (ТЦЗ) или лицами контрольной группы [29]. Еще в одном исследовании бустерная стратегия (ПКВ-13, затем через восемь недель и более ППВ-23), примененная у получавших АБЦ, половина из которых также принимала МТ, способствовала улучшению поствакцинального ответа, который, однако, был ниже, чем у здоровых добровольцев [30].

Ингибиторы JAK ассоциируются с умеренным влиянием на частоту достижения положительных ответов на пневмококковые вакцины. В плацебо-контролируемом исследовании с участием больных РА, вакцини-



Таблица 2. Оценка иммуногенности пневмококковых вакцин у больных ИВРЗ

Автор исследования	Заболевание	Вакцина	Терапия	Основные результаты (поствакцинальный ответ)
М.С. Kapetanovic и соавт. [26]	РА (149 пациентов) Контроль (47 пациентов)	ППВ-23	МТ, иФНО-α	МТ – значимое снижение по сравнению с иФНО-α ( $p < 0,001$ ), иФНО-α + МТ ( $p = 0,006$ ) и контролем ( $p = 0,002$ )
М.С. Kapetanovic и соавт. [27]	ВЗС (505 пациентов)	ПКВ-7	МТ, иФНО-α, НПВП	Снижение в группах РА + МТ ( $p = 0,007$ ), РА + иФНО-α + МТ ( $p < 0,002$ ), СпА + иФНО-α + МТ ( $p = 0,027$ )
С.О. Bingham и соавт. [28]	РА (103 пациента)	ППВ-23	МТ, РТМ	На один и более пневмококковый серотип: МТ – 82% РТМ – 57%
М.С. Kapetanovic и соавт. [29]	РА (88 пациентов)	ПКВ-7	МТ, РТМ, АБЦ, ТЦЗ	РТМ – 10,3% АБЦ – 17,6% ТЦЗ – 50,0%
P. Nived и соавт. [30]	ИВРЗ (80 пациентов) Контроль (28 пациентов)	ПКВ-13 + ППВ-23	стБПВП, РТМ, АБЦ	Повышение для АБЦ ( $p = 0,016$ ), стБПВП ( $p = 0,013$ ) и контроля ( $p = 0,007$ ), снижение для РТМ ( $p < 0,001$ )
K.L. Winthrop и соавт. [18]	РА (200 пациентов)	ППВ-23	ТОФА, плацебо	ТОФА – 45,1 против 68,4% для плацебо ТОФА – 84,6% при двухнедельном перерыве, 75,0% при непрерывном приеме
K.L. Winthrop и соавт. [31]	РА (106 пациентов)	ПКВ-13	МТ, БАРИ, ГК	БАРИ – 68% в целом, 71% в сочетании с ГК, 67% без ГК

Примечание: ВЗС – воспалительные заболевания суставов; СпА – спондилоартриты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; стБПВП – стандартные БПВП.

рованных ППВ-23 после четырехнедельного приема тофацитиниба (ТОФА), отмечена меньшая частота удовлетворительного ответа по сравнению с применявшимися плацебо (45,1 против 68,4%), особенно при одновременном применении МТ (31,6%). Прекращение приема ТОФА на одну неделю до и после вакцинации несколько улучшало ответ на ППВ-23 по сравнению с непрерывным приемом препарата, однако различия были статистически незначимы (84,6 и 75,0%) [18]. В другом исследовании с участием 106 пациентов с РА, получавших барицитиниб (БАРИ), 89% из которых также принимали МТ, и вакцинированных ПКВ-13, на вакцину ответили 68% [31]. Этот результат был аналогичен результату, полученному в исследовании по оценке ответа на ПКВ-13 у здоровых лиц и пациентов с РА, не принимавших БПВП [34].

Установлено, что низкие дозы ГК, принимаемые одновременно с другими БПВП/ГИБП, не влияют на уровень поствакцинальных пневмококковых АТ [31, 35, 36], в то время как повышенные дозы могут оказывать ингибирующий эффект. Среди пациентов с ИВРЗ, иммунизированных ППВ-23, 57% не ответивших на вакцинацию принимали преднизолон в дозе более 20 мг/сут, в то время как ответивших на вакцинацию было 22% ( $p = 0,07$ ) [37]. В упомянутом выше исследовании БАРИ, в котором порядка 30% одновременно принимали ГК в низких дозах (в среднем 6,2 мг/сут), частота ответа на ПКВ-13 была сходной с таковой у не получавших ГК – 71 и 67% соответственно [31]. Среди принимавших МТ с инфликсимабом или без

него сопутствующие низкие дозы ГК (менее 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) не оказывали неблагоприятного воздействия на вакцинальный ответ [36]. Согласно результатам исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, терапия ГК в дозе 5–30 мг/сут (в пересчете на преднизолон) у больных системной красной волчанкой (СКВ), вакцинированных ППВ-23, не влияла негативно на показатели иммунного ответа. Более того, через год после вакцинации в 63,3% случаев сохранялось значимое повышение (в два раза и более) уровня антипневмококковых антител [38].

### COVID-19

В настоящее время убедительно доказано, что пациенты с ИВРЗ составляют группу риска в отношении инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения инфекции, обуславливающего необходимость госпитализации, в том числе в отделение реанимации и интенсивной терапии, и летального исхода. В качестве одного из методов борьбы с пандемией COVID-19 большинство экспертов указывают широкое применение вакцинации.

Данные, полученные при изучении иммуногенности вакцинации против COVID-19, в значительной степени согласуются с результатами исследований других вакцин.

Как следует из таблицы 3, РТМ, ГК, МТ, АБЦ, микофенолата мофетил (ММФ) и JAK ухудшают ответ на вакцину против SARS-CoV-2 у многих пациен-



Таблица 3. Оценка иммуногенности вакцин против COVID-19 у больных ИВРЗ

Автор исследования	Заболевание	Вакцина	Терапия	Основные результаты (поствакцинальный ответ)
<i>Основная вакцинация</i>				
P. Deepak и соавт. [39]	ХВЗ (133 пациента) Контроль (53 пациента)	Pfizer Moderna	иФНО-α, МТ, ГК, АВКТ и др.	Выработка анти-S-IgG-АТ: пациенты в целом – 88,7%, группа ГК – 65%, группа АВКТ – 60%, контрольная группа – 100%
R.H. Haberman и соавт. [40]	ИОВЗ (82 пациента) Контроль (208 пациентов)	Pfizer	МТ, иФНО-α и др.	Выработка анти-S-IgG-АТ: МТ – 72,0%, без МТ – 92,3%, контроль – 96,1%
B.J. Boyarsky и соавт. [41]	ИВРЗ (123 пациента)	Pfizer Moderna	БПВП, ГИБП, ГК, КТ	Снижение гуморального ответа на ММФ (p = 0,001) и РТМ (p = 0,04)
P.M. Izmirly и соавт. [42]	СКВ (90 пациентов) Контроль (20 пациентов)	Pfizer Moderna Johnson & Johnson	ГХ, ГК, ММФ, БЛМ, РТМ и др.	Значимое снижение у больных по сравнению с контролем (p = 0,01), предикторы сниженного ответа – иммуносупрессоры (p = 0,01) и ГК (p = 0,021)
A.C. Medeiros-Ribeiro и соавт. [43]	АВРЗ (910 пациентов) Контроль (82 пациента)	Coronavac	МТ, ММФ, ГИБП и др.	Значимое снижение сероконверсии анти-S-IgG-АТ и содержания вируснейтрализующих АТ у больных по сравнению с контролем (p < 0,001 в обоих случаях)
S. Bugatti и соавт. [44]	РА (83 пациента) ПсА (29 пациентов) СПА (28 пациентов)	Pfizer	МТ, иФНО-α, ГК и др.	Выработка анти-S-IgG-АТ в целом – 60,7%, предикторы низкого ответа на вакцинацию – МТ и ГК
C. Ferri и соавт. [45]	АВЗ (478 пациентов) Контроль (502 пациента)	Pfizer Moderna	ГК, МТ, ММФ и др.	Значимое снижение уровней вируснейтрализующих АТ у больных (p < 0,0001), а также в группах, получавших ГК, ММФ и РТМ
Y. Braun-Moscovici и соавт. [46]	ИВРЗ (264 пациента)	Pfizer	БПВП, ГИБП, ГК	Значимую связь с низким АТ-ответом имели длительность болезни (p = 0,043), применение ММФ (p < 0,0001), АВКТ (p < 0,0001), АБЦ (p = 0,003)
L. Boekel и соавт. [47]	АВЗ (632 пациента) Контроль (289 пациентов)	AstraZeneca Pfizer Moderna Johnson & Johnson	МТ, иФНО-α, ГК, АВКТ и др.	Сероконверсия после первой вакцинации: пациенты – 49%, контроль – 73% (p < 0,00001), более низкая сероконверсия отмечалась у получавших МТ или АВКТ, после второй вакцинации – более 80% во всех подгруппах, кроме получавших АВКТ (43%)
N. Tien и соавт. [48]	ИОВЗ (253 пациента)	Pfizer Moderna AstraZeneca	МТ, иФНО-α, ГК, АБЦ и др.	Титры АТ были значимо ниже при лечении АБЦ или РТМ
A. Troldborg и соавт. [49]	ИВРЗ (201 пациент)	Pfizer Moderna	РТМ, ГК, МТ и др.	При интервале между инфузией РТМ и вакцинацией шесть месяцев и менее частота АТ-ответа составляла 17,3%, 9–12 месяцев – 66,7%
Q. Moyon и соавт. [50]	СКВ (126 пациентов)	Pfizer	ГК, ММФ, МТ, БЛМ и др.	Низкий ответ на вакцину был независимо связан с приемом ММФ, МТ и малым содержанием наивных В-клеток
B. Saleem и соавт. [51]	РА (100 пациентов)	Pfizer AstraZeneca	РТМ, иФНО-α, МТ и др.	Самые низкие показатели сероконверсии при лечении АБЦ, РТМ (менее шести месяцев после инфузии) и МТ в сочетанной терапии
C.S.R. Araujo и соавт. [52]	РА (102 пациента)	Sinovac	МТ	Отмена после каждой дозы вакцины повышала АТ-ответ, нарастание частоты обострений РА после второй отмены



Таблица 3. Оценка иммуногенности вакцин против COVID-19 у больных ИВРЗ (окончание)

Автор исследования	Заболевание	Вакцина	Терапия	Основные результаты (поствакцинальный ответ)
С. Ammitzbøll и соавт. [53]	СКВ (61 пациент) РА (73 пациента)	Pfizer	MT, иФНО-α, РТМ, ГК и др.	Положительный АТ-ответ: в целом – 77%, РТМ – 24%
К. Sugihara и соавт. [54]	ИВРЗ (123 пациента) Контроль (43 пациента)	Pfizer	MT, ГИВП, ГК и др.	Значимое снижение титров АТ у больных в целом ( $p < 0,0001$ ) и при лечении MT ( $p = 0,0017$ )
<b>Дополнительная вакцинация</b>				
J. Hadjadj и соавт. [55]	АВРЗ (64 пациента) Контроль (21 пациент)	Pfizer	РТМ, MT и др.	У 95% получавших РТМ отсутствовали нейтрализующие АТ против α- и δ-штаммов после двух доз BNT162b2, третья доза улучшала иммуногенность при низком ответе после двух доз, но не оказывала эффекта у пациентов без ответа
I. Jyssum и соавт. [56]	РА (87 пациентов) Контроль (1114 пациентов)	Pfizer Moderna	РТМ, MT, ГК и др.	После двух доз гуморальный ответ развился у 21,8% пациентов и 98,4% лиц в контроле, CD8 <sup>+</sup> T-клеточный ответ наблюдался у 74% получавших РТМ после двух доз и у всех пациентов после трех доз
L. Wieske и соавт. [57]	АИРЗ (1487 пациентов) Контроль (111 пациентов)	Pfizer Moderna AstraZeneka Johnson & Johnson	ИД	После стандартной вакцинации АВКТ, MS1PR и ММФ в сочетании с ГК ассоциировались с более низким ОР достижения сероконверсии, третья вакцинация – со значимым повышением сероконверсии для комбинированного лечения ММФ ( $p = 0,023$ ), но не значимо для АВКТ и MS1PR
D. Simon и соавт. [58]	ИВРЗ (66 пациентов)	Pfizer AstraZeneka	РТМ, БПВП, ГК и др.	У больных, не получавших РТМ, после третьей дозы наблюдались более высокие показатели сероконверсии и активности вируснейтрализующих АТ ( $p < 0,0001$ в обоих случаях)

Примечание: ХВЗ – хронические воспалительные заболевания; ИОВЗ – иммуноопосредованные воспалительные заболевания; БЛМ – белимуаб; АВЗ – аутоиммунные воспалительные заболевания; АВРЗ – аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; СпА – спондилоартрит; АИРЗ – аутоиммунные ревматические заболевания; ИД – иммунодепрессанты; MS1PR – модуляторы сфингозин-1-фосфатных рецепторов.

тов [39–58]. В крупнейшем на сегодняшний день обсервационном исследовании иммуногенности мРНК-вакцины BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) у 686 пациентов с ИВРЗ по сравнению с контролем наблюдали 100%-ную сероконверсию, то есть появление IgG-антител к спайковому белку (анти-S-IgG-АТ). Показатели были значительно ниже у получавших РТМ – 39% ( $p < 0,0001$ ), ММФ – 64% ( $p < 0,0001$ ), АБЦ – 71% ( $p < 0,0001$ ), ИАК – 90% ( $p = 0,02$ ), МТ – 92% ( $p = 0,02$ ) и ГК (средняя доза – 6,7 мг/сут) – 77% ( $p < 0,0001$ ). Другие препараты (лефлуноמיד, гидроксихлорохин (ГХ), иФНО-α, ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-17) не оказывали значимого влияния на сероконверсию. В ходе логистического регрессионного анализа анти-В-клеточную терапию (АВКТ) (скорректированный ОР 0,13 ( $p < 0,001$ )), терапию ГК (скорректированный ОР 0,48 ( $p = 0,02$ )), АБЦ (скорректированный ОР 0,14 ( $p < 0,001$ )) и ММФ (скорректированный ОР 0,1 ( $p = 0,0013$ )) идентифицировали в качестве независимого предиктора плохого ответа на вакцину [59].

В исследовании с участием 66 пациентов с ИВРЗ, 33 из которых получали РТМ, не произошло сероконверсии после двух доз вакцины против SARS-CoV-2. После третьей вакцинации с использованием мРНК-или векторных вакцин у 49,2% наблюдалась сероконверсия, у 50% – нарастание уровня нейтрализующих АТ. У не получавших РТМ показатели сероконверсии и нейтрализующей активности были выше, чем у получавших данный препарат, – 78,8 и 18,2%, а также 80,0 и 21,9% соответственно. Гуморальные реакции на вакцинацию не различались у пациентов с положительным или отрицательным Т-клеточным ответом на исходном уровне – 59,3 и 49,7% соответственно. У больных, продолживших иммунизацию мРНК-вакцинами, отмечены сопоставимые ответы по сравнению с больными, перешедшими на векторные вакцины. Был сделан вывод, что полученные данные убедительно свидетельствуют в пользу проведения третьей вакцинации у пациентов с ИВРЗ, у которых отсутствует ответ на стандартную схему иммунизации, независимо от В-клеточного статуса [58].



## Рекомендации по вакцинации при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

В соответствии с рекомендациями Европейского альянса ревматологических ассоциаций [60] и Американской коллегии ревматологов [61] вакцинация против гриппа является важной составляющей ведения больных ИВРЗ. С этой целью эксперты Американской коллегии ревматологов условно рекомендуют применять высокодозные или адъювантные гриппозные вакцины. В высокодозной гриппозной вакцине концентрация антигенов в четыре раза превышает стандартную дозу. Однако любая гриппозная вакцина лучше, чем ее отсутствие, а вакцинация против гриппа предпочтительнее ее отсрочки [61]. Поэтому при невозможности высокодозной иммунизации следует ввести стандартную дозу гриппозной вакцины. Адъювантная трех- или четырехвалентная вакцины против гриппа представляют собой вакцины со стандартной дозой, содержащие адъювант, индуцирующий выраженную продукцию антител без необходимости введения более высокой дозы антигена. На наш взгляд, большая реактогенность данных вакцин заставляет достаточно сдержанно относиться к рекомендации по их применению у больных ИВРЗ как минимум по двум причинам. Во-первых, в литературе отсутствуют данные о результатах крупномасштабных исследований, посвященных эффективности и, что не менее важно, безопасности адъювантных гриппозных вакцин у больных ИВРЗ. Во-вторых, за последнее десятилетие в ряде публикаций сообщалось, что вакцины, содержащие адъювант (в частности, алюминий), способны вызывать серьезные иммунологические побочные эффекты, включая развитие аутоиммунных заболеваний [62]. В соответствии с рекомендациями Консультативного комитета по практике иммунизации вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с 15-валентной ПКВ (пока не зарегистрирована в РФ), после которой не менее чем с восьминедельным интервалом может быть введена ППВ-23 [63]. Согласно российским федеральным клиническим рекомендациям, первоначальная вакцинация выполняется ПКВ-13, через восемь недель и более – ППВ-23, вторая доза ППВ-23 вводится через пять лет [64]. На наш взгляд, подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов ревматологического профиля неоднозначен, требует дальнейшего изучения и подтверждения целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. В то же время эксперты Европейского альянса ревматологических ассоциаций полагают, что нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определенной пневмококковой вакцины исходя из имеющихся данных эффективности, иммуногенности и безопасности. Определенную роль в принятии решения о выборе вакцины может играть ее стоимость [60]. Следует отметить, что в настоящее время в США одобрена 20-валентная ПКВ [65], которая в ближайшем будущем может заменить схему бустерной вакцинации, по крайней мере у взрослых.

Несмотря на ряд нерешенных проблем, связанных с иммуногенностью и безопасностью вакцинации против SARS-CoV-2, эксперты всех международных и национальных ревматологических обществ [66, 67], включая Ассоциацию ревматологов России [68], придерживаются положения о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием нежелательных явлений, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19. В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России у пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию, способную повлиять на иммуногенность вакцинации, целесообразно соблюдать следующие принципы [68]:

- МТ: отменить на одну неделю после каждой процедуры вакцинации;
- таргетные БПВП (иАК), ММФ, циклофосфамид: пропустить применение в течение одной недели после каждой дозы вакцины;
- АБЦ для подкожного введения: пропустить применение в течение одной недели до и одной недели после первой дозы вакцины, вторая доза – без изменений;
- АБЦ для внутривенного введения: пропустить применение в течение четырех недель до и одной недели после первой дозы вакцины, вторая доза – без изменений;
- РТМ: начать вакцинацию минимально через 12 недель, оптимально через шесть месяцев от момента последнего введения препарата и за четыре недели до предстоящей инфузии;
- внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом и ГК: вакцинация должна выполняться до проведения инфузий или не ранее чем через месяц после плановой инфузии.

Вопрос о временной отмене иммуносупрессивной терапии в связи с вакцинацией в каждом конкретном случае рекомендуется обсуждать предварительно.

## Заключение

В настоящее время вакцинация является общепризнанной процедурой при оказании помощи пациентам с ИВРЗ, особенно получающим иммуносупрессивную терапию. В то же время указанное лечение может ухудшить ответ на вакцину. Этот вопрос становится все более актуальным в связи с выявлением новых патогенов, а также разработкой и внедрением инновационных вакцин. Однако исследования иммуногенности вакцин имеют определенные ограничения по причине несогласованности контролируемых параметров и однородности контрольных групп. По мере увеличения медицинского арсенала потребуются дополнительные клинические испытания, чтобы оценить влияние иммуносупрессивной терапии на вакцинальный ответ и отработать методики его оптимизации. ☺

### Конфликт интересов

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





## Литература

1. Somes M.P., Turner R.M., Dwyer L.J., et al. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018; 36 (23): 3199–3207.
2. Blumentals W.A., 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.
3. Chang C.C., Chang Y.S., Chen W.S., 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.
4. 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): 445–450.
5. Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., 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.
6. Hua C., Barnette T., Combe B., Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2014; 66 (7): 1016–1026.
7. Oren S., Mandelboim M., Braun-Moscovici Y., et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (7): 937–941.
8. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A., 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.
9. Lakota K., Perdan-Pirkmajer K., Sodin-Šemrl S., et al. The immunogenicity of seasonal and pandemic influenza vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic patients—a 6-month follow-up prospective study. *Clin. Rheumatol.* 2019; 38 (5): 1277–1292.
10. Ribeiro A.C., Guedes L.K., Moraes J.C., 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 (12): 2144–2147.
11. Park J.K., Lee Y.J., 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.
12. Park J.K., Lee Y.J., Shin K., et al. A multicenter, prospective, randomized, parallel-group trial on the effects of temporary methotrexate discontinuation for one week versus two weeks on seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (2): 171–177.
13. Subesinghe S., Bechman K., Rutherford A.I., et al. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2018; 45 (6): 733–744.
14. Ribeiro A.C., Laurindo I.M., Guedes L.K., et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013; 65 (3): 476–480.
15. Adler S., Krivine A., Weix J., et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 (4): 695–700.
16. Alten R., Bingham C.O., Cohen S.B., et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016; 17: 231.
17. Tsuru T., Terao K., Murakami M., et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod. Rheumatol.* 2014; 24 (3): 511–516.
18. Winthrop K.L., 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): 687–695.
19. Doornekamp L., Goetgebuer R.L., Schmitz K.S., et al. High immunogenicity to influenza vaccination in crohn's disease patients treated with ustekinumab. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8 (3): 455.
20. Richi P., Martín M.D., de Ory F., et al. Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients. *RMD Open*. 2019; 5 (2): e001018.
21. Furer V., Zisman D., Kaufman I., et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*. 2020; 38 (4): 847–851.
22. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М. и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018; 12: 106–110.
23. Fomin I., Caspi D., Levy V., et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF-alpha blockers. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (2): 191–194.
24. Stapleton J.T., Wagner N., Tuetken R., et al. High dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-alpha inhibitor therapy and healthy controls: results of the DMID 10-0076 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2020; 38 (23): 3934–3941.
25. Colmegna I., Useche M.L., Rodriguez K., et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double-blind, active-comparator trial. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (1): e14–23.
26. Kapetanovic M.C., 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*. 2006; 45 (1): 106–111.



27. Kapetanovic M.C., Roseman C., Jönsson G., et al. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (12): 3723–3732.
28. Bingham C.O., Looney R.J., Deodhar A., et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 64–74.
29. Kapetanovic M.C., Saxne T., Jönsson G., et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15 (5): R171.
30. Nived P., Jönsson G., Settergren B., et al. Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res. Ther.* 2020; 22 (1): 36.
31. Winthrop K.L., Bingham C.O., Komocsar W.J., et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21 (1): 102.
32. Van Aalst M., Langedijk A.C., Spijker R., et al. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018; 36 (39): 5832–5845.
33. Brodmerkel C., Wadman E., Langley R.G., et al. Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J. Drugs Dermatol.* 2013; 12 (10): 1122–1129.
34. Nived P., Saxne T., Geborek P., et al. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjögren's syndrome without disease modifying treatment. *BMC Rheumatol.* 2018; 2: 12.
35. Richi P., Yuste J., Navío T., et al. Impact of biological therapies on the immune response after pneumococcal vaccination in patients with autoimmune inflammatory diseases. *Vaccines (Basel).* 2021; 9 (3): 203.
36. Visvanathan S., Keenan G.F., Baker D.G., et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J. Rheumatol.* 2007; 34 (5): 952–957.
37. Fischer L., Gerstel P.F., Poncet A., et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases – a longitudinal study. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17 (1): 151.
38. Тарасова Г.М., Белов Б.С., Буханова Д.В. и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (4): 433–438.
39. Deepak P., Kim W., Paley M.A., et al. Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174 (11): 1572–1585.
40. Haberman R.H., Um S., Axelrad J.E., et al. Methotrexate and TNF inhibitors affect long-term immunogenicity to COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory disease. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (6): e384–e387.
41. Boyarsky B.J., Ruddy J.A., Connolly C.M., et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (8): 1098–1099.
42. Izmirly P.M., Kim M.Y., Samanovic M., et al. Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (2): 284–294.
43. Medeiros-Ribeiro A.C., Aikawa N.E., Saad C.G.S., et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat. Med.* 2021; 27 (10): 1744–1751.
44. Bugatti S., De Stefano L., Balduzzi S., et al. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (12): 1635–1638.
45. Ferri C., Ursini F., Gragnani L., et al. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. *J. Autoimmun.* 2021; 125: 102744.
46. Braun-Moscovici Y., Kaplan M., Braun M., et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (10): 1317–1321.
47. Boekel L., Steenhuis M., Hooijberg F., et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (11): e778–e788.
48. Tien N., Chang Y.C., Chen P.K., et al. The immunogenicity and safety of three types of SARS-CoV-2 vaccines in adult patients with immune-mediated inflammatory diseases: a longitudinal cohort study. *Biomedicines.* 2022; 10 (4): 911.
49. Troldborg A., Thomsen M.K., Bartels L.E., et al. Time since rituximab treatment is essential for developing a humoral response to COVID-19 mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases. *J. Rheumatol.* 2022; 49 (6): 644–649.
50. Moyon Q., Sterlin D., Miyara M., et al. BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (4): 575–583.
51. Saleem B., Ross R.L., Bissell L.A., et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatoid arthritis (RA) on DMARDs: as determined by antibody and T-cell responses. *RMD Open.* 2022; 8 (1): e002050.
52. Araujo C.S.R., Medeiros-Ribeiro A.C., Saad C.G.S., et al. Two-week methotrexate discontinuation in patients with rheumatoid arthritis vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a randomised clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (6): 889–897.
53. Ammitzbøll C., Bartels L.E., Bøgh Andersen J., et al. Impaired antibody response to the BNT162b2 messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccine in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *ACR Open. Rheumatol.* 2021; 3 (9): 622–628.



54. Sugihara K., Wakiya R., Shimada H., et al. Immunogenicity against the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in rheumatic disease patients receiving immunosuppressive therapy. *Intern. Med.* 2022; 61 (13): 1953–1958.
55. Hadjadj J., Planas D., Ouedrani A., et al. Immunogenicity of BNT162b2 vaccine against the alpha and delta variants in immunocompromised patients with systemic inflammatory diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (5): 720–728.
56. Jyssum I., Kared H., Tran T.T., et al. Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: a prospective, cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (3): e177–e187.
57. Wieske L., van Dam K.P.J., Steenhuis M., et al. Humoral responses after second and third SARS-CoV-2 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory disorders on immunosuppressants: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (5): e338–e350.
58. Simon D., Tascilar K., Fagni F., et al. Efficacy and safety of SARS-CoV-2 revaccination in non-responders with immune-mediated inflammatory disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (7): 1023–1027.
59. Furer V., Eviatar T., Zisman D., et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (10): 1330–1338.
60. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (1): 39–52.
61. Bass A.R., Chakravarty E., Akl E.A., et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (3): 333–348.
62. Wadat A., Bragazzi N.L., McGonagle D., et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: insights from an analysis of 500 cases. *Clin. Immunol.* 2019; 203: 1–8.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccine timing for adults, 2022 // <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf>.
64. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология.* 2019; 29 (1): 19–34.
65. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022 // [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104a1.htm?s\\_cid=mm7104a1\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104a1.htm?s_cid=mm7104a1_w).
66. Curtis J.R., Johnson S.R., Anthony D.D., et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (1): E1–E16.
67. Tavares A.C.F.M.G., de Melo A.K.G., Cruz V.A., et al. Guidelines on COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a Brazilian Society of Rheumatology task force. *Adv. Rheumatol.* 2022; 62 (1): 3.
68. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (3): 239–254.

## Immunosuppressive Therapy and Immunogenicity of Vaccines in Rheumatology

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyeva, PhD, M.M. Baranova, A.N. Kulikov

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology*

Contact person: Boris S. Belov, [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

*The problem of comorbid infections in rheumatology seems to be very relevant in connection with the active introduction into clinical practice of innovative anti-inflammatory drugs, the action of which is directed at specific links in the pathogenesis of immuno-inflammatory rheumatic diseases. With the accumulation of global clinical experience, the association of the use of these drugs with an increasing risk of comorbid infections of various nature and localization has become clearly traced. The real way out of this situation is the creation, improvement and introduction into clinical practice of various vaccines. At the same time, a number of anti-rheumatic drugs may have a certain negative effect on the immunogenicity of some vaccines, which may lead to a decrease in the preventive effectiveness of the latter.*

*This review presents data on the effect of various anti-rheumatic drugs on the immunogenicity of vaccines against influenza, pneumococcal and new coronavirus infections in rheumatological patients. The necessity of observing certain time intervals when performing vaccination against the background of a number of immunosuppressive drugs used has been demonstrated. Further clinical studies are needed to assess the effect of immunosuppressive therapy on the vaccine response and to develop methods for its optimization.*

**Keywords:** immuno-inflammatory rheumatic diseases, influenza, pneumococcal infection, COVID-19, vaccination, clinical recommendations