



# Вакцинация и инфекции у пациентов, получающих биологическую терапию

*Широкое использование ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) при ревматических заболеваниях привело к значительному улучшению результатов лечения. Несмотря на высокую эффективность, данный вид терапии сопряжен с риском развития серьезных инфекций, что может быть обусловлено многообразной ролью ФНО-альфа в противоинфекционном иммунитете. Учитывая значимость проблемы, профессор детской ревматологии детской больницы Bristol Royal Hospital for Children и ревматологической больницы Royal National Hospital for Rheumatic A.V. Раманан (A. V. Ramanan, г. Бат, Великобритания) в своем выступлении на симпозиуме «Проблемы безопасности иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии детей с ревматическими болезнями» уделил внимание возможностям вакцинопрофилактики инфекций у детей с ревматическими заболеваниями на фоне терапии блокаторами ФНО-альфа, а также вопросам безопасности ингибиторов ФНО-альфа в детской ревматологической практике.*

Иммунизация признана одним из наиболее эффективных методов профилактики инфекций у детей. Между тем в педиатрической практике наличие хронического заболевания, например аутоиммунного, нередко расценивается как противопоказание к вакцинации. В настоящее время изучается иммуногенность и безопасность вакцинации у детей с ревматическими заболеваниями.

По словам профессора А.В. Раманана, приемлемой иммуногенностью характеризуются глюкокортикостероиды (ГКС). При использовании ГКС в дозе менее 10 мг/сут отмечается высокая иммуногенность вакцин против гепатита В, пневмококковой полисахаридной вакцины (pneumococcal polysaccharide vaccine – PPV), вакцины от опоясывающего лишая, а при использовании ГКС в дозе более 10 мг/сут – низкий ответ на вакцину против гриппа. Комбинированные вакцины достаточно безопасны. В то же время безопас-

ность живых вакцин ограничена. На фоне применения метотрексата в дозе менее 15 мг/м<sup>2</sup> в неделю наблюдается высокая иммуногенность вакцин против гепатита В и гриппа, АС-анатоксина, вакцины от кори, паротита, краснухи (measles, mumps, rubella – MMR) и низкий ответ на 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину (PPV23) при дозе метотрексата 13–15 мг/м<sup>2</sup> в неделю. При использовании метотрексата отмечается хорошая безопасность комбинированных вакцин. «При низкой дозе метотрексата безопасным может быть и применение вакцины против опоясывающего лишая», – уточнил докладчик.

При лечении детей с ревматическими заболеваниями другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), такими как циклофосфамид, азатиоприн, высокую иммуногенность проявляет PPV, низкую – вакцины против гриппа.

Особый интерес, по мнению профессора А.В. Раманана, представ-

ляют данные иммуногенности и безопасности вакцин на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)<sup>1</sup>. Так, при использовании ингибиторов ФНО-альфа отмечается высокая иммуногенность вакцин против гриппа, PPV23, пневмококковой конъюгированной вакцины, вакцины против MMR и АС-анатоксина, но низкий иммуногенный ответ на вакцины против вируса гепатита В и желтой лихорадки. В реальной клинической практике в Великобритании для вакцинации детей с ревматическими заболеваниями на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа используются инактивированные вакцины.

Профессор А.В. Раманан также проанализировал данные о влиянии вакцин на иммунную систему у детей с ревматическими заболеваниями по сравнению со здоровыми детьми<sup>1</sup>.

При введении вакцины БЦЖ (бацилла Кальметта – Герена, Bacillus Calmette – Guérin) наиболее низкий

<sup>1</sup> Heijstek M.W., van Gageldonk P.G., Berbers G.A., Wulfraat N.M. 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. Vol. 71. № 6. P. 948–954.



## XVIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

иммуногенный ответ отмечается у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и системной красной волчанкой. Локальное воспаление в месте введения вакцины обычно наблюдается у пациентов с болезнью Кавасаки.

У детей с ревматическими заболеваниями наблюдается высокая иммуногенность вакцин против гепатита А и В. Однако более низкий ответ на вакцины против гепатита В отмечается у больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа. Вакцины против гепатита А и В характеризуются хорошим профилем безопасности.

Хорошую иммуногенность у пациентов с ревматическими заболеваниями показали вакцины против гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*), вируса папилломы человека, гриппа, менингококковой инфекции, ММР, пневмококковой инфекции и проч. В целом имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии какого-либо значимого влияния иммунизации на течение основного ревматического заболевания.

В исследованиях продемонстрировано сохранение или небольшое статистически незначимое уменьшение уровня индуцируемых вакцинами противоинфекционных антител, в том числе при лечении генно-инженерными биологическими препаратами, в частности ингибиторами ФНО-альфа.

Профессор А.В. Раманан акцентировал внимание аудитории на нескольких ключевых рекомендациях по иммунизации детей с ревматическими заболеваниями.

1. Детям, получающим ГКС, БПВП и/или ингибиторы ФНО-альфа, иммунизацию следует проводить в соответствии с национальным календарем прививок неживыми вакцинами.

2. До получения достаточного количества данных рекомендуется

воздерживаться от применения живых вакцин у пациентов, получающих высокие дозы БПВП, ГКС или биологические препараты.

3. Для обеспечения адекватного иммунного ответа у детей, получающих высокие дозы ГКС или ингибиторы ФНО-альфа, необходимо определять концентрацию патогенспецифических антител.

4. При наличии контаминированной раны у ребенка, получающего ритуксимаб в течение последних шести месяцев, целесообразно введение противостолбнячного иммуноглобулина в связи с вероятностью снижения ответа на АС-анатоксин.

5. Для обеспечения адекватного иммунного ответа у детей, получающих на момент вакцинации метотрексат после вакцинации РРV23, следует определять концентрации специфических антител к штаммам пневмококка.

6. Рекомендуется воздерживаться от применения вакцины БЦЖ при активной болезни Кавасаки.

7. Целесообразна ежегодная вакцинация против гриппа.

8. Необходимо придерживаться национальных рекомендаций по вакцинации против вируса гепатита В, столбняка, дифтерии, коклюша, гемофильной, пневмококковой и менингококковой инфекций, вирусного гепатита А, полиомиелита, японского энцефалита, брюшного тифа, бешенства, холеры и клещевого энцефалита. Ввиду все более широкого распространения ингибиторов ФНО-альфа (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб) в детской ревматологии и их хорошей клинической эффективности обсуждается безопасность данной терапии. Согласно обзору предупреждений регуляторных органов США, Европы и Канады по безопасности, касающихся инфекций и иммунологических осложнений, применение блокаторов ФНО-альфа может ассоциироваться с риском

реактивации туберкулеза, легочных и диссеминированных оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований.

Например, при использовании этанерцепта следует помнить о риске рецидива гистоплазмоза и других инвазивных грибковых инфекций, а также риске рецидива гепатита В, развития лимфомы, частота которой в три раза выше ожидаемой в общей популяции. На фоне применения инфликсимаба частота возникновения лимфомы в четыре раза выше ожидаемой в общей популяции. Кроме того, использование инфликсимаба способно привести к диссеминированному варианту заболевания, частота которого возрастает при одновременном использовании с ГКС и метотрексатом. Лечение адалимумабом может быть сопряжено с риском развития серьезных инфекций, туберкулеза, гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы. «В одном из последних исследований<sup>2</sup> сравнивали когорту больных ЮИА и когорту пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. Авторы отметили более высокий риск развития опоясывающего герпеса, сальмонеллеза и грибковой инфекции у больных ЮИА на фоне проводимой терапии», – констатировал профессор А.В. Раманан.

В целом, по мнению докладчика, частота развития инфекционных осложнений на фоне применения ингибиторов ФНО-альфа в сравнении с базисной терапией требует дальнейшего изучения.

В заключение профессор А.В. Раманан отметил, что положительные эффекты этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба превосходят недостатки терапии. К тому же традиционные противоревматические препараты могут вызывать побочные реакции с неблагоприятными последствиями, о чем всегда должен помнить детский ревматолог. \*

недидактика

<sup>2</sup> Beukelman T., Xie F., Baddley J.W. et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Rheum. 2013. Vol. 65. № 5. P. 1384–1389.