

## Особенности вакцинации **пациентов** с аутоиммунными ревматическими заболеваниями

Кому будет интересно:  
**@ревматолог @терапевт**



### Аутоиммунные ревматические

**заболевания (АРЗ)** представляют собой группу различных патологических состояний, характеризующихся схожими клиническими, лабораторными и иммунологическими признаками. Главной особенностью этих заболеваний является усиленный иммунный ответ против собственных антигенов.

Из-за нарушений в работе иммунной системы пациенты с АРЗ находятся в группе повышенного риска инфекционных заболеваний, в том числе тех, которые можно предотвратить с помощью вакцинации, таких как грипп, COVID-19, пневмококковая пневмония, опоясывающий герпес и др. Назначаемая при большинстве АРЗ иммуносупрессивная терапия оказывает негативное влияние на иммуногенность некоторых вакцин. Согласно рекомендациям Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology – ACR) по вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата 2022 г. [1] пациентам с АРЗ рекомендовано проводить вакцинацию до начала иммуносупрессивной терапии. Однако часто больные уже принимают иммунодепрессанты, которые могут блокировать гуморальный ответ на вакцины, приводя к уменьшению антител и снижению общего защитного эффекта. Степень снижения иммунного ответа зависит от используемых препаратов и типа вакцин.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АРЗ

**Глюкокортикоиды** в дозах, превышающих 7,5–10 мг/сут, снижают иммуногенность вакцин [2, 3]. Согласно рекомендациям ACR перед проведением вакцинации рекомендуется снижение дозы глюкокортикоидов ниже 20 мг/сут. Однако эта рекомендация не распространяется на вакцину против гриппа, что связано с сезонным характером вируса и необходимостью ежегодного введения вакцины. Ежегодное снижение дозы глюкокортикоидов для введения вакцины против гриппа может уменьшить эффективность лечения основного заболевания. Эксперты ACR условно рекомендуют вакцинацию против гриппа пациентам, принимающим глюкокортикоиды в дозах более 20 мг/сут [1].

**Метотрексат** также приводит к снижению гуморального иммунного ответа [4–6], особенно в дозах более 0,4 мг/кг в неделю [7]. ACR рекомендует воздерживаться от приема метотрексата в течение как минимум 2 нед после вакцинации против гриппа, если позволяет активность заболевания. Что касается других неживых аттенуированных вакцин, рекомендовано продолжать лечение метотрексатом. Однако в случае введения живых аттенуированных вакцин рекомендовано прекратить прием этого препарата в течение 4 нед до и 4 нед после вакцинации [1].

**Сульфасалазин и гидроксихлорохин** не оказывают отрицательного влияния на иммунный ответ после вакцинации [2]. В одном исследовании с участием 555 пациентов с системной красной волчанкой было продемонстрировано, что если к лечению иммунодепрессантами был добавлен гидроксихлорохин, то введение вакцины против гриппа А (H1N1) приводило к эквивалентному иммунному ответу по сравнению с результатами у пациентов с системной красной волчанкой, не принимавших иммуносупрессивные препараты [3].

В исследованиях было показано, что **азатиоприн** в дозах более 3,0 мг/кг в сутки, **микофенолата мофетил** и **циклофосфамид** существенно снижают иммуногенность вакцин [2, 7]. На сегодняшний день нет достаточных данных о влиянии **лефлуномида** на иммуногенность вакцин. В одном исследовании изучалось влияние лефлуномида на гуморальный иммунитет после вакцинации против SARS-CoV-2 с использованием инактивированной цельновирусной вакцины [8]. Экспертами ACR рекомендовано продолжать прием таких препаратов, как азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид и лефлуномид при введении всех неживых аттенуированных вакцин. В случае введения живых аттенуированных вакцин рекомендовано прекратить прием азатиоприна, микофенолата мофетила и перорального циклофосфамида в течение 4 нед до и 4 нед после вакцинации. При внутривенном введении циклофосфамида рекомендуется пропустить его введение в течение 1 нед после каждой дозы вакцины и возобновить через 4 нед после вакцинации [1].

**Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)** и **ингибиторы янус-киназ** показали смешанные результаты между сниженным и нормальным, но по-прежнему защитным ответом на введение вакцины [9–11]. Согласно результатам исследования Nor-Vac [12], у пациентов с AP3, получавших ингибиторы ФНО в комбинации с метотрексатом или азатиопринем, наблюдалось снижение серологического ответа на вакцинацию против SARS-CoV-2 [13]. В отношении неживых аттенуированных вакцин ACR условно рекомендует проводить вакцинацию без прерывания лечения. Однако при введении живых аттенуированных вакцин ACR условно рекомендует пропустить прием ингибиторов ФНО и янус-киназ в течение 1 нед после каждой дозы вакцины и возобновить лечение через 4 нед после вакцинации [1].

**Абатацепт** показал меньшую долю ответивших на вакцину, в то время как при использовании **ингибиторов интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-12, ИЛ-23 и ИЛ-17** не выявлено отрицательной реакции на введение вакцины [2]. Однако для всех этих биопрепаратов эксперты ACR условно рекомендуют прекращать терапию в течение 1 нед после первой дозы вакцины и возобновить лечение через 4 нед после вакцинации [1].

**Ритуксимаб** показал заметное снижение иммуногенности вакцин [9, 14]. Тем не менее было показано, что у пациентов с AP3, получавших ритуксимаб, наблюдался сильный Т-клеточный ответ на мРНК-вакцины против COVID-19, несмотря на снижение гуморального ответа [15]. ACR рекомендует вводить вакцину против гриппа независимо от терапии ритуксимабом. Однако для всех других неживых аттенуированных вакцин условно рекомендуется согласовать сроки введения вакцины со следующей дозой ритуксимаба и воздержаться от лечения ритуксимабом в течение как минимум 2 нед после вакцинации. В случаях необходимости введения живых аттенуированных вакцин пациентам с AP3, получающим терапию ритуксимабом, эксперты ACR условно рекомендуют прекращать лечение за 6 мес до вакцинации и возобновлять его через 4 нед после вакцинации [1].

## **БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С AP3, ПРИНИМАЮЩИХ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ**

В исследовании с участием 622 пациентов с AP3, вакцинированных рекомбинантной вакциной против опоясывающего герпеса, побочные эффекты отмечались в 8,7% случаев. Большинство из этих эффектов были легкими, такими как местные реакции (покраснение, отек, боль в месте инъекции), усталость, артралгия или лихорадка. За 36 нед наблюдения было зарегистрировано 4 случая опоясывающего герпеса [16]. В другом исследовании также изучалось влияние рекомбинантной вакцины против опоясывающего герпеса у 403 пациентов, из которых 78,4% принимали иммуносупрессивные препараты, такие как метотрексат, глюкокортикоиды, ингибиторы ФНО или ингибиторы янус-киназ. Частота побочных явлений, связанных с вакцинацией, составила 12,7%. Было зарегистрировано 3 случая опоясывающего герпеса [17].

Обнадеживающие результаты были получены в рандомизированном клиническом исследовании по введению живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы у 617 пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом, получавших ингибиторы ФНО. В течение одного года наблюдения не было подтвержденных случаев заражения ветряной оспой ни в группе вакцины, ни в группе плацебо [18].

## РИСК ОБОСТРЕНИЯ АРЗ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ

Исследование с участием 14 928 пациентов с АРЗ, большую часть которых составляли женщины с ревматоидным артритом, не выявило увеличения числа обращений за первичной медико-санитарной помощью по поводу обострений ревматоидного артрита после введения инактивированной гриппозной вакцины [19].

В другом исследовании с участием 3554 пациентов, из которых 68,3% страдали ревматоидным артритом, оценивался риск обострения АРЗ после вакцинации против вируса SARS-CoV-2. Результаты показали, что вакцинация против SARS-CoV-2 не была связана со вспышками АРЗ в течение 21 дня после вакцинации, независимо от предшествующей инфекции COVID-19, типа АРЗ и типа вакцин (мРНК или ДНК) [20].

Среди 622 пациентов с АРЗ, вакцинированных рекомбинантной вакциной против опоясывающего герпеса, обострение заболевания наблюдалось в 16% случаев [16]. В исследовании с участием 403 пациентов с ревматоидным артритом клиническое обострение после вакцинации рекомбинантной вакциной против опоясывающего герпеса наблюдалось у 6,7% [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большинству пациентов с АРЗ рекомендуется вакцинация, которую следует проводить до начала иммуносупрессивной терапии, в период низкой активности или ремиссии заболевания. В тех случаях, когда пациент уже принимает иммуносупрессанты, рекомендуется не прерывать терапию или временно приостановить прием лекарственного препарата для проведения вакцинации. Хотя побочные реакции после вакцинации относительно редки, необходимо проводить тщательное наблюдение за пациентами в поствакцинальном периоде.

Окончательное решение относительно вакцинации пациентов с АРЗ должно приниматься лечащим врачом, учитывая индивидуальные особенности каждого больного.

Подготовлено по материалу: Alnaimat F, Sweis JGG, Jansz J et al. Vaccination in the Era of Immunosuppression. *Vaccines* 2023; 11: 1446. DOI: 10.3390/vaccines11091446

## Литература

- Bass AR, Chakravarty E, Akl EA et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res* 2023; 75: 449–64.
- van Sleen Y, van der Geest KSM, Huckriede ALW et al. Effect of DMARDs on the immunogenicity of vaccines. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 19: 560–75.
- Borba EF, Saad CGS, Pasoto SG et al. Influenza A/H1N1 vaccination of patients with SLE: Can antimalarial drugs restore diminished response under immunosuppressive therapy? *Rheumatology* 2012; 51: 1061–9.
- Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology* 2009; 48: 144–8.
- Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 106–11.
- Park JK, Lee YJ, Shin K et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 898–904.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 39–52.
- Medeiros-Ribeiro AC, Bonfiglioli KR, Domiciano DS et al. Distinct impact of DMARD combination and monotherapy in immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 710–9.
- Garcillán B, Salavert M, Requeiro JR, Díaz-Castroverde S. Response to vaccines in patients with immune-mediated inflammatory diseases: A narrative review. *Vaccines* 2022; 10: 297.
- Friedman MA, Curtis JR, Winthrop KL. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1255–65.
- Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson J-Å, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2007; 46: 608–11.
- Syversen SW, Jysum I, Tveter AT et al. Immunogenicity and Safety of Standard and Third-Dose SARS-CoV-2 Vaccination in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74: 1321–32.
- Alexander JL, Kennedy NA, Ibraheim H et al. COVID-19 vaccine-induced antibody responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease (VIP): A multicentre, prospective, case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 342–52.
- Bingham III CO, Looney RJ, Deodhar A et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol* 2010; 62: 64–74.
- Madelon N, Lauper K, Breville G et al. Robust T-cell responses in anti-CD20-treated patients following COVID-19 vaccination: A prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2022; 75: e1037–e1045.
- Lenfant T, Jin Y, Kirchner E et al. Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60 (11): 5149–57. DOI: 10.1093/rheumatology/keab139. PMID: 33560302.
- Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E et al. Safety of the Zoster Vaccine Recombinant Adjuvanted in Rheumatoid Arthritis and Other Systemic Rheumatic Disease Patients: A Single Center's Experience With 400 Patients. *ACR Open Rheumatol* 2020; 2 (6): 357–61. DOI: 10.1002/acr2.11150. Epub 2020 May 15. PMID: 32412669; PMCID: PMC7301873.
- Curtis JR, Cofield SS, Bridges SL et al. The safety and immunologic effectiveness of the live varicella-zoster vaccine in patients receiving tumor necrosis factor-inhibitor therapy: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1510–8.
- Nakafero G, Grainge MJ, Myles PR et al. Association between inactivated influenza vaccine and primary care consultations for autoimmune rheumatic disease flares: A self-controlled case series study using data from the Clinical Practice Research Datalink. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1122–6.
- Nakafero G, Grainge MJ, Card T et al. Is vaccination against COVID-19 associated with autoimmune rheumatic disease flare? A self-controlled case series analysis. *Rheumatology* 2023; 62: 1445–50.