

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

На правах рукописи

БУХАНОВА Дарья Валерьевна

**Коморбидные инфекции при системных ревматических
заболеваниях: частота, структура, профилактика**

14.01.22 – Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Белов Борис Сергеевич

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Инфекции в ревматологии.....	12
1.2. Вакцинация пациентов с ревматическими заболеваниями против гриппа	21
1.2.1. Характеристика инактивированной трёхвалентной сплит-вакцины против гриппа	28
1.3. Вакцинация и ревакцинация пациентов с ревматическими заболеваниями против пневмококковой инфекции.....	29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Дизайн исследования	36
2.1.1. Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией	36
2.1.2. Безопасность, эффективность и иммуногенность трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом	37
2.1.3. Длительная иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с ревматоидным артритом	38
2.2. Клинический материал	38
2.2.1. Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией	38
2.2.2. Безопасность, эффективность и иммуногенность трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом	39
2.2.3. Длительная иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с ревматоидным артритом	40
2.3. Методы исследования.....	41
2.3.1. Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией	41
2.3.2. Безопасность, эффективность и иммуногенность трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом	42
2.3.3. Длительная иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с ревматоидным артритом	45
2.5. Методы статистического анализа.....	46
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1. Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией	47
3.1.1. Группа пациентов с ревматоидным артритом	49
3.2. Безопасность, эффективность и иммуногенность трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом.....	52
3.2.1. Клиническая эффективность вакцины	53

3.2.2. Иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями в сравнении с группой контроля	53
3.2.3. Иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом	55
3.2.4. Иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с анкилозирующим спондилитом.....	61
3.2.5. Сравнительная иммуногенность вакцинации в зависимости от ревматического заболевания и в контроле	65
3.2.6. Безопасность вакцинации	66
3.3. Долгосрочная иммуногенность и эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с ревматоидным артритом	69
3.3.1. Длительная иммуногенность вакцины	69
3.3.2. Клиническая эффективность вакцины	73
3.3.3. Длительная безопасность вакцинации ППВ-23	75
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	76
4.1. Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией	77
4.2. Безопасность, иммуногенность и эффективность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом.....	82
4.3. Длительная иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с ревматоидным артритом .	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97
ПРИЛОЖЕНИЯ	113
Приложение А (обязательное). Тематическая карта пациента с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией.....	113
Приложение Б (справочное). Индекс DAS28	116
Приложение В (справочное). Индекс DASDAI.....	117
Приложение Г (справочное). Диагностические критерии ревматоидного артрита..	119
Приложение Д (справочное). Диагностические критерии анкилозирующего спондилита (Модифицированные Нью-Йоркские критерии, 1984 г.).....	120
Приложение Е (справочное). Диагностические критерии системной красной волчанки (SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012).	121
Приложение Ж (справочное). Диагностические критерии системной склеродермии	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на долю инфекционных болезней приходится около 25% всех смертей в мире, а в развивающихся странах этот показатель возрастает до 45%. Среди пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) инфекции также являются одной из ведущих причин госпитализации и летального исхода. Так, у пациентов с ревматоидным артритом (РА) риск серьёзных инфекций (СИ) в 1,5–2 раза выше, чем в популяции, при этом риск смерти от инфекции выше, чем у людей без РА соответствующего возраста [48], а при системной красной волчанке (СКВ) риск летальных исходов в связи с инфекциями в 4,8 раза выше, чем в популяции [139]. Наиболее частая локализации инфекционного процесса при РЗ – респираторный тракт, реже вовлекаются кожа и мягкие ткани, суставы, мочеполовая система [130; 71; 64].

Среди инфекций респираторного тракта лидирующее место занимают пневмонии, как первично-бактериальные, так и осложняющие течение острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа. По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая пневмонии) значимо нарастал у госпитализированного контингента больных РА (отношение шансов (ОШ) 2,47; $p < 0,05$) и анкилозирующим спондилитом (АС) (ОШ 1,96; $p < 0,05$), а также некоторыми другими РЗ [134]. О важности проблемы гриппа среди больных РЗ свидетельствуют данные крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего 46 030 пациентов. Частота случаев инфекции, вызванной вирусом гриппа, при РА значимо превышала таковую в контроле (относительный риск (ОР) 1,22; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,41). При этом осложнения, обусловленные указанной инфекцией, среди больных РА развивались в 2,75 раза чаще, чем в контроле, и встречались преимущественно у мужчин в возрасте старше 70 лет [21].

К основным факторам риска развития инфекций респираторного тракта при РЗ относят показатели, связанные как с самим заболеванием (высокая активность,

наличие фоновых хронических заболеваний легких и т. д.), так и с необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным механизмом действия [63; 99; 47; 137; 11]. В последние годы значимость проблемы пневмоний, равно и других инфекций, у больных РЗ особенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Так, имеется целый пул данных, свидетельствующих о нарастании инфекционного риска на фоне применения ГИБП [106; 127].

Несмотря на большое количество различных антимикробных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные с инфекциями, в том числе в ревматологии, невозможно. Поэтому всё больше внимания уделяется созданию, совершенствованию и внедрению в клиническую практику различных вакцин.

Об актуальности рассматриваемой проблемы свидетельствуют опубликованные в 2011 году рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по применению различных вакцин при РЗ и изданные в последующие годы рекомендации национальных организаций по всему миру [24; 26; 107; 132]. В данных документах иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции рекомендуется всем больным РЗ в отсутствие противопоказаний, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок.

Специалистами EULAR был предложен план дальнейших исследований по рассматриваемой проблеме, который включает создание регистров вакцинированных больных с фокусом на безопасность и эффективность вакцинации, проведение проспективных исследований по изучению распространенности и этиологии инфекций у этих пациентов, исследование влияния новых методов лечения на частоту инфекций, профилактируемых вакцинами. В настоящее время такие работы выполняются по всему миру. С появлением новых иммуносупрессивных препаратов, действующих на различные звенья патогенеза РЗ, которые участвуют также и в антиинфекционном иммунитете, этот вопрос стал ещё более актуальным. Учитывая различия между странами и регионами, представляется целесообразным оценить распространенность и спектр инфекционных заболеваний, связь их с особенностями того или иного ревматического заболевания, с получаемой

иммуносупрессивной терапией на российской популяции больных РЗ. Вышеизложенное обосновывает и актуальность дальнейшего изучения эффективности и безопасности вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции у больных РЗ. Данное исследование посвящено решению этих вопросов.

Цель исследования: оценить частоту и спектр коморбидных инфекций и возможности их профилактики у пациентов с РЗ на современном этапе.

Задачи исследования

1. Определить спектр и частоту коморбидных инфекций при РА, СКВ и системной склеродермии (ССД) в когорте пациентов, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

2. Оценить клиническую эффективность инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РА и анкилозирующим спондилитом (АС) на протяжении трех эпидемических сезонов.

3. Изучить иммуногенность инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

4. Исследовать безопасность инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РА и АС.

5. Оценить длительную иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных РА.

Научная новизна исследования

Впервые в РФ определены спектр и частота КИ у пациентов с СКВ, ССД и РА, а также оценено взаимное влияние инфекций и указанных РЗ. Показана высокая клиническая эффективность инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у больных РА и АС, получающих ГИБП и БПВП. Продемонстрирована достаточная иммуногенность и безопасность указанной вакцины у больных РА и АС. Показано отсутствие негативного влияния указанной вакцины на активность РА и АС. На когорте больных РА в возрасте от 23 до 69 лет, показана высокая клиническая эффективность и достаточная иммуногенность (ППВ-23) на протяжении пятилетнего периода.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенной работы получены данные о высокой частоте коморбидных инфекций у больных РЗ в РФ. Превалирующими являлись инфекции дыхательных путей, профилактика которых должна быть неотъемлемой частью курации больных РЗ. По итогам проведенного исследования рекомендовано внедрение в широкую клиническую практику вакцинации пациентов с РА и АС против гриппа, и больных РА – против пневмококковой инфекции. Это позволит снизить заболеваемость значимыми инфекциями и оптимизировать тактику лечения основного заболевания в указанной группе пациентов.

Методология и методы исследования

В диссертационное исследование включены 458 человек. На выборке из 245 пациентов изучены частота и структура инфекций при РА, СКВ, ССД. Эффективность, безопасность и иммуногенность вакцины против гриппа изучены у 141 больного РА и АС. 72 больных РА включены в исследование долгосрочной эффективности ППВ-23. Проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Методы статистической обработки данных включали описательные статистики, сравнительный и корреляционный анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие РА, СКВ и ССД приводит как к учащению, так и к появлению новых инфекций у пациентов, а сами инфекции приводят к обострению РЗ, даже если базисная терапия не отменяется.
2. В структуре СИ у больных РА, СКВ и ССД первое место занимают инфекции дыхательных путей.
3. Инактивированная трехвалентная сплит-вакцина против гриппа обладает высокой клинической эффективностью и иммуногенностью у больных РА и АС.
4. Применение трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у больных РА и АС безопасно. На протяжении периода наблюдения не отмечено ни обострения основного заболевания, ни появления новых аутоиммунных расстройств.

5. В ходе пятилетнего проспективного исследования получены данные о высокой эффективности и безопасности ППВ-23 у больных РА.

6. ППВ-23 обладает длительной и высокой иммуногенностью у больных РА в течение пятилетнего срока наблюдения.

Степень достоверности и апробация работы

Основные положения диссертации доложены на следующих международных и российских конференциях: Школе «Применение ГИБП в ревматологии». (Москва, 2017), XVI Всероссийской школе ревматологов (Москва, 2017), Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии» (Челябинск, 2017), VII съезде ревматологов России (Москва, 2017), Окружной школе ревматологов (Сургут, 2017), Симпозиуме ревматологов Узбекистана «Ревматические заболевания и инфекция». (Ташкент, 2017), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Мадрид, 2017), II окружной конференции ревматологов ДВФО «Современная ревматология: от науки к практике» (Якутск, 2017), V Межрегиональной научно-практической конференции «Всемирный день борьбы с артритом» (Ставрополь, 2017), Областной научно-практической конференции ревматологов (Владимир, 2017), Республиканской научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней–2017» (Петрозаводск, 2017), II Междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2017), Областной научно-практической конференции ревматологов (Томск, 2018), VI Научно-практической конференции «Нестеровские чтения» – памяти Учителя (Москва, 2018), Региональной образовательной научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и терапии ревматических заболеваний» (Брянск, 2018), XVII Средиземноморском конгрессе ревматологов (Mediterranean Congress of Rheumatology) (Генуя, 2018), XV научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2018), III Научно-практической конференции МГНОТ «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней» (Москва, 2018), Рабочем совещании ревматологов в рамках 53-й межрегиональной научно-практической конференции «Роль современного здравоохранения в решении приоритетных задач развития

общества» (Ульяновск, 2018), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии» (Кемерово, 2018), Болгарском национальном конгрессе по ревматологии (София, 2018), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Амстердам, 2018), IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018), VI межрегиональной научно-практической конференции ревматологов «Всемирный день борьбы с артритами» (Ставрополь, 2018), Международной конференции общества ревматологов Азербайджана (Баку, 2018), III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2018), XX Российской конференции «Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии» (Москва, 2018), XVIII Всероссийской школе ревматологов им. академика В.А. Насоновой «Секреты ревматологии в практике терапевта» (Москва, 2019), Научно-практической конференции ревматологов и терапевтов «Школа по ревматологии» (Иркутск, 2019), Региональной научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы ревматологии-2019» (Петрозаводск, 2019), XVI научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2019), Всероссийском форуме молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям» (Московская область, 2019), Общероссийском конгрессе с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и аутовоспаления в ревматологии» (Москва, 2019), Научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарные проблемы в ревматологии» (Алматы, 2019), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Мадрид, 2019), Научно-практической конференции с международным участием «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra» (Москва, 2019).

Внедрение в практику

Основные результаты работы, проведенной в рамках научной темы «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика (КОМЕТА)» (фундаментальная научная тема № 375, регистрационный номер ААА А16-116122600075-1, УДК 616-002.77), внедрены в практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (директор – профессор, доктор медицинских наук

А. М. Ли́ла). В целях профилактики инфекций на базе учреждения выполняется ежегодная сезонная иммунизация пациентов с РА и АС против гриппа вакциной, содержащей актуальные штаммы вируса гриппа. Проводится мониторинг инфекций у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. Результаты диссертации активно используются при чтении лекций и проведении практических занятий для врачей в рамках системы последипломного образования.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 20 печатных работ, включая 4 оригинальных статьи по собственным данным в рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ, 8 литературных обзоров и 12 тезисов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах компьютерного текста, и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 10 отечественных и 131 зарубежных источников, и 7 приложений. Диссертация проиллюстрирована 6 рисунками, 29 таблицами.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

На основе анализа имеющихся литературных данных, посвященных изучаемым проблемам, диссертантом определены цель и задачи исследования, выбрана методология проведения исследования. Автором диссертации разработаны протоколы всех трех фрагментов исследования, созданы специальные электронные базы для хранения, накопления и использования материала, требующегося для проведения исследования, выполнена статистическая обработка данных. На клинической базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой автором лично проведено физикальное обследование исследуемых лиц, проанализированы клиничко-лабораторные данные, определены критерии включения/невключения в исследование. Автором выполнялся сбор анамнестических данных пациента, анализировалась медицинская документация, выполнялась вакцинация против гриппа. Полученные данные были проанализированы автором, сопоставлены с имеющимися мировыми дан-

ными по проблеме, на основании чего сделаны выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Инфекции в ревматологии

Несмотря на стремительное развитие медицины, произошедшее в XX веке, проблема инфекций остаётся значимой для человечества. В то время как изобретаются новейшие антиинфекционные препараты, улучшается качество медицины в целом, по данным ВОЗ, ежегодно инфекции становятся причиной 25% летальных случаев по всему миру. Наличие мутаций, приводящих к появлению новых высококонтагиозных штаммов, устойчивых к имеющейся терапии, обнаружение новых микроорганизмов, патогенных для человека, и увеличение частоты инфекционных заболеваний, считавшихся контролируруемыми – всё это является актуальной проблемой в практике врача, не только инфекциониста, но и ревматолога.

Помимо таких РЗ, как, например, лайм-боррелиоз, болезнь Уиппла, и ревматических проявлений различных вирусных и бактериальных заболеваний, например, ВИЧ, гепатитов В и С и т. д. – существует проблема коморбидных инфекций, возникающих уже на фоне основного РЗ.

Коморбидные инфекции в ревматологии являются значимыми факторами летальности и снижения качества жизни пациентов.

Ответ на вопрос предотвращения инфекций в практике врача-ревматолога можно условно разделить на три части:

1. Изучение частоты и спектра инфекций. Оно позволит сконцентрировать внимание на наиболее частых инфекциях, в том числе серьёзных, и найти меры наиболее эффективной борьбы с ними.

2. Оценка зависимости изменения частоты и тяжести инфекций от наличия тех или иных факторов риска. К таким факторам могут относиться, например, особенности течения заболевания и получаемая пациентом иммуносупрессивная терапия. Управляя этими факторами, врач может минимизировать риск возникновения инфекций у каждого отдельного пациента. В этих целях, например, для РА, создаются шкалы оценки рисков, о которых будет сказано далее.

3. Разработка методов профилактики инфекций. Помимо оценки факторов риска, постоянного мониторинга инфекций, в настоящее время всё большую значимость приобретает вакцинация пациентов с РЗ.

Первые публикации, касавшиеся инфекций в ревматологии, относятся к середине XX века. В то время много работ было посвящено вопросам этиологии РЗ, и инфекции считались одними из главных предрасполагающих факторов в развитии РА, СКВ, и других заболеваний. В последней четверти XX века был выполнен ряд крупных исследований, показавших значимость инфекций в структуре летальности пациентов с РА, которые наряду с сердечно-сосудистой патологией и заболеваниями почек встречались значительно чаще, чем в популяции [81]. Стало появляться всё больше работ, рассматривающих инфекции не только в качестве этиологического фактора РЗ, но и как детерминанты, влияющей на морбидность и летальность при этих заболеваниях. На сегодняшний день имеется ряд крупных работ, демонстрирующих значимость инфекционной патологии у пациентов с различными РЗ.

Так, в недавнем мета-анализе показано, что при СКВ риск летальных исходов в связи с инфекциями повышен в 4,8 раза в сравнении с контрольной группой (КГ) без ревматических заболеваний [139]. Частые госпитализации пациентов с СКВ в связи с СИ, преимущественно бактериемией, являются предиктором развития терминальной хронической почечной недостаточности [71].

В исследовании, охватывающем госпитализированных пациентов с СКВ в Китае с 2005 по 2015 гг., были получены следующие результаты. Инфекции выявлялись у 37% пациентов с СКВ, при этом у большинства (78%) они возникали в первые 5 лет заболевания; в 50% случаев это была бактериальная инфекция, в 36% – вирусная. Наиболее часто поражались органы респираторного тракта, и, в отличие от предыдущих данных, спектр бактериальных инфекций склонялся в сторону грамотрицательных микроорганизмов, преимущественно *Escherichia coli* (24,6%). Лидирующее место занимали инфекции нижних (33,7%) и верхних (26,3%) дыхательных путей, с меньшей частотой встречались инфекции мочевыводящих путей (8,8%), кожи и мягких тканей (7,9%), слизистых оболочек (4,4%), сепсис (2,4%),

инфекции центральной нервной системы (1,1%), костно-мышечной системы (0,27%), инфекционные плевриты (0,83%), в 9% инфекция носила мультифокальный характер [32]. Факторы, ассоциированные с повышенным риском инфекции – высокая активность СКВ, вовлечение почек, тромбоцитопения, высокая кумулятивная доза глюкокортикоидов (ГК), лечение циклофосфамидом (ЦФ) [35].

Несмотря на то, что в большинстве работ лидирующее место у пациентов с СКВ занимают инфекции дыхательных путей, имеются и другие данные. Так, в исследовании T. L. Skare и соавт. частота инфекций мочевыводящих путей составляла 1,68 на 100 пациенто-лет, верхних дыхательных путей – 1,56/100 пациенто-лет, пневмонии – 0,47/100 пациенто-лет, герпес зостер (HZ) инфекции и кандидоза – по 0,27/100 пациенто-лет [109].

Данные относительно факторов риска развития инфекций при СКВ разнятся в зависимости от анализируемых параметров и особенностей исследуемой когорты. Так, согласно A. Zonana-Nacash и соавт. [141], это SLEDAI > 4, поражение почек, приём ГК и ЦФ. X. Bosch и соавт. [23] к факторам риска инфекций при СКВ относят нефрит, высокую активность СКВ, анти-ДНК антитела (АТ), лейкопению, а S. J. Jeong и соавт. [63] – низкий уровень комплемента, анти-ДНК АТ, значение SLEDAI > 12. По данным испанского регистра RELESSER [99], из 3658 пациентов, включенных в исследование, у 705 (19,3%) были зарегистрированы 1 и более СИ за период наблюдения (120,2 (\pm 87,6) мес.), что составляло 29,2 (95%-й ДИ 27,6–30,9) инфекций на 1,000 пациенто-лет. При этом респираторные инфекции были наиболее распространенными (35,5%). Бактериемия была наиболее частой причиной инфекционной смертности (42,0%). С инфекциями были ассоциированы следующие факторы: возраст на момент постановки диагноза (ОР 1,016; 95%-й ДИ 1,009–1,023), латиноамериканское происхождение (ОР 2,151; 95%-й ДИ 1,539–3,005), доза ГК более 10 мг/сут. (ОР 1,271; 95%-й ДИ 1,034–1,561), иммуносупрессанты (ОР 1,348; 95%-й ДИ 1,079–1,684), госпитализация в связи с СКВ (ОР 2,567; 95%-й ДИ 1,905– 3,459), SLICC/ACR индекс повреждения (ОР 1,069; 95%-й ДИ 1,031–1,108) и Katz severity index (ОР 1,160; 95%-й ДИ 1,105–1,217), а также курение (ОР 1,332; 95%-й ДИ 1,121–1,583). При этом продолжительный

приём гидроксихлорохина являлся протективным фактором (ОР 0,998; 95%-й ДИ 0,997–0,999).

В работе С. Н. Feldman и соавт. была сопоставлена частота инфекций среди пациентов с СКВ, которым была инициирована терапия микофенолата мофетиллом (ММФ), ЦФ или азатиоприном (АЗА) в течение 6 месяцев наблюдения. В анализе для первой серьезной инфекции (СИ) ОР был 14,6 на 100 пациенто-лет у больных, получавших ММФ, и 15,2 – у больных, получавших АЗА (при применении ММФ ОР составил 0,99 в сравнении с АЗА, 95%-й ДИ 0,74–1,32). При сравнении ММФ с ЦФ, ОР первой инфекции составлял 24,1 на 100 пациенто-лет для получавших ММФ больных СКВ и 24,6 – для ЦФ. Существенных отличий в частоте инфекций у пациентов, получавших ММФ и ЦФ, не получено (ОР 0,95; 95%-й ДИ 0,69–1,32) [43]. Однако при сравнении той же когорты пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, с КГ, риск инфекций был значимо выше среди группы, получавшей иммуносупрессивную терапию (ОР 1,11; 95%-й ДИ 1,03–1,20) [42].

В одном из последних исследований, проведенном малазийскими учеными в 2018 году [115], получены данные, аналогичные таковым в большинстве других работ. Так, у больных СКВ самыми распространенными были инфекции дыхательных путей (37,9%) и сепсис (22,5%). Грамотрицательные микроорганизмы (38,2%) были преобладающими изолятами в когорте. За исследуемый период отмечен 21 летальный исход (11,2%). В данной группе пациентов независимыми предикторами смертности, связанной с инфекцией, были обострение СКВ (ОР 3,98; 95%-й ДИ 1,30–12,21) и наличие бактериемии (ОР 2,54; 95%-й ДИ 0,98–6,59). Гидроксихлорохин снижал смертность, связанную с СИ (ОР 9,26; 95%-й ДИ 3,40–25,64). В этом исследовании не выявлено связи рисков смерти от СИ и приёма иммуносупрессивной терапии у пациентов с СКВ.

Немногочисленные данные имеются на сегодняшний день относительно инфекций при СКВ на фоне лечения ГИБП. В России для лечения СКВ зарегистрирован ГИБП белимумаб, хотя нередко при рефрактерном течении СКВ применяют ритуксимаб (РТМ) off-label. В тринадцатилетнем наблюдении пациентов

с СКВ, получавших белимумаб [126], частота СИ составила 4–5,5/100 пациенто-лет на протяжении всего срока исследования. Самой частой СИ была пневмония – 0,9/100 пациенто-лет. В мета-анализе Н. L. Vorba и соавт. показано, что белимумаб не повышал риск инфекций у пациентов с СКВ [22]. Эти же авторы делают вывод о том, что РТМ не был предиктором инфекций при СКВ. В исследовании, включавшем 63 пациента с СКВ, среди нежелательных лекарственных реакций в течение года терапии РТМ (63), чаще всего выявлялись инфекции (15, из них СИ = 4), в том числе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (4), кожи и мягких тканей (3) и мочеполового тракта (3), остеомиелит (2), а также пневмония, сепсис, грибковая инфекция, инфицирование пролежней, каждое по одному случаю [61]. В работе британских учёных [74] представлено больше данных о безопасности РТМ. Так, 185 эпизодов инфекций наблюдались у 82 (30%) пациентов на протяжении 9 месяцев наблюдения. В 29 (11%) случаях наблюдались СИ, чаще инфекции респираторного тракта (13) и мочевыводящих путей (5). Частота СИ была аналогичной таковой в исследовании EXPLORER [75] и у пациентов с РА, находящихся на терапии РТМ [41].

Как было показано в исследовании М. G. Tektonidou, и соавт., с течением времени риск инфекций у пациентов с СКВ возрастает. Если в 1996 году ОР инфекций у пациентов с СКВ в сравнении с популяцией находился в диапазоне от 5,7 для пневмонии (95%-й ДИ 5,5–6,0) до 9,8 (95%-й ДИ 9,1–10,7) для инфекций мочевыводящих путей, то к 2011 году риск инфекций у пациентов с СКВ достиг 12,0 [116].

Анализ различных регистров позволяет сделать вывод, что инфекции также являются значимым фактором летальности у больных ССД. По данным базы EUSTAR, инфекция являлась причиной 13% летальных исходов. В этой группе преобладали пневмонии – 17 из 31 случая смерти в связи с инфекцией. В 13 из них присутствовали такие факторы, как поражение пищевода (8) и иммобилизация, в 14 случаях причиной смерти была септицемия, включая шестерых пациентов с язвами, контрактурами и иммобилизацией [120]. На примере тайской когорты из 117 пациентов с ССД было показано, что частота инфекций составляла

20,3/100 пациенто-лет (95%-й ДИ 15,6–26,0). При этом частота СИ составляла 11/100 пациенто-лет (95%-й ДИ 8,4–16,5). Наиболее часто встречались инфекции кожи и мягких тканей (28,6%), мочевыводящих путей (23,8%), ЖКТ (23,8%) и респираторного тракта (14,3%). Дисфункция пищевода ассоциировалась как с СИ в целом (ОШ 3,22), так и с аспирационной пневмонией в частности (ОШ 1,23). Другие параметры (снижение частоты инфекций при более длительном течении ССД, зависимость частоты инфицирования кожи от счёта Роднана) были статистически не значимы [47]. Инфекции же являлись причиной летального исхода в 18,2% случаев, и занимали первое место по частоте среди факторов, несвязанных с основным заболеванием [128].

Имеются данные о приемлемом профиле безопасности применения РТМ у пациентов с ССД с последующим наблюдением в течение 9 месяцев. Так, из 8 леченных РТМ пациентов инфекция верхних дыхательных путей, не потребовавшая госпитализации, развилась только в одном случае [84].

По данным D. R. Poudel и соавт., инфекции являются самой частой причиной как госпитализации пациентов с ССД в США (17,4%), так и госпитальной смертности (32,7%). Чаще всего госпитализация требовалась при респираторных инфекциях (5,96%) и септицемии (5,44%). Наиболее распространенной причиной смерти пациентов с ССД являлась септицемия (23,35%) [93].

Иные данные получены в другой системе здравоохранения – западноевропейской. Так, здесь превалировали госпитализации в связи с основным диагнозом (72,9%), инфекции были ведущей причиной госпитализации только в 4,3% [89].

По данным китайской когорты, включавшей 201 пациента с ССД, ведущей причиной смерти являлась инфекция на фоне интерстициального поражения легких (ИПЛ) (8 из 16 летальных исходов) – 50% [68].

Достаточный материал накоплен по проблеме инфекций при РА. В большинстве случаев это анализ данных национальных регистров и крупных когортных исследований. Так, в соответствии с результатами работы, проведенной M. F. Doran и соавторами еще в 2002 году, риск инфекции повышен почти в 2 раза (ОР 1,9; 95%-й ДИ 1,7–2,1) у пациентов с РА относительно общей популяции и со-

ставляет 9,6 случаев на 100 пациенто-лет [37]. Анализ пяти регистров (CORRONA, SRR, NOAR, CORRONA International, IORRA) показал, что частота госпитальных инфекций составляла от 1,14/100 пациенто-лет в Японии до 1,62/100 пациенто-лет в Швеции [137]. При анализе регистра CORRONA выявлена зависимость частоты инфекций от активности РА: повышение индекса DAS28 на каждые 0,6 единиц повышало риск возникновения СИ в 1,3 раза [15]. Немаловажную роль играет применение ГК. В одном из мета-анализов показано, что ГК в дозе 5–10 мг/сут. не повышают риск инфекций в сравнении с плацебо на протяжении 1 года применения [94], в то время как данные многих наблюдательных исследований противостоят этому утверждению. В мета-анализе W. G. Dixon и соавт. отмечено, что повышение риска инфекций у пациентов с РА старше 65 лет при приеме ГК имеет дозозависимый характер: при дозе преднизолона менее 5 мг ОР составил 1,4; при дозе 5–10 мг – 1,9; а при дозе свыше 10 мг ОР равнялся 3 [36].

Немаловажным фактором является и активность РА. Это было продемонстрировано в крупном исследовании N. A. Assortt и соавт, которое включало 3 группы пациентов, стратифицированных по активности заболевания. Показано, что в сравнении с ремиссией частота инфекций была выше у пациентов с низкой активностью заболевания (скорректированный коэффициент заболеваемости 1,69; 95%-й ДИ 1,32–2,15), а у последних, в свою очередь, ниже, чем у пациентов со средней и высокой активностью РА (скорректированный коэффициент заболеваемости 1,30; 95%-й ДИ 1,09–1,56). В этом исследовании также подчеркивается корреляция приёма ГК и риска инфекций (скорректированный коэффициент заболеваемости 2,01; 95%-й ДИ 1,44–2,82) [11].

Данные о влиянии БПВП и ГИБП на вероятность развития инфекций при РА нередко противостоят друг другу и колеблются от отсутствия повышения риска в сравнении с БПВП до 4-кратного его увеличения [72]. В мета-анализе J. A. Singh 2016 года показано возрастание инфекционного риска при сочетании терапии ГИБП и БПВП более чем в 4 раза [108]. В 2018 году были опубликованы результаты анализа британского регистра РА (BSRBR-RA), включающего 19282 па-

циента. Частота СИ составляла 5,51 случая на 100 пациенто-лет (95% ДИ 5,29–5,71). Все ГИБП имели сравнимую частоту развития СИ, кроме тоцилизумаба (ТЦЗ), для которого ОР в сравнении с этанерцептом составлял 1,22 (95%-й ДИ 1,02–1,47). В спектре преобладали респираторные инфекции – 22 на 1000 пациенто-лет [101]. Общая частота оппортунистических инфекций не различалась между классами препаратов, в том числе биологических, однако частота пневмоцистной инфекции у пациентов, получающих РТМ, была существенно выше, чем тех, кому назначали ингибиторы ФНО- α (иФНО- α) (скорректированное ОР 3,2; 95%-й ДИ 1,4–7,5). При анализе частоты туберкулеза наблюдалась обратная картина: 12 и 65 случаев на 100 000 пациенто-лет в группах, получавших РТМ и иФНО- α , соответственно [100]. При сравнении трёх ГИБП (абатацепт (АБА), РТМ, ТЦЗ) наибольшая частота инфекций была у пациентов, получавших РТМ в первые 6 месяцев терапии (Дания: 11,0 (95%-й ДИ 7,8–15,6)/100 пациенто-лет; Швеция: 7,5 (95%-й ДИ 5,9–9,5)/100 пациенто-лет) [51].

В России проведено ретроспективное исследование, показавшее, что факторами риска развития пневмонии у пациентов с РА были наличие активности 3 степени ($p < 0,001$), васкулита ($p = 0,001$), хронических заболеваний легких ($p = 0,013$), отсутствие приема БПВП ($p < 0,001$) и монотерапия ГК ($p = 0,005$) [2].

Имеются данные, что время до первого применения ГИБП имело значимую ассоциацию с повышенным риском госпитализации по поводу инфекций у пациентов с РА, псориатическим артритом и псориазом (ОР 1,55; 95%-й ДИ 1,14–2,10) [91].

Анализ 12 РКТ показал, что из 1618 пациентов с АС и спондилоартритами (СПА), включенных в исследования, СИ встречались в 12 случаях (0,74%), против 3 случаев (0,37%) в КГ. В данном мета-анализе было показано некоторое увеличение риска СИ у пациентов с АС и СПА, получавших иФНО- α терапию, в сравнении с КГ (ОР 1,57; 95%-й ДИ 0,63–3,91). ОР для этанерцепта составлял 2,23 (95%-й ДИ 0,49–10,10), для инфликсимаба – 2,42 (95%-й ДИ 0,27–21,24), а для адалимумаба 0,87 (95%-й ДИ 0,21–3,61). Тем не менее, ни в одном случае не было получено статистически значимого результата, и, таким образом, не получено

данных за повышение общего инфекционного риска для пациентов с АС и СПА, получавших анти-ФНО α терапию [136].

По данным канадских учёных, в когорте, включавшей 747 пациентов с АС, частота СИ составляла 2,9/100 пациенто-лет. Скорректированный ОР был равен 1 (95%-й ДИ 0,47–2,11) в группе, получавшей иФНО- α и БПВП, и 0,96 (95%-й ДИ 0,45–2,04) в группе, получавшей только БПВП, в сравнении с контролем, не получавшим терапию. Из 57 госпитализаций в связи с инфекциями 25 были связаны с инфекциями ЖКТ. Получение пациентом высокой дозы ГК (более 7,5 мг/сут.) было ассоциировано с риском СИ (ОР 4,13; 95%-й ДИ 2,00–8,55) [79].

Таким образом, в настоящее время данные относительно спектра, частоты и факторов риска развития инфекций у пациентов с различными РЗ сильно разнятся в зависимости от анализируемой когорты, региона, особенностей локальной системы здравоохранения, подходов к терапии и т. д. Предприняты попытки систематизации данных, в виде создания шкал оценки риска инфекций. Опубликованы шкалы рисков инфекций у пациентов с РА, а именно немецкий RABBIT score [140], американская шкала S. Crowson [34] и другие. Однако, несмотря на то, что они созданы для одного заболевания, факторы риска, полагаемые значимыми в обеих шкалах, существенно разнятся. Изложенное выше подчеркивает необходимость наличия локальных данных о спектре и факторах риска инфекций в целях контроля и профилактики последних у пациентов с различными РЗ.

Основное количество работ, касающихся спектра инфекций при РЗ, включает только СИ или же посмертные диагнозы, и мало внимания уделено инфекциям, не требующим госпитализации. В то же время такие инфекции так же, как и СИ, в большинстве случаев диктуют необходимость временной отмены иммуносупрессивной терапии, что, в свою очередь, может привести к обострению заболевания.

В настоящее время имеется большой пул данных относительно безопасности ГИБП и БПВП у пациентов с РЗ, в том числе и относительно риска развития инфекций. Во многом это произошло благодаря клиническим исследованиям и национальным регистрам, а также интересу медицинского сообщества к новым

методам лечения РЗ. На сегодняшний день имеется немало мета-анализов, посвященных тем или иным аспектам безопасности различных ГИБП. Однако не так много внимания уделяется влиянию развития самого РЗ и его характеристик на частоту инфекций. До конца не ясен ответ на вопрос, влияют ли в свою очередь инфекции на течение самого РЗ.

1.2. Вакцинация пациентов с ревматическими заболеваниями против гриппа

Грипп известен с древнейших времён, и каждое столетие мир потрясали эпидемии, из которых наиболее известна пандемия 1918–1919 годов, или «испанка», унесшая до 5% населения Земли. По данным ВОЗ, ежегодные эпидемии сезонного гриппа во всём мире приводят к 3–5 миллионам случаев осложнений, и к 250 000–500 000 случаям летальных исходов. По данным французских исследователей, среди пациентов, поступивших в эпидемический сезон в отделение интенсивной терапии с диагнозами внебольничной пневмонии, острой дыхательной или сердечной недостаточности, тяжелым острым респираторным синдромом, у 25–30% при обследовании был выявлен вирус гриппа. В 45% случаев наблюдались признаки респираторного дистресс-синдрома [28]. Растет количество случаев госпитализации и смертности в связи с тяжелой пневмонией, ассоциированной с вирусом гриппа, даже в таких развитых странах, как США [135]. При этом факторами риска развития гриппозной пневмонии являются возраст, астма, а также хронические заболевания лёгких и иммуносупрессия, что особенно актуально для пациентов врача-ревматолога. Стоит помнить, что помимо заболеваний дыхательных путей, вирус гриппа может стать причиной энцефалита, миокардита и других жизнеугрожающих состояний [104]. О значимости проблемы гриппа у больных РЗ свидетельствуют данные крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего 46 030 пациентов. Частота случаев инфекции, вызванной вирусом гриппа, при РА значимо превышала таковую в контроле (ОР 1,22; 95%-й ДИ 1,05–1,41). При этом осложнения, обусловленные указанной инфекцией, среди больных РА развивались в 2,75 раза чаще, чем в контроле, и встречались преимуще-

ственно у мужчин в возрасте старше 70 лет [21]. Как было показано выше, наиболее частая локализация инфекционного процесса при РЗ – респираторный тракт, в том числе нижние дыхательные пути. Вирус гриппа входит в пятёрку наиболее часто выявляемых возбудителей пневмонии у пациентов с РА (8,5%) [125].

Учитывая высокую распространенность гриппа, риск осложнений и летального исхода, были предприняты попытки предотвращения этой инфекции. Первая вакцина против гриппа появилась уже в 40-х годах XX века, вскоре после выделения в 1933 году вируса гриппа человека, *Orthomixovirus influenzae* [56]. С этого времени вакцины против гриппа постоянно совершенствуются. Если в середине XX века это были цельновирионные моновалентные вакцины, то сегодня широко используются трех- и четырехвалентные сплит-вакцины, включающие в себя сезонные вирусы гриппа А и В, как выращенные на куриных эмбрионах, так и клетках млекопитающих, а также рекомбинантные и адьювантные вакцины. В настоящее время в мире сезонная вакцинация является наиболее эффективным и распространенным способом профилактики инфекции, вызываемой вирусом гриппа [86]. Таким образом, крайне важной представляется проблема вакцинации против гриппа в группах риска, в том числе у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Однако на пути к вакцинации пациентов с РЗ перед исследователями стояли важные вопросы. Не вызовет ли введение вакцины обострение имеющегося РЗ? Не возникнут ли новые аутоиммунные нарушения после вакцинации? И, наконец, не снизит ли эффект вакцинации получаемая пациентом иммуносупрессивная терапия? Результаты одной из первых работ, посвященных этим вопросам, были опубликованы в 1979 году. Исследование включало 62 пациента с РЗ, в т. ч. РА и СКВ. Обострение РЗ после вакцинации наблюдалось в 13 случаях, часть из них авторы связывали с недостатками лечения этих пациентов, поскольку в контрольной группе невакцинированных пациентов обострения РЗ встречались с аналогичной частотой. Постиммунизационный ответ на бивалентную цельновирионную вакцину, содержащую антигены вирусов гриппа A/New Jersey/76 и A/Victoria/75, был удовлетворительным, но имел тенденцию к снижению на фоне терапии ГК. Процент сероконверсии A/NJ составлял 62–86% в сравнении с КГ (87%), а к A/Vict – 62–69% и

69%, соответственно [55]. В дальнейшем был проведен целый ряд исследований, показавший безопасность применения вакцины против гриппа у пациентов с РЗ. В рекомендациях по вакцинации пациентов с РЗ Европейской антиревматической лиги, опубликованных в 2019 году, иммунизация против гриппа рекомендована большинству пациентов с РЗ в отсутствие противопоказаний [40].

Впоследствии национальные ревматологические ассоциации ряда стран опубликовали рекомендации, в которых утверждена обязательная иммунизация инактивированной вакциной против гриппа пациентов с РЗ.

На сегодняшний день в мировой литературе не так много внимания уделяется клинической эффективности вакцины, что, по сути, является целью иммунопрофилактики инфекций. Большая часть современных исследований посвящена иммуногенности тех или иных вакцин, влиянию различных факторов на показатели поствакцинального ответа. Тем не менее, имеются немногочисленные исследования, свидетельствующие о клинической эффективности вакцинации против гриппа у пациентов с РЗ.

В работе L. Stojanovich и соавт. 2014 года был сделан вывод о меньшей частоте ($p = 0,001$) вирусных и бактериальных инфекций в течение эпидемического сезона среди вакцинированных больных с РЗ в сравнении с невакцинированными пациентами с теми же заболеваниями (СКВ, РА, синдром Шегрена) [112]. В исследовании более чем на 10-тысячной когорте пациентов с СКВ показано, что ежегодная вакцинация против гриппа снижала риск госпитализации (ОР 0,82; 95%-й ДИ 0,73–0,92), в том числе в отделение интенсивной терапии (ОР 0,55; 95%-й ДИ 0,39–0,79), а также в связи с сепсисом, бактериемией, виремией (ОР 0,48; 95%-й ДИ 0,32–0,73). Отмечено снижение смертности среди вакцинированного контингента пациентов (ОР 0,39; 95%-й ДИ 0,26–0,59) [30]. По данным ретроспективного анализа учёных из Тайвани, вакцинация против гриппа пациентов с РА уменьшала риск госпитализации по поводу септицемии, бактериемии и виремии (ОР 0,65; 95%-й ДИ 0,45–0,94), а также ассоциировалась со снижением смертности (ОР 0,62; 95%-й ДИ 0,39–0,97), особенно среди пожилых пациентов. При этом в группе пациентов, получивших вакцину, значительно чаще имели место

такие коморбидные заболевания, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), гиперлипидемия и хронический гепатит, и проводилась терапия более высокими дозами ГК в сравнении с группой невакцинированных больных. Авторы не приводят данных о частоте гриппа и гриппоподобных заболеваний (ГПЗ) [31].

Косвенным способом оценки эффективности вакцинации против гриппа является определение уровня постиммунизационных штамм-специфических антител (АТ) к вакцинному гемагглютину (ГА). Особый интерес представляет сравнение титров постиммунизационных АТ у здоровых людей и у пациентов с РЗ, получающих различную иммуносупрессивную терапию. Этой теме посвящен ряд зарубежных работ.

Анализируя данные исследований, касающихся оценки иммуногенности вакцины против гриппа, стоит учитывать, что, во-первых, в состав вакцины входят несколько различных штаммов вируса гриппа, обладающих разными показателями иммуногенности, и, во-вторых, из-за высокой степени изменчивости вируса состав вакцины против гриппа каждый год различен.

Изменчивость гуморальных показателей противовирусного иммунитета в зависимости от вакцинного штамма как у пациентов с РА, так и у здорового контроля, наглядно показана в работе S. Salemi и соавт, в которой анализировались результаты эпидемических периодов 2005/2006, 2006/2007, 2007/2008 гг. В исследовании принимали участие пациенты с РА, находящиеся на терапии ингибиторами ФНО- α , и здоровый контроль. Так, в первом сезоне показатели поствакцинального ответа были неудовлетворительными для гриппа В в обеих группах, а для гриппа А показатели поствакцинального ответа к штаммам A/California/7/04 и A/NewCaledonia/20/99 были удовлетворительными только в КГ. Обратная ситуация была уже в следующем году: уровень поствакцинальных АТ был удовлетворительным для всех штаммов гриппа в здоровом контроле, а у пациентов с РА – только для гриппа А (A/New Caledonia/20/99 и A/Wisconsin/67/05), но не В (B/Malaysia/2506/04), однако достоверный прирост поствакцинального ответа не был достигнут ни в одном случае. В третьем сезоне протективный уровень АТ

был достигнут для всех вакцинных штаммов гриппа (A/Solomon Island/3/06, A/Wisconsin/67/05, B/Malaysia/2506/04) в обеих группах, а прирост уровня АТ – только для A/Solomon Island/3/06. Прирост уровня АТ сохранялся высоким на протяжении 6 месяцев наблюдения в сезонах 2006/2007 и 2007/2008, в 2005/2006 году – только к штаммам гриппа А [103].

По данным корейских авторов [87], временная отмена метотрексата (МТ) ассоциировалась с улучшенным гуморальным ответом на вакцину против сезонного гриппа. В данной работе пациенты были рандомизированы на четыре группы: 1) получавшие МТ без перерыва, 2) с отменой МТ за 4 недели до вакцинации, 3) с перерывом в получении МТ за 2 недели до и через 2 недели после вакцинации, 4) с отменой МТ в течение 4 недель после вакцинации. В третьей группе поствакцинальный иммунный ответ был наилучшим из перечисленных, различия с первой группой были достоверными: 51% против 31,5%, $p = 0,044$. Безопасность вакцинации была удовлетворительной, однако обострения РА встречались чаще в группах 3 и 4 (34,1% и 38,8%, соответственно), чем в группах 1 и 2 (24,1% и 21,2%), но различия не были значимыми. По мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, снижает ли прекращение приема МТ частоту гриппа, и не ухудшается ли течение заболевания.

В японском исследовании гуморальный иммунный ответ на эпидемический штамм A/California/7/2009 pH1N1 был снижен у пациентов с РА, получавших различную терапию, протективный уровень поствакцинальных АТ составлял только 55,1% против 71,4% в здоровом контроле [60]. Аналогичные данные были получены бразильскими учеными [95], фактором риска сниженного иммунного ответа в этом исследовании являлась терапия МТ (ОР 0,51; ДИ 95%-й 0,32–0,82).

Несмотря на полученные некоторыми исследователями результаты, свидетельствующие о снижении поствакцинального иммунного ответа на фоне терапии МТ, существуют и противоположные данные. Так, в исследовании 2017 года, включавшем 51 пациента, находящегося на стабильной терапии МТ в дозе 15 мг/нед. и более, не выявлено различий в гуморальном иммунном ответе с КГ, включавшей пациентов РА, не получавших БПВП. Обе группы пациентов с РА,

вне зависимости от наличия иммуносупрессивной терапии, имели более низкий иммунный ответ на штамм гриппа Yamagata (ОШ 3,37; 95%-й ДИ 1,36–8,32) [62]. Удовлетворительный иммунный ответ на фоне терапии МТ, в отличие от РТМ, показан и в исследовании голландских учёных [129]. В мета-анализе 2018 года S. Subesinghe и соавт., включавшем 9 исследований по вакцинации пациентов с РА против гриппа и пневмококковой инфекции, было показано, что МТ не снижал иммунного ответа ни на один из штаммов гриппа: H1N1 (объединенный ОР 0,88; 95%-й ДИ 0,69–1,11), H3N2 (ООР 0,94; 95%-й ДИ 0,85–1,04), В (ООР 1,15; 95%-й ДИ 0,63–2,10). Не снижала иммунный ответ и терапия иФНО- α (для H1N1 ООР 0,86; 95%-й ДИ 0,72–1,04, для H3N2 ООР 0,98; 95%-й ДИ 0,74–1,31, для В ООР 1,38; 95%-й ДИ 0,70–2,72) [114].

Терапия иФНО- α не снижала гуморальный иммунный ответ на трехвалентную вакцину против гриппа у пациентов с РА и АС [66, 39].

Данные относительно ГИБП и БПВП с другим механизмом действия – АБА, ТЦЗ и тофацитиниба (ТОФА) – немногочисленны и противоречивы. Так, A. C. Ribeiro и соавт. [96] пришли к выводу, что АБА снижает уровень поствакцинального ответа на H1N1 в сравнении с пациентами, получавшими МТ, в то время как R. Alten и соавт. [13] показали, что иммуногенность вакцины приемлема и составляет 61,3%, с вариацией для разных штаммов от 42,0 до 68,3%. В группе сравнения эти значения составляли 35,3–54,9%. В исследованиях японских учёных показан приемлемый уровень иммунного ответа как на эпидемический штамм вируса гриппа H1N1, так и на сезонную вакцину на фоне терапии ТЦЗ [119]. В двух сериях исследований ТОФА показано отсутствие его негативного влияния на иммуногенность вакцины в сравнении с КГ: 56,9% и 62,2%, соответственно. Временная отмена препарата не показала каких-либо преимуществ [131].

На сегодняшний день продемонстрировано выраженное ослабление гуморального иммунного ответа на вакцину в течение 6–10 месяцев после введения РТМ. По разным данным, частота ответчиков на сезонную вакцину против гриппа среди пациентов с РА, леченных РТМ, колебалась от 26,4% [14] до 55% [129]. Предшествующая вакцинация против гриппа у пациентов, получивших впослед-

ствии терапию РТМ, повышала уровень как пре- так и поствакцинальных АТ у пациентов с РА [123].

В различных исследованиях изучалось влияние ГК на иммуногенность вакцины. Показано, что ГК не оказывают существенного влияния на формирование постиммунизационных АТ [29; 65].

В мета-анализе 13 исследований, касавшихся вакцинации против гриппа пациентов с РА, было показано, что снижение иммунного ответа не наблюдается в ответ на штаммы H2N3 и В (ОР 0,96; 95%-й ДИ 0,82–1,13, и 0,95; 95%-й ДИ 0,84–1,08, соответственно). В то же время ответ на штамм H1N1 снижался вне зависимости от терапии (ОР 0,72; 95%-й ДИ 0,60–0,86). Получаемое пациентом лечение значимо не влияло на уровень поствакцинального иммунного ответа. При этом само наличие РА было фактором риска снижения гуморального иммунного ответа на штамм H1N1 [58].

Что же в большей степени влияет на иммуногенность вакцины? Получаемая пациентом терапия, штамм вируса гриппа или само РЗ? Однозначного ответа на этот вопрос пока нет. В настоящее время одним из кандидатов, влияющим на формирование гуморального иммунного ответа у пациентов с РА, является BAFF и его взаимодействие с МТ [88], но результаты исследований пока неоднозначные [129].

Важнейшим вопросом представляется изучение безопасности вакцинации среди пациентов с различными РЗ. Ещё во второй половине XX века считалось, что вакцинация может вызвать обострение РЗ, в связи с чем она была строго противопоказана таким пациентам. Однако со временем эти представления изменились, т. к. появились достоверные данные многочисленных исследований. В 2011 году опубликована работа, включавшая в себя 1668 пациентов с РЗ (РА, СКВ, АС, псориатический артрит, ССД и т.д.), вакцинированных пандемическим штаммом гриппа А /California/7/2009 (H1N1). Была показана удовлетворительная переносимость вакцинации во всех случаях. [102]. Большинство последних крупных исследований указывает на безопасность вакцинации против гриппа у пациентов с различными РЗ, отсутствие влияния вакцинации на обострение аутоиммунного заболевания [76; 46; 113]. Тем не менее, есть отдельные публикации, свидетель-

ствующие о более частых поствакцинальных реакциях (ПВР) у пациентов с РА в сравнении с популяцией (ОР 1,77; 95%-й ДИ 1,02–3,08), как было показано в мета-анализе Y. Huang и соавт. 2017 года [58].

В последние годы увеличилось количество публикаций, касающихся вакцинации пациентов с РЗ, что указывает на значимость этой проблемы.

Несмотря на соответствующие рекомендации, опубликованные во многих странах мира, охват вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции среди пациентов с РЗ всё ещё невелик. Даже в таких развитых странах, как Великобритания, он составляет более 80% только среди пациентов старше 65 лет, и лишь 32,3–50,1% среди пациентов моложе 41 года [82]. В других странах, например, в Австрии, этот показатель ещё ниже, и составляет 25,3% среди опрошенных пациентов. Самыми частыми причинами отказа пациентов от вакцинации являлись страх нежелательных реакций (36%), предположение, что из-за иммуносупрессии вакцина будет неэффективна (38%), и опасение обострения заболевания после вакцинации (20%) [53].

1.2.1. Характеристика инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа

Иммуногенность инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа «Ваксигрип» (Sanofi Pasteur, Франция) у здоровых взрослых была подтверждена в трех рандомизированных контролируемых исследованиях, одном нерандомизированном сравнительном исследовании и пяти когортных исследованиях. Сравнения вакцины с плацебо не проводились. В одном крупном ретроспективном исследовании, выполненном в Москве, эффективность вакцины «Ваксигрип» оценивалась с использованием данных 20208 человек [100]. Среди привитых показатели заболеваемости гриппом и острыми респираторными инфекциями на 100 000 составили 1722 и 10560 соответственно, по сравнению с 2 811 и 13 490 среди непривитых. Вакцинация также снизила частоту осложнений гриппа на 40% [133]. В нерандомизированном сравнительном исследовании, проведенном в Китае, сообщалось, что вакцинация против гриппа была связана со снижением частоты ГПЗ

(2% против 5%), острых инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) (29% против 56%) и других инфекций дыхательных путей (31% против 61%) [116]. Данные о снижении частоты ГПЗ и ИВДП после вакцинации против гриппа указанной вакциной приводились и во многих других работах [54]. Это касалось не только здоровых взрослых, но и лиц из групп риска, к которым относятся больные с хроническими заболеваниями и иммунокомпрометированные пациенты.

Безопасность применения вакцины «Ваксигип» была показана в многочисленных исследованиях. Так, анализ безопасности вакцинации приблизительно у 10 000 человек в возрасте ≥ 6 месяцев (54 человека в возрасте от 6 до 35 месяцев, 460 – в возрасте от 3 до 8 лет, 72 – в возрасте от 9 до 18 лет, 4 775 взрослых в возрасте от 18 лет до 60 лет и 5 519 пожилых людей старше 60 лет), которые получали «Ваксигрип» во время клинических испытаний, был выполнен в 2015 году. ПВР обычно появлялись в течение трех дней после введения вакцины. Большей частью они были легкими и, как правило, разрешались спонтанно в течение трех дней после начала. Наиболее частой ПВР в течение семи дней после вакцинации была боль в месте инъекции. Наиболее частой системной реакцией у взрослых была головная боль. Другими наиболее частыми ПВР были гипертермия, миалгия, недомогание, сыпь [54].

1.3. Вакцинация и ревакцинация пациентов с ревматическими заболеваниями против пневмококковой инфекции

Как было сказано выше, особый интерес для исследователя представляют инфекции, потенциально предотвращаемые вакцинацией, и часто встречающиеся у пациентов с РЗ. Одним из таких заболеваний является пневмококковая пневмония.

Общая заболеваемость пневмониями составляет 397,9–374,9 на 100 тыс. населения по РФ в период за 2016–2017 гг. (данные Министерства здравоохранения РФ за 2018 год). В целом, наблюдается довольно большой разброс от 154,4 – 167,6 по Москве до гораздо более высоких значений в других регионах страны. Согласно мнению экспертов, заболеваемость внебольничной пневмонией составляет 11–15%, ею ежегодно заболевают около 1,5 млн человек [6].

Пневмонии занимают одно из лидирующих мест в структуре СИ у пациентов с РЗ [71; 37; 101; 2]. Наиболее частым возбудителем внебольничной пневмонии является *Streptococcus pneumoniae*. Так, согласно данным японских ученых от 2018 г., доля пневмококковых пневмоний составляла 18,3%, затем следовали *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%), *Haemophilus influenzae* (9,9%), *Mycoplasma pneumoniae* и вирус гриппа (по 8,5% каждый) [125]. По другим данным, доля пневмококка в спектре возбудителей внебольничной пневмонии приближается к 50% [70].

Таким образом, актуальным становится вопрос не только лечения, но и профилактики инфекций нижних дыхательных путей, вызванных пневмококком.

Ещё в конце 1970-х гг. XX века был проведен ряд исследований, касавшихся вакцинации пациентов с РЗ против пневмококковой инфекции, преимущественно пациентов с СКВ и РА. В 1984 году была опубликована работа S.Croft и соавт., где были показаны иммуногенность ППВ-23 у 18 пациентов с СКВ, близкая к таковой в здоровом контроле (83% и 100%, соответственно), а также отсутствие поликлональной В-клеточной активации после вакцинации [33]. В другой работе, включавшей 73 пациента с СКВ, показано отсутствие нежелательных реакций в течение трехмесячного срока наблюдения. Удвоение титров пневмококковых IgG-АТ по сравнению с исходным уровнем, являющееся показателем достаточной иммуногенности вакцины, имело место в 85,7% случаев [20].

В дальнейшем это направление стало активно развиваться. В исследования включались пациенты с различными РЗ, получавшие иммуносупрессивные препараты. На основании накопленных данных в 2019 году EULAR были выпущены рекомендации по вакцинации больных с РЗ. В них отмечена необходимость иммунизации большинства пациентов с РЗ не только против гриппа, но и против пневмококковой инфекции при отсутствии противопоказаний [40].

Иммунизация пневмококковой вакциной постепенно входит в практику врачей-ревматологов по всему миру. Появляются всё более новые данные об иммуногенности вакцин ППВ-23 у пациентов с РА на фоне различных антиревматических препаратов [57, 84], в том числе и отечественные [8]. В мета-анализе [122], опубликованном в 2018 году, включавшем 22 исследования, делается вывод о

негативном, выраженном в различной степени влиянии иммуносупрессивной терапии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями на иммуногенность вакцины ППВ-23 по серотипам пневмококка 6В и 23F. В первую очередь, это касалось МТ (ОР 2,5; 95%-й ДИ 1,2–5,22). При этом иФНО- α не оказывали значимого эффекта на иммунный ответ (ОР 0,62; 95%-й ДИ 0,29–1,34). Для РТМ же ОР отсутствия достаточного нарастания титра поствакцинальных АТ составлял 12,77 (95%-й ДИ 4,35–37,5). В другом мета-анализе, посвящённом исследованию иммуногенности различных вакцин у пациентов с РА [114], сообщается о снижении гуморального ответа на вакцину у пациентов, находящихся на терапии МТ (ОР 0,58; 95%-й ДИ 0,36–0,94), и значимо более низком ответе у пациентов, получающих РТМ (ОР 0,21; 95%-й ДИ 0,04–1,05). Не выявлено негативное влияние терапии иФНО- α на титр пневмококковых АТ (ОР 1,20; 95%-й ДИ 0,57–2,54). Данные по ТОФА и АБА на сегодняшний день остаются неоднозначными.

Особенностями приведенных мета-анализов является тот факт, что оценка иммуногенности выполнялась только по двум штаммам пневмококка, 6В и 23F, вызывающим тяжелую пневмонию, но иммунный ответ на один штамм не эквивалентен ответу на другой. В работе российских ученых оценивался суммарный ответ на 23 штамма *St. pneumoniae*. Достоверно негативного влияния МТ на иммуногенность ППВ-23 получено не было [8]. Учитывая указанные выше данные, возникает вопрос как о выраженности и длительности постиммунизационного ответа у больных РА, находящихся на различной иммуносупрессивной терапии, так и о корреляции этих показателей с клинической эффективностью вакцины.

Большая часть зарубежных авторов затрагивает только вопросы иммуногенности вакцины, при этом сведения о влиянии вакцинации ППВ-23 на частоту эпизодов респираторных инфекций, главным образом, пневмоний, отсутствуют. Иммуногенность вакцины рассматривается как суррогатный показатель эффективности. Однако показано, что корреляция между уровнем опсонизирующих пневмококковых АТ и способностью вакцины предотвращать пневмококковые инфекции может заметно меняться в зависимости от серотипа *St. pneumoniae*, локализации инфекции, исследуемой популяции. Не ясно, какой уровень протектив-

ных АТ считать однозначно коррелирующим с клинической эффективностью вакцины [89]. Следовательно, использовать исключительно серологические показатели в качестве маркера клинической эффективности вакцины представляется не совсем корректным.

Данных проспективных исследований, посвященных изучению отдалённых результатов (в том числе клинических) вакцинации у ревматологических больных, в литературе крайне мало. На сегодняшний день имеются только отдельные публикации, в которых пациентов с РЗ наблюдают на протяжении 1,5 и более лет. Известно, что через 2 года после вакцинации сохраняется протективный уровень пневмококковых АТ. В группе из 79 больных РА, получавших как терапию МТ, так и другими БПВП и ГИБП, преимущественно иФНО- α , не зарегистрировано ни одного случая пневмонии [8].

В работе Т. Akamatsu и соавт. [12], посвященной оценке иммуногенности ППВ-23 у пациентов с заболеваниями лёгких, получавших ГК и иммуносупрессивные препараты, показано, что к трём годам наблюдения не отмечено достоверных различий в сравнении с КГ с заболеваниями лёгких ($p = 0,41$), но не получавших иммуносупрессанты. Большую часть пациентов составляли больные с ИПЛ и гранулематозной болезнью лёгких, КГ – преимущественно больные ХОБЛ.

В исследовании израильских ученых [25] были определены уровни поствакцинальных АТ к ППВ-23 у 145 пациентов с различными РЗ (РА, псориатический артрит, АС, СпА) спустя 5–10 лет после вакцинации. Пациенты получали МТ, ингибиторы ФНО- α и ИЛ-6. Уровень поствакцинальных АТ у пациентов, получавших МТ, был значимо ниже, чем у пациентов, получавших другую терапию. Авторы сделали вывод о том, что, возможно, ревакцинация через 5 лет требуется не всем пациентам, так как даже на протяжении 10 лет в отдельных случаях сохраняются протективные уровни АТ. Однако в распоряжении исследователей не было исходных значений титров пневмококковых АТ, не оценена клиническая эффективность вакцины, анализ носил ретроспективный характер.

Имеются отдельные публикации, касающиеся снижения уровня поствакцинального ответа через 3–5 лет после иммунизации ППВ-23 среди пациентов с ХОБЛ и ВИЧ-инфекцией [38; 59].

Помимо пневмококковых пневмоний, *St. pneumoniae* способен вызывать такие инфекции, как гнойный менингит, сепсис, эндокардит, синусит, средний отит, и т. д. Зачастую локализация инфекции зависит от серотипа бактерии и соответствующих ему характеристик, а также возраста носителя [1; 7]. Таким образом, кроме пневмоний, существует целый спектр заболеваний, расцениваемых на амбулаторном этапе врачом как ИВДП, причиной которых на самом деле является пневмококк. Следовательно, клиническая оценка пневмококковой вакцины не должна сводиться только к пневмониям, но включать в себя регистрацию инфекций других возможных локализаций, в частности, отитов, синуситов, и т. д.

По-прежнему остается важным вопрос о ревакцинации пациентов, т. к., в отличие от гриппа, штаммы пневмококка не имеют сезонной изменчивости. На сегодняшний день нет данных о длительной (5 лет и более) эффективности и иммуногенности ППВ-23, в большинстве случаев время наблюдения лимитируется 1-2 годами. Полагают, что срок, которым ограничено действие ППВ-23, составляет 5 лет, впоследствии целесообразна ревакцинация [121]. Верно ли это для пациентов с РЗ? Не снижает ли действие иммуносупрессивной терапии, наряду с самим заболеванием, долгосрочную эффективность вакцины? В настоящее время мнения по поводу ревакцинации против пневмококковой инфекции расходятся. Часть исследователей полагает, что повторное введение ППВ-23 не требуется, т. к. антигены капсулы пневмококка вызывают Т-независимый иммунный ответ. Другая часть исследователей придерживается мнения, что ревакцинация показана всем, в особенности пациентам из групп риска, к которым относятся и пациенты с РЗ [80]. По мнению экспертов EULAR, целесообразна комбинация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ-13) и ППВ-23 у пациентов с РЗ, однако временные рамки и нуждаемость в ревакцинации всё ещё остаются неизвестными, что требует дальнейших исследований в этом направлении [40].

Ещё в 2011 году коллегией EULAR был предложен дальнейший план работы по изучению КИ и вакцинации у пациентов с РЗ, включающий в себя проспективные исследования распространенности, спектра и факторов риска КИ, изучение безопасности и эффективности вакцинации на базе регистров вакцинированных больных, и т.д. Мониторинг и предотвращение инфекций стали одним из основополагающих принципов курации пациентов с РЗ и коморбидными заболеваниями, по мнению экспертов EULAR [18].

Таким образом, важными представляются как вопросы определения спектра и частоты КИ у пациентов с системными РЗ на территории РФ, так и вопросы профилактики КИ, в первую очередь наиболее частых и тяжело протекающих инфекций. Особенную актуальность эти вопросы приобретают в эру новых антиревматических препаратов.

В мире указанные проблемы активно разрабатываются, но с появлением новых данных они не становятся менее актуальными. В настоящее время имеются две шкалы оценки инфекционного риска у пациентов с РА, отличающиеся друг от друга и созданные на основании данных двух стран – США и Германии. Отсутствуют подобные шкалы для многих других РЗ и разных регионов мира. Определение спектра и факторов риска инфекций у пациентов с системными РЗ поможет оптимизировать тактику курации таких пациентов, избежать назначения терапии, ведущей к учащению инфекций, и тщательно мониторировать отдельные КИ у больных с факторами риска их развития. Несомненно, в дальнейшем требуется многоцентровое исследование на основании регистров российских пациентов с РЗ, с целью расширения знаний о спектре и факторах риска КИ, и, возможно, создания самостоятельной шкалы оценки рисков.

Согласно рекомендациям EULAR, всем пациентам с РЗ показана вакцинация против гриппа. Однако не до конца решен вопрос иммуногенности этой вакцины, и крайне мало данных имеется относительно её клинической эффективности. Таким образом, необходима проспективная оценка этих параметров, включая безопасность, на протяжении различных эпидемических сезонов.

В предыдущих работах была показана достаточная иммуногенность, эффективность и безопасность ППВ-23 у больных РА на протяжении двух лет наблюдения. Однако представляет большой интерес длительная проспективная оценка этих параметров, так как установленный срок ревакцинации для популяции – пять лет. Можно ли экстраполировать эти данные на пациентов с РА? Или ревакцинация требуется уже через три или четыре года наблюдения? Ответы на эти вопросы являются крайне важными для реальной клинической практики.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Настоящее исследование состоит из трех фрагментов, включающих разные группы пациентов. Программа исследования одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой.

Первый фрагмент работы представляет собой ретроспективное исследование частоты, спектра и факторов риска инфекций у пациентов с РА, СКВ и ССД с историческим контролем.

Второй фрагмент работы – изучение безопасности, эффективности и иммуногенности трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с РА и АС в ходе проспективного исследования.

Третий фрагмент работы – проспективное изучение долгосрочной иммуногенности и эффективности ППВ-23 у пациентов с РА.

Для удобства критерии включения в исследование и исключения из него представлены согласно отдельным частям работы.

2.1.1. Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией

Критерии включения:

1. Возраст пациента старше 18 лет.
2. Наличие добровольно подписанной и датированной формы информированного согласия пациента на участие в настоящем исследовании.
3. Достоверный диагноз одного из трех заболеваний: РА (по критериям ACR/EULAR 2010) (Приложение Г), СКВ (по критериям SLICC 2012) (Приложение Е) или ССД (по критериям ACR/EULAR 2013) (Приложение Ж). Разделение ССД на диффузную или лимитированную форму проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ССД от 2017 г. [10]. Острое, подострое и хроническое по началу течение СКВ определялось согласно

рабочей клинической классификации клинических вариантов течения СКВ 1972 г. (В.А. Насонова).

4. Госпитализация в одно из отделений стационара ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Критерий исключения: наличие психических состояний, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на участие пациента в исследовании и на его способность понимать, анализировать и корректно излагать данные, необходимые для исследования.

2.1.2. Безопасность, эффективность и иммуногенность трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом

Критерии включения:

1. Возраст пациента старше 18 лет.
2. Наличие добровольно подписанной и датированной формы информированного согласия пациента на участие в настоящем исследовании.
3. Достоверный диагноз РА (по критериям ACR/EULAR 2010) (Приложение Г) или АС (по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) (Приложение Д).
4. Наличие минимум одного эпизода гриппа или ГПЗ в течение пяти лет до вакцинации.

Критерии исключения:

1. Гиперчувствительность к исследуемой вакцине, и/или её компонентам/вспомогательным веществам и/или другим вакцинам против гриппа.
2. Предшествующая вакцинация против гриппа в исследуемом эпидемическом сезоне.
3. Наличие у пациента активной инфекции на момент включения в исследование. Повторная возможность включения пациента в исследование – не ранее чем через 3 недели после купирования инфекции.
4. Наличие ВИЧ, вирусов гепатита В или С.
5. Беременность и кормление грудью.
6. Наличие тяжелой почечной или печеночной недостаточности.

7. Наличие психических состояний, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на участие пациента в исследовании и на его способность выполнять процедуры исследования.

2.1.3. Длительная иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с ревматоидным артритом

Критерии включения:

1. Возраст пациента старше 18 лет.
2. Наличие добровольно подписанной и датированной формы информированного согласия пациента на участие в настоящем исследовании.
3. Достоверный диагноз РА (по критериям ACR/EULAR 2010).
4. Вакцинация ППВ-23 в рамках фундаментальной научной темы «Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом» в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2014 гг.

Критерий исключения: наличие повторной вакцинации ППВ-23 или иной пневмококковой вакциной в течение периода наблюдения.

2.2. Клинический материал

2.2.1. Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией

За период с октября 2016 года по май 2017 года в исследование включены 245 пациентов (224 женщины, 21 мужчина, средний возраст $49,33 \pm 13,72$ лет), в т. ч. 122 больных РА, 62 – СКВ и 61 – ССД. Ниже приведены характеристики каждой группы пациентов (Таблица 1).

Группа пациентов с РА: средний возраст на момент включения в исследование составлял $45,25 \pm 15,89$ лет, длительность заболевания – $172,5 \pm 158,7$ месяцев. Большую часть когорты составляли женщины (87,7%) с третьей (55,6%) и четвертой (30,9%) стадиями заболевания, высокой (53,6%) активностью, эрозив-

ным артритом (77,9%) второй (52,1%) рентгенологической стадией, позитивные по ревматоидному фактору (81,6%) и АЦЦП (78,7%).

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных РА, СКВ и ССД, включенных в исследование частоты, спектра и факторов риска КИ при РЗ

Нозология	РА, n = 122	СКВ, n = 62	ССД, n = 61
Мужчины/женщины, n	15/107	1/61	5/56
Возраст, лет, M±σ	45,25±15,89	36,25±14,16	51,25±12,41
Длительность заболевания, мес., M±σ	172,5±158,7	158,75±132,52	157,25±140,6
Хроническое заболевание почек n, %	3 (2,4)	18 (29) ^{a)}	2 (3,2)
Хроническое заболевание лёгких, n, %	9 (7,3)	13 (21)	24 (39) ^{b)}
Терапия ГК > 7,5 мг/сут, n, %	38 (31)	62 (100) ^{b)}	29 (47,5)
Терапия ГИБП* n, %	30 (24)	13 (21)	7 (11)
<i>Примечание:</i> ^{a)} – p < 0,0003; ^{b)} – p = 0,043; ^{b)} – p = 0,037			

Группа пациентов с СКВ: средний возраст на момент включения в исследование составлял 36,25±14,16 лет, длительность заболевания – 158,75±132,52 месяцев. Большую часть когорты составляли женщины (95,1%) со средней (40,4%) активностью заболевания, острым (59,5%) по дебюту течением заболевания. Наиболее частыми органными патологиями в рамках СКВ были поражение почек (29,0%) и лёгких (20,9%). У десяти пациенток сопутствующим диагнозом был антифосфолипидный синдром, у пяти – синдром Шегрена.

Группа пациентов с ССД: средний возраст на момент включения в исследование составлял 51,25±12,41 лет, длительность заболевания – 157,25±140,6 месяцев. Большую часть когорты составляли женщины (91,6%) с диффузной (66,6%) формой заболевания. Патология лёгких в виде ИПЛ отмечалась у 41,4% пациентов.

2.2.2. Безопасность, эффективность и иммуногенность трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом

На протяжении трех эпидемических сезонов в исследование был включен 141 испытуемый: 62 пациента с РА, 34 – АС (из них женщин – 68, мужчин – 28), и

45 лиц КГ без аутоиммунных заболеваний. 10 больных РА были включены в исследование дважды, и вакцинированы на протяжении 2 последовательных эпидемиологических сезонов. Эти пациенты включались в оценку эффективности и безопасности вакцинации, но исключались из оценки иммуногенности во втором сезоне.

Среди пациентов с РА преобладали лица женского пола (90,4%), среднего возраста ($54,4 \pm 13,7$), с длительностью заболевания $117,2 \pm 116,1$ месяцев, среднее значение индекса активности DAS28 на момент включения в исследование составляло $3,86 \pm 1,48$. Наиболее часто пациенты с РА в качестве БПВП получали МТ (32), реже – лефлуномид (ЛЕФ) (10) и сульфасалазин (1). Один пациент получал комбинированную терапию МТ и плаквенилом, один – монотерапию низкими дозами ГК и один больной находился в безмедикаментозной ремиссии. Среди ГИБП наиболее часто применялись препараты из группы иФНО- α в комбинации с МТ. Так, адалимумаб получали 6 пациентов, этанерцепт – 2, и голимумаб – 2. АБА получали 4 пациента, двое из них – в комбинации с МТ. Одна пациентка получала РТМ за 8 месяцев до вакцинации, другая – за 14 месяцев до вакцинации.

В группе пациентов с АС равное количество (17) составляли мужчины и женщины, среднего возраста ($36,0 \pm 9,5$), с длительностью заболевания $159,6 \pm 99,8$ месяцев. Среднее значение индекса BASDAI составляло $4,24 \pm 2,07$ на момент включения в исследование. Подавляющая часть пациентов получала различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 17 человек, монотерапия иФНО- α проводилась у 9 человек, комбинация иФНО- α и НПВП – у 5. Двое пациентов получали комбинированную терапию НПВП+ сульфасалазин или НПВП+ сульфасалазин+ иФНО- α , один пациент получал комбинированную терапию НПВП+ МТ+ иФНО- α .

2.2.3. Длительная иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с ревматоидным артритом

В исследование долгосрочной эффективности и иммуногенности вакцинации были включены 72 пациента с РА, вакцинированные ППВ-23 в период с 2012 по 2014 гг. Срок наблюдения этих пациентов составлял от трех до пяти лет. Всего

на повторные визиты были вызваны 38 человек, из них 19 человек были вызваны на визиты дважды (три и четыре года наблюдения либо четыре и пять лет), и 15 человек – однократно (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов с РА, вакцинированных ППВ-23 и включенных в исследование, на каждом из повторных визитов (3, 4 и 5 лет после вакцинации)

	Визит VI (3 года)	Визит VII (4 года)	Визит VIII (5 лет)
Пол, м / ж, n	3 / 9	2 / 19	3 / 17
Возраст, М±σ	61,0±12,6	55,8±12,1	49,9±10,1
Терапия на момент вакцинации, n			
МТ	7	17	14
иФНО-α+МТ	2	1	4
ЛЕФ	3	3	2
Серопозитивность по РФ, % на момент вакцинации	66%	90%	85%

Средний титр пневмококковых АТ до вакцинации у пациентов, обследованных на визите VI, составлял 113,5±91,2 мг/л, визите VII – 107,7±76,9 мг/л, визите VIII – 132,2±204,6 мг/л. На визите II у этих же пациентов титры пневмококковых АТ составляли уже 280,3±193,9 мг/л, 235,07±137,1 и 234,7±136,9 мг/л, соответственно. Индекс DAS28 на момент вакцинации в группе пациентов, которых обследовали на визите VI, составлял в среднем 3,77±2,5, на визите VII – 3,94±1,0, на визите VIII – 4,34±0,9.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией

Характеристика индивидуальной регистрационной карты пациента

После подписания информированного согласия и ознакомления с информацией об исследовании пациент отвечал на вопросы, касавшиеся наличия (и для некоторых заболеваний – частоты) того или иного инфекционного заболевания в анамнезе до или после дебюта РЗ. Затем каждый пациент отвечал на следующие вопросы,

предполагавшие ответы «да» или «нет», или отсутствие ответа, если пациент не был уверен в ответе. Данная информация фиксировалась на бумажном носителе.

1. Отмечалось ли обострение РЗ на фоне или после перенесенной инфекции?
2. Отменялись ли препараты для лечения РЗ в связи с инфекцией?
3. Изменялась ли схема лечения РЗ в дальнейшем по причине частых/тяжелых инфекций?
4. Отмечалось ли учащение инфекций на фоне РЗ?
5. Отмечалось ли снижение инфекций на фоне РЗ?

Сбор общего анамнеза и анамнеза заболевания выполняли с использованием истории болезни пациента и имеющейся медицинской документации. Обязательными пунктами были получаемая пациентом терапия в анамнезе и на день включения в исследование, характеристика основного заболевания, коморбидные заболевания.

Вся полученная информация о пациенте вносилась в электронную базу данных. Образец тематической карты (бумажного носителя) см. в Приложении А.

2.3.2. Безопасность, эффективность и иммуногенность трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом

График визитов и процедур исследования

Длительность наблюдения пациента после вакцинации составляла 6 месяцев, на протяжении которых пациент приезжал в исследовательский центр трижды (через 1, 3 и 6 месяцев после вакцинации) в целях оценки эффективности, безопасности и иммуногенности вакцины (Таблица 3).

Таблица 3 – График процедур на протяжении исследования безопасности, эффективности и иммуногенности трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с РА и АС

<i>Процедура</i>	<i>Визит I</i>	<i>Визит II</i>	<i>Визит III</i>	<i>Визит IV</i>
Вакцинация	+	–	–	–
Физикальное обследование, сбор анамнеза	+	+	+	+
Оценка иммуногенности вакцины	–	+	+	+
Оценка безопасности вакцины	–	+	+	+

Полученная на каждом визите информация заносилась в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Характеристика трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа

Трехвалентная инактивированная сплит-вакцина против гриппа «Ваксигрип» используется в мире с 1968 года. Она является одной из наиболее широко используемых вакцин против гриппа, и зарегистрирована более чем в 120 странах. Одна доза вакцины содержит инактивированный очищенный вирус гриппа трех штаммов (состав которых и содержание НА-антигена изменяются в соответствии с ежегодными рекомендациями ВОЗ и Европейского комитета) в дозе 15 нг ГА, тиомерсал (меньше или равно 0,05 мг), формальдегид (меньше или равно 0,10 мг), следы неомидина, буферный раствор (из натрия хлорида, калия хлорида, натрия гидрофосфата двуводного, калия дигидрофосфата и воды для инъекций). Форма выпуска препарата – раствор для инъекций в шприцах по 1 дозе (0,25 и 0,5 мл) или во флаконах по 5 мл. В настоящем исследовании использовался препарат в форме раствора для инъекций в шприцах по 0,5 мл. Штаммы вируса гриппа, входящие в состав вакцин в нашей работе, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Штаммы вируса гриппа, входившие в состав вакцин, использовавшихся в исследовании

	<i>2016/2017</i>	<i>2017/2018</i>	<i>2018/2019</i>
H1N1	А/Калифорния/7/2009/NYMC X-181, производный от А/Калифорния/7/2009(H1N1)pdm09	А/Сингапур/GP1908/2015,IVR-180 подобный А/Мичиган/45/2015/(H1N1)pdm09	А/Мичиган/45/2015/NYMC X-275, подобный А/Мичиган/45/2015(H1N1)pdm09
H3N2	А/Гонконг/4801/2014/NYMC X,263В, производный от А/Гонконг/4801/2014(H3N2)	А/Гонконг/4801/2014/NYMC X-263В подобный А/ Гонконг/4801/2014(H3N2)	А/Сингапур/INFIMH-16-0019/2016, IVR-186 подобный А/Сингапур/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)
В	В/Брисбен/60/2008	В/Брисбен/60/2008-подобный	В/Мэрилэнд/15/2016/NYMC ВХ69-А подобный В/Колорадо/06/2017

Методика проведения вакцинации

Вакцинация инактивированной трехвалентной сплит-вакциной против гриппа «Ваксигрип» выполнялась согласно инструкции по применению вакцины. Вакцинацию проводили в течение трех эпидемических сезонов с октября по ноябрь

2016, 2017 и 2018 гг. Вакцину «Ваксигрип» вводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно, на фоне терапии основного заболевания. При наличии отягощенного аллергологического анамнеза в течение 2 дней до и 2 дней после вакцинации пациент получал антигистаминные препараты.

Оценка безопасности вакцинации

На каждом запланированном визите выполняли клинический анализ крови, определение высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора (АНФ) крови. Данные анализы выполнялись в клинко-диагностической лаборатории (зав. лаб. к. б. н. Кашникова Л.Н.) и лаборатории иммунодиагностики (зав. лаб. к. б. н. Черкасова М.В.) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Поствакцинальные реакции оценивались следующим образом: а) местные – наличие отёка, покраснения, болезненности в области введения вакцины; б) системные – наличие гипертермии, озноба, головной боли, миалгии и других симптомов, возникших после вакцинации и не относящихся к локальным; в) отсутствие поствакцинальных реакций.

Оценку активности заболевания выполняли по индексам DAS28 для пациентов с РА, и BASDAI – для пациентов с АС (Приложения Б, В). Обе шкалы рекомендованы международными сообществами для оценки активности соответствующих заболеваний.

Оценка иммуногенности вакцинации

С целью оценки иммуногенности вакцин использованы иммуноферментные тест-системы для выявления АТ класса G к вирусу гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2), В производства ООО «ППДП» г. Санкт-Петербург. Исследование выполняли в лаборатории иммунодиагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (зав. лаб. к. б. н. Черкасова М.В.). Согласно инструкции к наборам, достоверным считали прирост оптической плотности (ОП) в парных сыворотках на 0,3 ед. Таким образом, в нашей работе пациенты с приростом ОП в парных сыворотках на $\geq 0,3$ ед. считались «ответчиками» на вакцину, при приросте $< 0,3$ ед – «неответчиками».

В качестве показателя иммуногенности оценивали уровень сероконверсии, то есть процент лиц с достоверным нарастанием титра поствакцинальных АТ.

Оценка эффективности вакцинации

Клиническую эффективность вакцинации оценивали путем наблюдения за пациентами на протяжении всего эпидемического сезона. Основным показателем эффективности было отсутствие гриппа или гриппоподобного заболевания на протяжении периода исследования, также регистрировались все эпизоды острых респираторных инфекций.

В нашем исследовании мы пользовались следующими формулировками:

Грипп – острая высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемая вирусами гриппа типа А, В и С (семейство *Orthomyxoviridae*, род *Influenzavirus*).

Гриппоподобное заболевание – острое респираторное заболевание, возникшее в течение предшествующих 7 дней и характеризующееся следующими проявлениями:

- температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (по результатам измерения);
- кашель [3].

Вакцинацию расценивали как клинически эффективную при отсутствии эпизодов гриппа и гриппоподобного заболевания на протяжении всего срока наблюдения.

2.3.3. Длительная иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с ревматоидным артритом

Оценка клинической эффективности вакцинации

Во время визитов проводили общепринятые клинические и лабораторные исследования. Критерием клинической эффективности вакцинации являлось отсутствие пневмококковых пневмоний на протяжении периода наблюдения. Учитывая крайне редкое в рутинной клинической практике бактериологическое обследование

при подозрении на инфекции нижних дыхательных путей, мы опирались на типичные клинико-инструментальные проявления пневмококковой пневмонии.

Оценка иммуногенности вакцинации

Иммуногенность вакцины оценивали при помощи наборов ИФА VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit производства The Binding Site Group Ltd, Birmingham, UK. Исследование выполняли в лаборатории иммунодиагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Концентрации АТ выражались в средне-геометрических титрах, при этом достоверным считался прирост в 2 и более раза [5; 118]. Прирост АТ на визитах после вакцинации по отношению к визиту до вакцинации отражали в виде коэффициента постиммунизационного ответа (КПО).

2.5. Методы статистического анализа

Полученная по всем трём фрагментам работы информация, внесённая в соответствующие базы данных, обрабатывалась при помощи программы STATISTICA 8.0 компании StatSoft. Из методов описательной статистики использовались определение средних величин и стандартного отклонения, медианы и перцентилей. Сравнение групп выполнялось с использованием t критерия Стьюдента, и, в случае выборки, не подчиняющейся закону нормального распределения, использовались непараметрические методы – критерий Уилкоксона в случае зависимых выборок, и Манна – Уитни – в случае независимых.

С целью сравнения групп, в которых значились качественные номинальные признаки, использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Различия расценивали как значимые при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией

Анализ изучаемой когорты больных РА, СКВ и СД позволил выявить следующее (Таблица 5).

Таблица 5 – Влияние РЗ на тяжесть и частоту инфекций (по результатам опроса пациентов)

Нозология	РА, n = 122	СКВ, n = 62	ССД, n = 61
Ухудшение течения РЗ на фоне инфекции, n (%)	49 (40,2)	23 (31,5)	22 (35,5)
Учащение/появление новых инфекций на фоне РЗ, n (%)	40 (32,8)	20 (31,8)	15 (24,2)
Изменение схемы терапии РЗ в связи с инфекцией, n (%)			
– временная отмена с последующим снижением дозы или заменой на другой препарат	8 (6,6)	6 (9,5)	3 (4,8)
–временная отмена с возобновлением прежней схемы	55 (45) ^a	17 (27)	14 (22)
<i>Примечание: ^a – p = 0,025</i>			

Ухудшение течения РЗ на фоне инфекции отметили более трети пациентов. Обусловленная инфекцией временная отмена терапии РЗ с последующим ее возобновлением по прежней схеме имела место среди больных РА значительно чаще, по сравнению с другими рассматриваемыми нозологиями ($p = 0,025$). Частота отмены терапии РЗ в связи с инфекцией с последующей корректировкой лечебной схемы (уменьшение дозы антиревматического средства или замена на другой препарат) колебалась в среднем от 5 до 10% в зависимости от РЗ. Существенная часть пациентов отметила учащение или появление новых инфекций на фоне РЗ. Спектр инфекций у исследуемых пациентов с РЗ представлен на Рисунке 1.

Превалирующими были ИВДП. Второй по распространенности среди всех пациентов с РЗ была инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. Третье место занимали грипп и ГПЗ. Распределение инфекций в зависимости от ревматической нозологии представлено в Таблице 6.

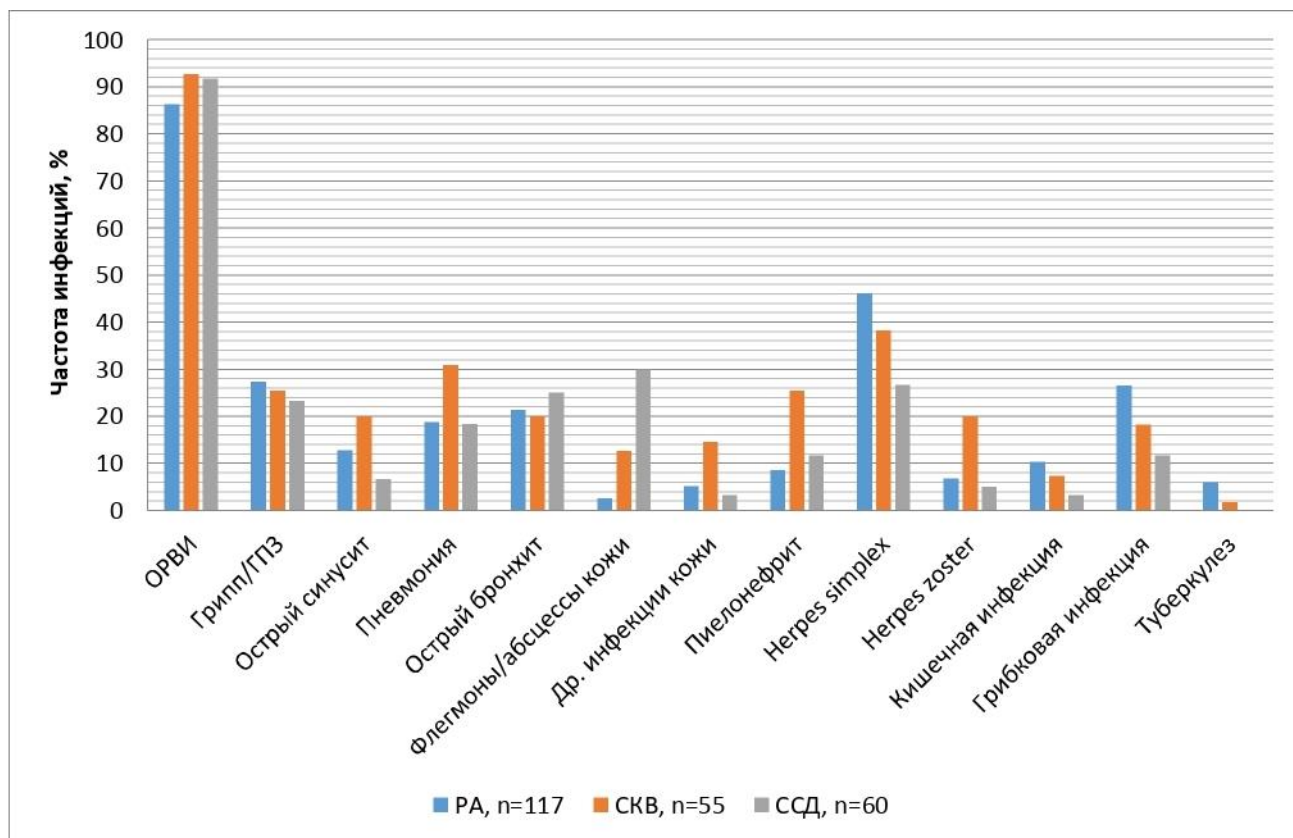


Рисунок 1 – Спектр инфекций у пациентов с РЗ

Таблица 6 – Частота инфекций у больных РЗ, абс. (%)

Инфекции	РА, n = 117	СКВ, n = 55	ССД, n = 60	Всего, n = 232
ИВДП	101 (86,3)	51 (92,7)	55 (91,7)	207 (89,2)
Грипп/ГПЗ	32 (27,4)	14 (25,5)	14 (23,3)	60 (25,9)
Острый синусит	15 (12,8)	11 (20,0)	4 (6,7)	30 (12,9)
Пневмония	22 (18,8)	17 (30,9)	11 (18,3)	50 (21,6)
Острый бронхит	25 (21,4)	11 (20,0)	15 (25,0)	51 (22,0)
Флегмоны/абсцессы кожи	3 (2,6)	7 (12,7)	18 (30,0)	28 (12,1)
Др. инфекции кожи	6 (5,1)	8 (14,5)	2 (3,3)	16 (6,9)
Пиелонефрит	10 (8,5)	14 (25,5)	7 (11,7)	31 (13,4)
Herpes simplex	54 (46,2)	21 (38,2)	16 (26,7)	91 (39,2)
Herpes zoster	8 (6,8)	11 (20,0)	3 (5,0)	22 (9,5)
Кишечная инфекция	12 (10,3)	4 (7,3)	2 (3,3)	18 (7,8)
Грибковая инфекция	31 (26,5)	10 (18,2)	7 (11,7)	48 (20,7)
Туберкулез	7 (6,0)	1 (1,8)	0,0	18 (3,4)

Как следует из Таблицы 6, частота инфекций у пациентов с разными РЗ несколько различалась. Так, пиелонефрит и пневмонии чаще встречались у пациентов с СКВ, чем с РА или ССД, однако различия не были значимыми. Флегмоны и абсцессы значимо чаще встречались у пациентов с ССД ($p < 0,05$). Опоясывающий герпес значимо чаще наблюдался у пациентов с СКВ, чем с ССД ($p = 0,014$), или РА ($p = 0,009$).

Частота СИ, т. е. требовавших госпитализации пациента, на протяжении РЗ в изучаемой когорте составила 38,1% среди больных СКВ, 26,2% – ССД, 23,7% – РА. Наиболее частой СИ была пневмония, которая встречалась у пациентов с РА в 62,9% случаев СИ, у пациентов с ССД – 62,5%, у пациентов с СКВ – 61,9%.

3.1.1. Группа пациентов с ревматоидным артритом

Среди больных РА обострение заболевания на фоне инфекции чаще наблюдалось у женщин по сравнению с мужчинами (50,5% и 15,38% соответственно, $p = 0,017$). Риск обострения РА на фоне значимо нарастал в течение первых 6 лет заболевания (ОР 5,6, 95%-й ДИ 1,4–21,8, $p = 0,001$).

Развитие РА вело к значимому нарастанию частоты грибковых инфекций, по сравнению в таковой до заболевания (ОР 1,82, 95%-й ДИ 1,07–3,1, $p = 0,023$) (Рис. 2), при этом связи с возрастом пациента и другими факторами не выявлено.

Отмечено значимое нарастание риска пневмоний у больных РА с сопутствующим сахарным диабетом (ОР 4,9, 95%-й ДИ 2,3–10,43, $p = 0,002$) и хронической сердечной недостаточностью (ОР 5,8, 95%-й ДИ 2,7–12,2, $p < 0,0001$).

Стадия, позитивность по РФ или АЦЦП, функциональный класс заболевания не оказывали значимого влияния на развитие инфекций. К сожалению, ретроспективный характер исследования не позволил проанализировать влияние активности РА на частоту и тяжесть инфекций.

Применение ГК в анамнезе у больных РА повышало риск развития СИ (ОР 2,68, 95%-й ДИ 1,3–5,6, $p = 0,005$).

Среди больных, получавших ГИБП, эпизоды острого/обострения хронического бронхита встречались значимо чаще, чем без ГИБП – 43,5% и 16%, соответ-

ственно, ($p = 0,004$). На фоне терапии ГИБП было отмечено 3 (11% всех случаев СИ) случая инфекций, расцененных как СИ – пневмония (два эпизода), острый бронхит (один эпизод). Значимой ассоциации нарастания частоты СИ на фоне применения ГИБП не получено ($p = 0,56$).

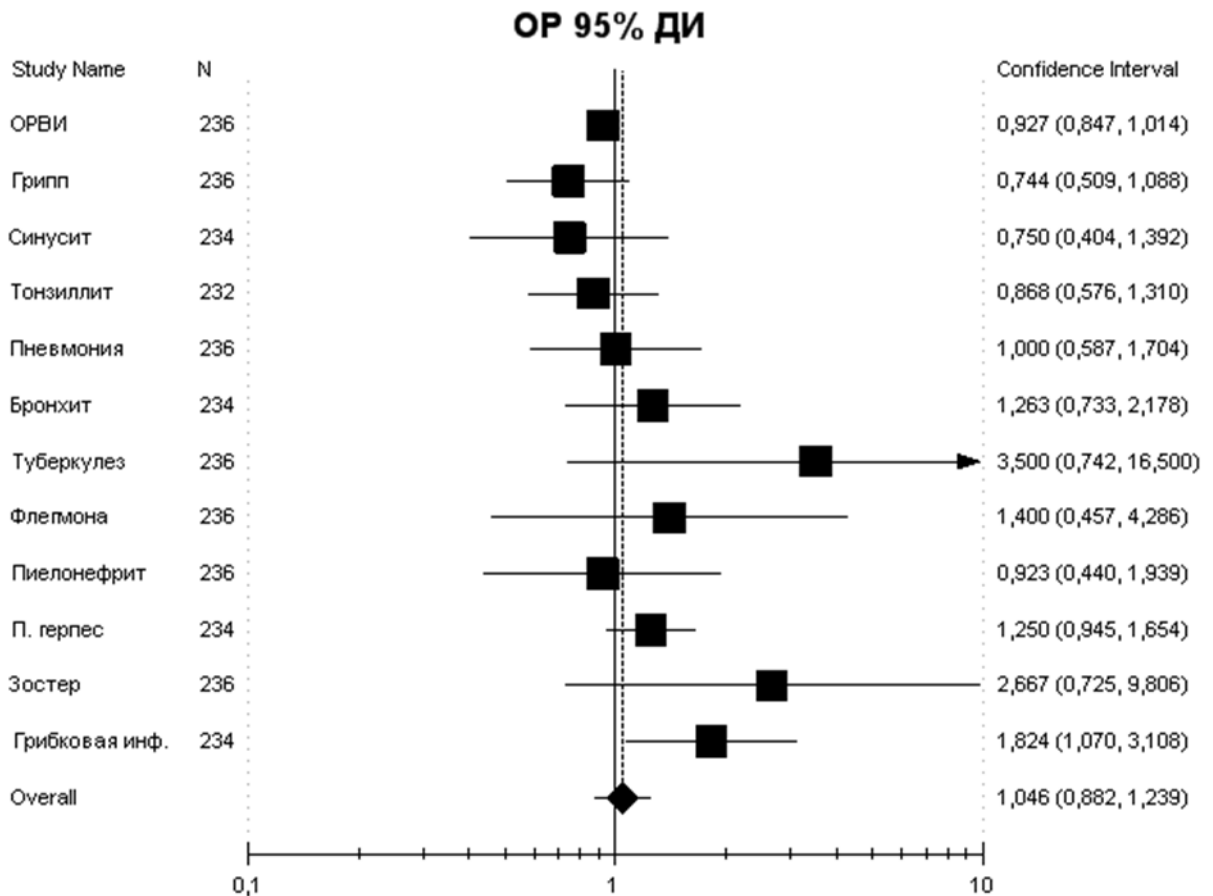


Рисунок 2 – Изменение частоты инфекций у пациентов с РА после дебюта заболевания

Риск пневмоний у пациентов с СКВ значимо нарастал в связи с развитием основного заболевания ($OR = 17$, 95%-й ДИ 2,34–123,4, $p < 0,001$) (Рисунок 3). При остром по дебюту течении СКВ пневмонии встречались значимо чаще, чем среди пациентов с подострым и хроническим течением ($OR = 4,41$, 95%-й ДИ 1,12–17,35, $p = 0,009$). Аналогичная значимая взаимосвязь для гриппа и ГПЗ получена при проведении корреляционного анализа по Спирмену ($r = 0,31$, $p = 0,031$).

Кроме того, наличие СКВ ассоциировалось с повышенным риском заболеваемости герпес-вирусной инфекцией ($OR = 11,0$, 95%-й ДИ 1,46–82,3, $p = 0,004$),

а также инфекциями кожи и мягких тканей в виде флегмон и абсцессов ($p = 0,012$) (Рисунок 3).

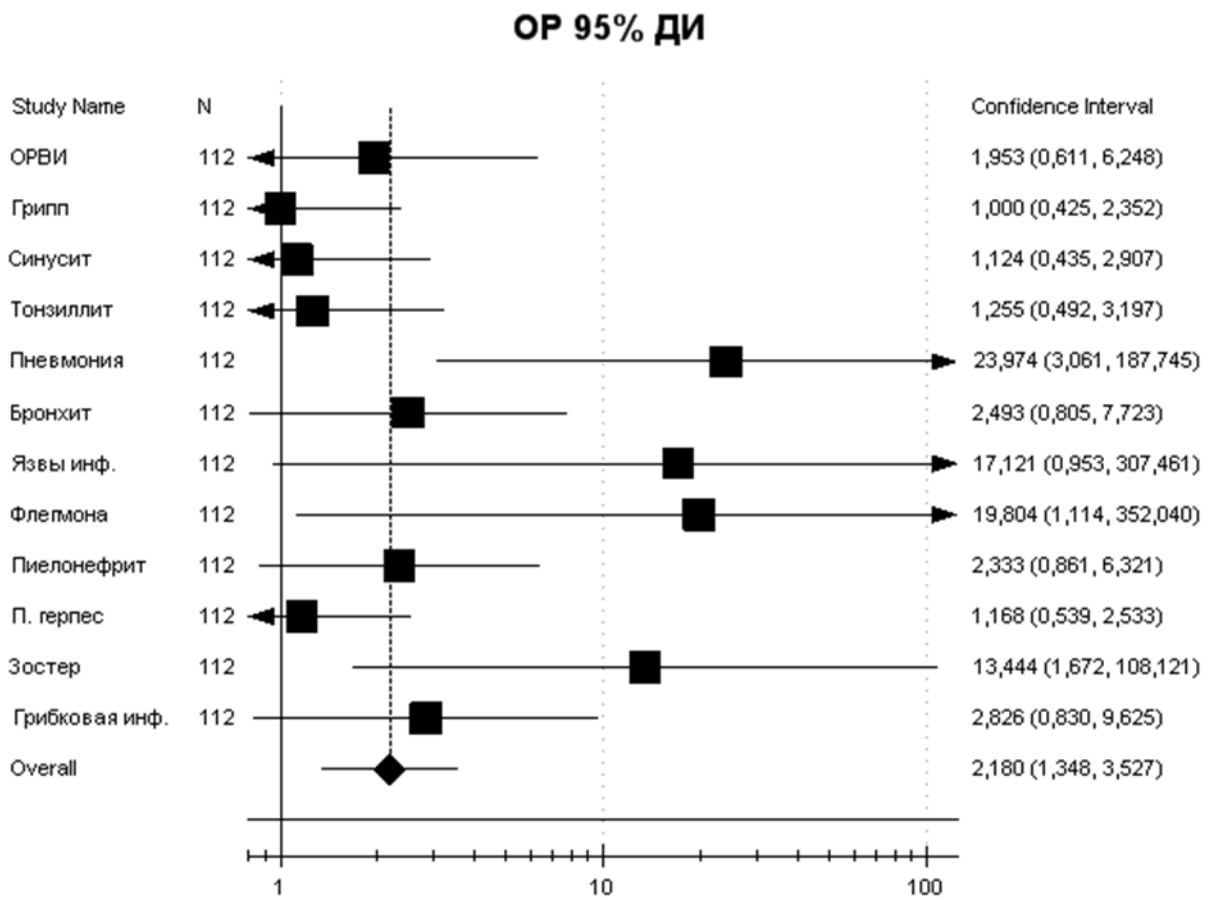


Рисунок 3 – Изменение частоты инфекций у пациентов с СКВ после дебюта заболевания

Отмечено значимое повышение вероятности инфицирования кожных покровов при наличии антифосфолипидного синдрома (АФС) ($OR = 11,25$, ДИ 3,5–49,9, $p = 0,001$).

Значимой ассоциации частоты инфекций с возрастом больных СКВ и другими факторами риска не наблюдали.

Анализ влияния терапии СКВ показал, что суммарная доза ЦФ имела значимую ассоциацию с частотой развития острого бронхита ($r = 0,415$, $p = 0,043$) и инфекциями, обусловленными вирусом простого герпеса ($r = 0,57$, $p = 0,003$).

У 12 больных, получавших терапию РТМ, отмечено 3 случая опоясывающего герпеса, развившегося в срок до 6 месяцев от момента инфузии, а также один

случай герпетической пневмонии, возникшей после введения препарата во время госпитализации.

Для больных ССД также был выявлен ряд закономерностей. Так, нарастание частоты инфицирования кожных покровов отмечалось после дебюта заболевания (OR = 19, 95%-й ДИ 2,6–137,5, $p < 0,001$) (Рисунок 4).

Частота ИВДП значительно увеличивалась при наличии фонового ИПЛ (33,3 и 15,6% соответственно, $p = 0,039$).

Выявлены значимая ассоциация HZ-инфекции с диффузной формой заболевания ($p = 0,039$) и значимая взаимосвязь суммарной дозы ЦФ, составляющей ≥ 20 г, с развитием инфицированных язв ($p = 0,006$) и цистита ($p = 0,025$).

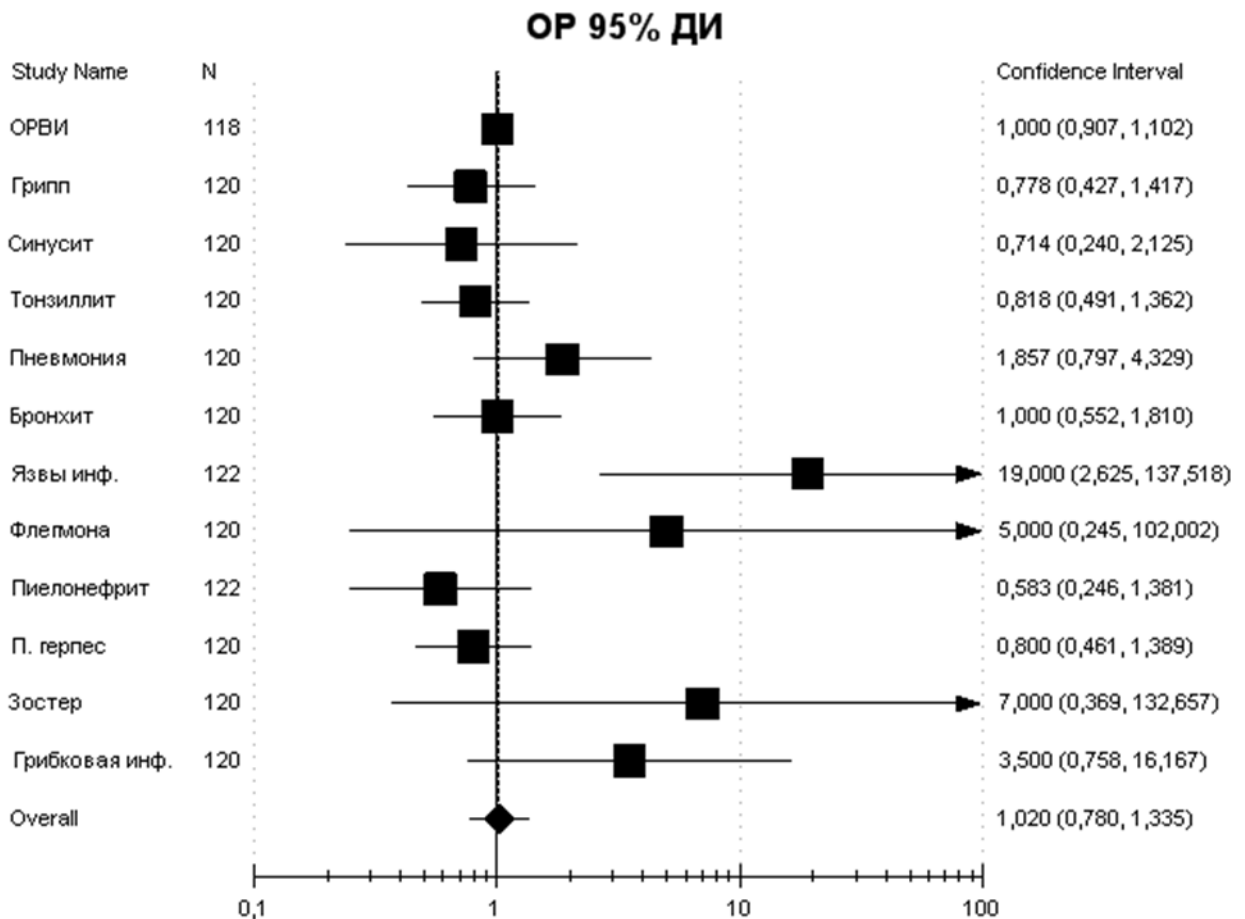


Рисунок 4 – Изменение частоты инфекций у пациентов с ССД после дебюта заболевания

3.2. Безопасность, эффективность и иммуногенность трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом

3.2.1. Клиническая эффективность вакцины

За всё время наблюдения (три эпидемических сезона, срок наблюдения – 6 месяцев ежегодно от момента вакцинации) не зарегистрировано ни одного случая гриппа или гриппоподобного заболевания. У одной пациентки с РА, работающей учителем и длительно получавшей МТ, до вакцинации ежегодно отмечались эпизоды ГПЗ. В год вакцинации в феврале она перенесла эпизод повышения температуры тела до 38,7 °С и недомогания, данные симптомы разрешились самостоятельно в течение суток. Это состояние не удовлетворяло критериям ГПЗ. В конце периода наблюдения каждый пациент был опрошен на предмет сравнения прошедшего эпидемического сезона с предыдущим, до вакцинации. Ни один пациент не отметил нарастания частоты эпизодов ИВДП, при этом 35% пациентов отметили снижение частоты и/или тяжести ИВДП по сравнению с предыдущим сезоном. Таким образом, при оценке эффективности больными можно сделать вывод о положительном влиянии вакцинации против гриппа на частоту и тяжесть прочих ИВДП.

3.2.2. Иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями в сравнении с группой контроля

В группе РА «ответчиками» на вакцину по штамму вируса гриппа H1N1 были 34 человека (68%), по штамму вируса гриппа H3N2 – 28 человек (57%), по штамму вируса гриппа В – 22 (46%) человека. Процент ответчиков на штамм вируса гриппа В у пациентов с РА был значимо ниже, чем процент ответчиков на штамм вируса гриппа H1N1 ($p < 0,05$).

В группе пациентов с АС «ответчиками» на вакцину по штамму H1N1 были 22 человека (78,5%), H3N2 – 14 (58,3%), гриппа В – 16 (59,2%). Достоверных отличий в ответе на разные штаммы вируса гриппа выявлено не было.

В КГ эти значения составляли 33 (75%), 21 (46,6%) и 30 (66,7%) человек, соответственно.

Средние значения содержания АТ у пациентов с РЗ и в контроле, а также динамика прироста АТ после вакцинации представлены в таблицах 7 и 8.

Иммуногенность вакцины по штаммам вируса гриппа H3N2 и H1N1 в КГ и группах пациентов с РА и АС значимо не различалась. Ответ на штамм В был ниже, чем у пациентов с РА в сравнении с КГ к Визиту 2 ($p = 0,041$).

В дальнейшем иммунный ответ в КГ, группах РА и АС оценивали по штамму вируса гриппа H1N1. Данный штамм выбран по причине наибольшей распространенности вируса гриппа типа А в популяции. Все три штамма вируса гриппа H1N1, которые входили в состав трехвалентных вакцин, используемых нами в настоящей работе, были производными от пандемического штамма вируса гриппа А 2009 года. Данный штамм наиболее часто встречается при тяжелом течении гриппа [67; 77].

Пиковые концентрации АТ к ГА вируса гриппа H1N1 и В определялись спустя месяц после вакцинации. На протяжении 6 месяцев сохранялись высокие концентрации уровня поствакцинальных АТ. В таблицах 7 и 8 приведены как концентрации АТ в динамике, так и прирост титров ОП на разных визитах по сравнению с Визитом I (до вакцинации).

Таблица 7 – Концентрации АТ (ед. ОП) у больных РЗ и лиц из КГ на протяжении периода наблюдения, $M \pm \sigma$

<i>Группы</i>	<i>Визит I (исходный)</i>	<i>Визит II</i>	<i>Визит III</i>	<i>Визит IV</i>
Пациенты с РЗ, грипп H1N1	0,81±0,40 ^a	1,25±0,46 ^b	1,25±0,48	0,99±0,40
Пациенты с РЗ, грипп H3N2	0,73±0,39	1,11±0,49	0,98±0,46	0,96±0,43
Пациенты с РЗ, грипп В	0,87±0,35	1,13±0,36	1,22±0,38	0,84±0,31 ^b
КГ, грипп H1N1	0,60±0,33 ^a	1,16±0,28 ^b	1,11±0,20	0,96±0,28
КГ, грипп H3N2	0,82±0,43	1,00±0,36	0,91±0,35	0,79±0,37
КГ, грипп В	0,85±0,28	1,26±0,14	1,17±0,15	1,03±0,24 ^b
<i>Примечание:</i> ^{a, б, в} — $p < 0,05$ (парное сравнение значений)				

Исходно в группе пациентов с РЗ наблюдались значимо большие значения АТ к вирусу гриппа H1N1, чем в КГ ($p < 0,05$), эти различия сохранялись и на Ви-

зите 2 ($p = 0,002$). У пациентов с РЗ пик концентраций АТ к штамму вируса гриппа В приходится на визит 3 (3 месяца после вакцинации). Несколько большее снижение уровня АТ к гриппу В наблюдалось в группе РЗ в сравнении с КГ на Визите 4 ($p < 0,05$).

Таблица 8 – Прирост концентраций АТ у больных РЗ и КГ через 1 и 3 месяца после вакцинации, Ме [25-й; 75-й перцентили], ед. ОП

<i>Группы</i>	<i>Визит II</i>	<i>Визит III</i>
Пациенты с РЗ, грипп Н1N1	0,45 [0,19; 0,89]	0,44 [0,18; 0,73]
Пациенты с РЗ, грипп Н3N2	0,28 [0,05; 0,66] ^a	-1,05 [-1,72; 0,07]
Пациенты с РЗ, грипп В	0,24 [0,08; 0,40] ^б	0,27 [0,09; 0,43]
КГ, грипп Н1N1	0,62 [0,28; 0,79]	0,44 [0,31; 0,71]
КГ, грипп Н3N2	0,14 [0,05; 0,26] ^a	0,09 [-0,01; 0,29]
КГ, грипп В	0,43 [0,23; 0,55] ^б	0,27 [0,15; 0,44]
<i>Примечание:</i> ^{a, б} – $p < 0,05$ (парное сравнение значений)		

Прирост концентрации АТ по штамму вируса гриппа Н3N2 был значимо ниже в КГ, чем среди пациентов с РЗ ($p < 0,05$). К третьему визиту иммунный ответ был снижен как в КГ, так и у больных. На втором визите иммуногенность в КГ по штамму гриппа В была значимо выше, чем у пациентов с РЗ, ($p < 0,01$), однако к Визиту 3 различия нивелировались.

3.2.3. Иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом

Среди пациентов с РА как активность заболевания на момент вакцинации, так и проводимая терапия значимо не влияли на уровень поствакцинального ответа.

По штамму вируса гриппа Н1N1 вакцина расценена как иммуногенная у 34 (68%) пациентов с РА, неиммуногенная – у 16 пациентов (32%). По штамму вируса гриппа Н3N2 иммуногенность вакцины была достаточной в 57% случаев (29 пациентов из 50), вируса гриппа В – в 46% случаев (22 пациента из 48).

Таблица 9 – Характеристика групп пациентов с РА в зависимости от поствакцинального ответа к ГА вируса гриппа Н1N1 на II визите

Параметры	«Ответчики» к визиту II (n = 34)	«Неответчики» к визиту II (n = 16)	p=
Пол:			
Женщины, n (%)	30 (88,2%)	16 (100%)	p > 0,05
Мужчины, n (%)	4 (11,8%)	0 (0%)	
Возраст, лет, M ± σ	53,17± 13,63	57,31± 13,70	p > 0,05
Возрастные категории, n:			
– до 45 лет	10	3	
– 45–65 лет	17	8	
– старше 65 лет	7	5	
Длительность РА, мес. , Me	61 [28;131]	115 [51,5;216]	p > 0,05
Категории длительности РА, n:			
– до 3 лет	14 (41%)	1 (6,25%)	p = 0,012
– более 3 лет	20 (59%)	15 (93,75%)	
DAS 28 на визите I, M ± σ	4,03± 1,53	3,45± 1,31	p > 0,05
Категории активности РА по DAS28, n:			
– ремиссия	5	4	p > 0,05
– низкая	6	3	
– умеренная	13	7	
– высокая	9	2	
Терапия на визите I, n:			
– МТ	22	5	p > 0,05
– ЛЕФ	4	2	
– иФНО-α+МТ	6	3	
– АБА	0	4	
– другое	2	2	
ГК-терапия на визите I n(%)	12 (35,2%)	6 (37,5%)	p > 0,05
Доза ГК (ПЗ эквивалент) на визите I, мг/сут., M ± σ	4,13±2,21	3,83±2,23	p > 0,05

Отмечается несколько более выраженное снижение уровня АТ к гриппу Н1N1 к 6 месяцу наблюдения в группах МТ и МТ+ иФНО-α, в сравнении с ЛЕФ, однако эти значения статистически не значимы.

Длительность РА более 3 лет ассоциировалась с низким поствакцинальным ответом на штаммы вируса гриппа Н1N1 ($r = -0,28$, $p < 0,05$). Корреляции с возрастом, активностью заболевания на момент вакцинации не получены. Несмотря на то, что в группе ответчиков преобладали пациенты со средней и высокой активностью РА, различия были незначимыми.

В нашем исследовании четверо пациентов получали терапию АБА. Из них двое находились на монотерапии АБА, двое получали препарат в комбинации с МТ в дозе 20 мг/нед. подкожно. Во всех четырех случаях пациенты являлись не-

ответчиками на вакцину по штаммам вируса гриппа H1N1. Двое из них были ответчиками на вакцину по штамму H3N2, один – по штамму вируса гриппа В. Учитывая небольшое количество пациентов в данной группе, а также позитивный иммунный ответ на другие штаммы вируса гриппа, сделать вывод о значимом влиянии АБА на поствакцинальный иммунный ответ не представляется возможным.

Две пациентки в наблюдаемой когорте получили терапию РТМ: одна – через 6 месяцев после вакцинации, после перерыва длительностью более года с момента предыдущего введения препарата, другая – через два месяца после вакцинации получила очередное введение препарата. В обоих случаях отсутствовал поствакцинальный иммунный ответ на все три вакцинных штамма вируса гриппа. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, указывающих на выраженную ингибицию поствакцинального ответа у пациентов, получающих терапию РТМ [49; 57].

В Таблице 10 представлены данные иммунного ответа на вакцину у пациентов, получавших различную терапию: ЛЕФ (n = 7), МТ (n = 28), иФНО- α + МТ (n = 10).

Таблица 10 – Уровни АТ у пациентов с РА, получавших различную терапию на протяжении периода наблюдения, $M \pm \sigma$, ед. ОП

Группы		Визит I (исходный)	Визит II	Визит III	Визит IV
Грипп H1N1	МТ	0,74 \pm 0,35	1,26 \pm 0,40	1,30 \pm 0,42	1,03 \pm 0,6
	ЛЕФ	0,60 \pm 0,30	1,16 \pm 0,79	1,32 \pm 0,67	1,20 \pm 0,66
	иФНО- α +МТ	0,83 \pm 0,50	1,20 \pm 0,61	1,01 \pm 0,60	0,74 \pm 0,50
Грипп H3N2	МТ	0,68 \pm 0,34	0,88 \pm 0,45	0,90 \pm 0,41	0,83 \pm 0,39
	ЛЕФ	0,55 \pm 0,17	0,80 \pm 0,48	1,02 \pm 0,39	0,86 \pm 0,30
	иФНО- α +МТ	0,73 \pm 0,51	1,18 \pm 0,46	0,98 \pm 0,45	0,99 \pm 0,42
Грипп В	МТ	0,84 \pm 0,37	1,10 \pm 0,34	1,16 \pm 0,33	0,84 \pm 0,30 ^a
	ЛЕФ	0,82 \pm 0,32	1,20 \pm 0,39	1,22 \pm 0,33	0,86 \pm 0,24
	иФНО- α +МТ	0,92 \pm 0,39	1,01 \pm 0,39	1,24 \pm 0,48	0,62 \pm 0,19 ^a
<i>Примечание:</i> ^a – p < 0,05 (парное сравнение значений)					

«Ответчиками» на штаммы вируса гриппа H1N1, H3N2, В были 4 (66,6%)/ 3 (50%)/ 3 (50%) пациентов, получавших ЛЕФ, 22 (81,4%) / 15 (57,6%) / 13 (50%)

пациентов, получавших МТ, и 5 (55,5%) / 5 (55,5%) / 4 (44,5%) пациентов, получавших иФНО- α +МТ. Различия не были статистически значимыми.

Значения концентрации АТ к штаммам вируса гриппа Н1N1, Н3N2 и В у больных РА значимо не отличались на протяжении всего периода наблюдения. Титр протективных АТ к штамму вируса гриппа В к концу наблюдения был значимо ниже в группе пациентов, получавших иФНО- α +МТ, чем в группе, получавшей МТ ($p < 0,05$).

Таблица 11 – Изменения прироста концентрации АТ у пациентов с РА, получавших различную терапию на протяжении периода наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили], ед. ОП

<i>Группы</i>		<i>Визит II</i>	<i>Визит III</i>
Грипп Н1N1	МТ	0,45 [0,35; 0,71]	0,43 [0,37; 0,72]
	ЛЕФ	0,53 [0,18; 0,95]	0,65 [0,40; 0,92]
	иФНО- α +МТ	0,32 [0,22; 0,63]	0,20 [0,01; 0,55]
Грипп Н3N2	МТ	0,22 [0,02; 0,59]	-1,65 [-1,89; -1,25]
	ЛЕФ	0,18 [0,05; 0,66]	-1,81 [-1,84; -1,38]
	иФНО- α +МТ	0,53 [0,08; 0,72]	-1,53 [-2,18; -0,70]
Грипп В	МТ	0,24 [0,07; 0,37]	0,17 [0,09; 0,33]
	ЛЕФ	0,28 [0,26; 0,51]	0,36 [0,27; 0,48]
	иФНО- α +МТ	0,20 [0,11; 0,38]	0,16 [0,07; 0,43]

Как следует из Таблицы 11, значимых различий в приросте концентрации АТ после вакцинации в группах пациентов с РА, получавших различную терапию, выявлено не было. Отмечается выраженное снижение уровня АТ к штамму Н3N2 на визите III во всех группах пациентов, однако эти различия статистически не значимы.

Снижение прироста концентрации АТ у пациентов на МТ не прослеживалось как при сравнении групп с различной терапией, так и при дозозависимой оценке терапии МТ. В Таблице 12 приведены характеристики иммунного ответа в группах пациентов, получавших различные дозы МТ: 10–15 мг/нед ($n = 10$) и 20–25 мг/нед. ($n = 18$).

Таблица 12 – Уровни АТ у больных РА, находящихся на терапии МТ на протяжении периода наблюдения, $M \pm \sigma$, ед. ОП

<i>Группы</i>	<i>Визит I (исходный)</i>	<i>Визит II</i>	<i>Визит III</i>	<i>Визит IV</i>
---------------	---------------------------	-----------------	------------------	-----------------

Грипп H1N1	Мт 10–15 мг/нед.	0,76±0,41	1,04±0,48	1,20±0,59	0,87±0,44
	Мт 20–25 мг/нед.	0,73±0,33	1,35±0,34	1,33±0,39	1,12±0,29
Грипп H3N2	Мт 10–15 мг/нед.	1,05±0,33 ^a	1,16±0,36	1,09±0,42	0,99±0,39
	Мт 20–25 мг/нед.	0,54±0,23 ^a	0,80±0,45	0,85±0,41	0,76±0,38
Грипп В	Мт 10–15 мг/нед.	0,76±0,38	1,06±0,39	1,24±0,45 ^b	0,88±0,28
	Мт 20–25 мг/нед.	0,88±0,37	1,11±0,33	1,13±0,30 ^b	0,82±0,32
<i>Примечание:</i> ^{a, б, в} — $p < 0,05$ (парное сравнение значений)					

Исходные значения титров АТ к штамму H3N2 у пациентов, получавших более высокие дозы МТ, были значимо ниже, чем в группе с более низкими дозами МТ ($p < 0,01$). Однако данные различия нивелируются после вакцинации. Значимо выше концентрация АТ к вирусу гриппа В была на визите 3 среди пациентов, получавших большие дозы МТ ($p < 0,05$), однако на других визитах подобной тенденции не отмечено.

Таблица 13 – Изменение прироста концентрации АТ у больных РА, находящихся на терапии Мт на протяжении периода наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили], ед. ОП.

<i>Группы</i>		<i>Визит II</i>	<i>Визит III</i>
Грипп H1N1	Мт 10–15 мг/нед.	0,45 [0,42; 0,58]	0,23 [0,04; 0,43]
	Мт 20–25 мг/нед.	0,43 [0,35; 0,78]	0,49 [0,40; 0,90]
Грипп H3N2	Мт 10–15 мг/нед.	0,20 [0,07; 0,42]	-2,05 [-2,67; -1,58]
	Мт 20–25 мг/нед.	0,32 [0,01; 0,60]	-1,56 [-1,78; -0,93]
Грипп В	Мт 10–15 мг/нед.	0,31 [0,03; 0,67]	0,08 [-0,49; 0,33]
	Мт 20–25 мг/нед.	0,15 [0,10; 0,29]	0,19 [0,11; 0,30]

Не получено значимой динамики как прироста концентраций АТ у пациентов с РА, получающих различные дозы МТ.

Была проанализирована концентрация поствакцинальных АТ и её прирост в группах пациентов с различной активностью РА, определяемой по индексу DAS28 на момент вакцинации. Результаты представлены в Таблице 14.

Значимых различий в динамике прироста АТ к штамму H1N1, H3N2 у пациентов с разной активностью РА не выявлено. Через 6 месяцев после вакцинации уровень АТ к штамму вируса гриппа В был выше среди пациентов с низкой активностью в сравнении с группой ремиссии и со средней активностью ($p < 0,05$), однако для других штаммов вируса гриппа такой закономерности нет.

Таблица 14 – Динамика концентрации АТ (в ед. ОП) у больных с РА с различной степенью активности заболевания на визите I, $M \pm \sigma$.

<i>Штамм гриппа / Активность РА</i>		<i>Визит I (исходный)</i>	<i>Визит II</i>	<i>Визит III</i>	<i>Визит IV</i>
Грипп H1N1	Ремиссия	0,76±0,58	1,46±0,59	1,32±0,71	1,00±0,64
	Низкая	0,83±0,54	1,34±0,44	1,20±0,48	1,07±0,22
	Средняя	0,70±0,38	1,23±0,55	1,15±0,58	0,92±0,39
	Высокая	0,88±0,28	1,35±0,41	1,35±0,35	1,22±0,30
Грипп H3N3	Ремиссия	0,57±0,38	1,18±0,39	1,04±0,48	0,96±0,39
	Низкая	0,79±0,34	1,22±0,36	0,99±0,28	0,99±0,29
	Средняя	0,58±0,37	0,97±0,53	0,75±0,38	0,86±0,43
	Высокая	0,73±0,36	0,79±0,47	0,97±0,45	0,63±0,33
Грипп В	Ремиссия	1,00±0,44	1,21±0,39	1,31±0,43	0,69±0,24
	Низкая	0,94±0,36	1,14±0,36	1,20±0,24	1,02±0,29
	Средняя	0,72±0,25	0,99±0,31	1,10±0,40	0,72±0,26
	Высокая	0,92±0,45	1,22±0,41	1,23±0,37	0,76±0,30

Таблица 15 – Прирост концентраций АТ у больных с РА с различной степенью активности заболевания на визите I, Me [25-й; 75-й перцентили]

<i>Штамм гриппа / Активность РА</i>		<i>Визит II</i>	<i>Визит III</i>
Грипп H1N1	Ремиссия	0,50 [0,11; 0,78]	1,13 [0,74; 1,35]
	Низкая	0,40 [0,18; 0,56]	0,97 [0,72; 1,27]
	Средняя	0,54 [0,15; 0,89]	0,64 [0,54; 1,12]
	Высокая	0,42 [0,35; 0,45]	1,10 [0,49; 1,16]
Грипп H3N2	Ремиссия	0,53 [0,14; 0,78]	-1,75 [-2,11; -1,06]
	Низкая	0,30 [0,04; 0,49]	-1,77 [-1,86; -1,42]
	Средняя	0,44 [0,07; 0,71]	-1,25 [-1,55; -0,84]
	Высокая	0,19 [-0,05; 0,61]	-1,69 [-2,14; -1,10]
Грипп В	Ремиссия	0,28 [0,04; 0,51]	0,27 [0,04; 0,38]
	Низкая	0,22 [0,10; 0,35]	0,18 [0,10; 0,39]
	Средняя	0,17 [0,05; 0,36]	0,21 [0,05; 0,49]
	Высокая	0,28 [0,10; 0,37]	0,18 [0,11; 0,30]

Как видно из Таблиц 14 и 15, тенденции к изменению значений концентраций АТ и их прироста у больных РА с разной степенью активности не определялись. Следовательно, активность РА на момент вакцинации значимо не влияла на иммуногенность вакцины. Так, для гриппа В уровень АТ был исходно ниже у пациентов с средней активностью РА, однако после вакцинации эти различия нивелировались. Прослеживается некоторая тенденция к большей концентрации АТ к вирусу гриппа у пациентов с более низкой активностью РА на момент вакцинации, однако ее прирост в этих группах не различался.

Среди больных, находившихся в ремиссии, «ответчиками» на вакцину к Визиту 2 по штаммам вируса гриппа H1N1, H3N2 и В были 5 (55%), 6 (75%), 5 (55 %) человек, соответственно. При низкой активности РА на вакцинацию ответили 6 (75%), 6 (75%) и 3 (37,5 %) пациентов. «Ответчиками» со средней активностью РА были 13 (65%), 12 (60%) и 9 (45%) пациентов, соответственно. Для высокой активности эти показатели составляли 9 (81%), 4 (36%) и 5 (50%), соответственно. Из приведенных данных видно, что высокие показатели иммунного ответа на вакцину не коррелировали со степенью активности РА на момент вакцинации. Отмечалась тенденция к снижению иммунного ответа на штамм H3N2 с нарастанием активности РА, однако различия статистически не достоверны.

Таким образом, активность РА и получаемая пациентом на момент вакцинации терапия не влияли на иммуногенность трехвалентной инактивированной вакцины против гриппа.

3.2.4. Иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Среди пациентов с АС, вакцинированных трехвалентной инактивированной сплит-вакциной против гриппа, «ответчиками» на штамм вируса гриппа H1N1 к Визиту 2 были 22 человека из 28 (78,5%), H3N2 – 14 человек из 24 (58,3%), гриппа В – 16 человек из 27 (59,2%).

Анализ групп пациентов с АС в зависимости от получаемой терапии на момент вакцинации представлен в Таблицах 16 и 17.

Среди 13 пациентов, получавших НПВП (в том числе в комбинации с сульфасалазином – 2 случая), «ответчиками» на вакцину по штамму вируса гриппа H1N1 были 11 (84,6%) человек, «неответчиками» – двое (15,4%), $p = 0,0012$. По штамму вируса гриппа H3N3 «ответчиками» были 5 (55,5%) человек, «неответчиками» – 4 (44,5%) человека, по штамму вируса гриппа В – 6 (50%) и 6 (50%) человек, соответственно.

Среди 14 больных, получавших терапию иФНО- α (из них двое – в комбинации с МТ, один – с ССн), «ответчиками» на вакцину по штамму вируса гриппа

H1N1 были 10 (71,4%) пациентов, «неответчиками» – 4 (28,6%), $p = 0,0235$. По штамму вируса гриппа H3N2 «ответчиками» были 5 (50%) человек, «неответчиками» – 5 (50%), по штамму вируса гриппа В – 7 (50%) и 7 (50%) человек, соответственно.

Таблица 16 – Концентрация АТ (ед.ОП) у больных АС, находящихся на различной терапии, на протяжении периода наблюдения, $M \pm \sigma$

Группы		Визит I (исходный)	Визит II	Визит III	Визит IV
Грипп H1N1	НПВП	1,09±0,49 ^a	1,74±0,30 ^b	1,69±0,31 ^B	1,43±0,23
	иФНО-α	0,66±0,38 ^a	1,37±0,48 ^b	1,05±0,37 ^B	1,18±0,40
Грипп H3N2	НПВП	1,00±0,46	1,44±0,34	1,28±0,46	1,28±0,48
	иФНО-α	0,82±0,39	1,20±0,55	1,13±0,65	1,13±0,54
Грипп В	НПВП	0,91±0,26	1,22±0,41	1,41±0,30	0,93±0,37
	иФНО-α	0,90±0,37	1,17±0,33	1,30±0,34	1,03±0,31
<i>Примечание:</i> ^{a, б, B} — $p < 0,05$ (парное сравнение значений)					

Уровни АТ к штамму вируса гриппа H1N1 были значимо выше на исходном визите, а также на визитах 2 и 3 у пациентов, получавших терапию НПВП в сравнении с группой НПВП + иФНО-α ($p < 0,05$).

Таблица 17 – Прирост концентрации АТ у больных с АС, находящихся на различной терапии, на протяжении периода наблюдения, относительно визита I, Me [25-й; 75-й перцентили], ед. ОП

Группы		Визит II	Визит III
Грипп H1N1	НПВП	0,71 [0,45; 0,93]	0,68 [0,39; 0,74]
	иФНО-α	0,70 [0,14; 1,08]	0,50 [0,11; 0,76]
Грипп H3N2	НПВП	0,23 [0,07; 0,51]	0,48 [0,12; 0,75]
	иФНО-α	0,24 [-0,32; 0,42]	0,32 [0,08; 0,54]
Грипп В	НПВП	0,24 [0,10; 0,55]	0,32 [0,28; 0,46]
	иФНО-α	0,29 [0,18; 0,36]	0,28 [0,14; 0,44]

Получаемая пациентом терапия не влияла на значения КПО по всем трём штаммам вируса гриппа. Значимого влияния терапии на количество «ответчиков» на вакцину не получено, и значения прироста ОП значимо не различались.

Анализ групп пациентов с АС в зависимости от активности заболевания на момент вакцинации представлен в Таблицах 18 и 19.

Таблица 18 – Концентрация АТ (ед. ОП) у больных АС с различной степенью активности на момент включения в исследование, $M \pm \sigma$

Группы		Визит I (исходный)	Визит II	Визит III	Визит IV
грипп H1N1	BASDAI < 4	0,81 ± 0,44	1,76 ± 0,28 ^a	1,48 ± 0,45	1,45 ± 0,20
	BASDAI ≥ 4	0,90 ± 0,52	1,40 ± 0,48 ^a	1,29 ± 0,49	1,19 ± 0,39
грипп H3N2	BASDAI < 4	0,83 ± 0,44	1,17 ± 0,47	1,05 ± 0,57	1,11 ± 0,53
	BASDAI ≥ 4	0,94 ± 0,42	1,42 ± 0,46	1,33 ± 0,55	1,27 ± 0,50
грипп В	BASDAI < 4	0,98 ± 0,28	1,29 ± 0,41	1,29 ± 0,44	0,98 ± 0,39
	BASDAI ≥ 4	0,86 ± 0,34	1,14 ± 0,34	1,39 ± 0,19	0,99 ± 0,32

Примечание: ^a — $p < 0,05$ (парное сравнение значений)

Таблица 19 – Прирост концентрации АТ у больных с АС с различной степенью активности на момент включения в исследование, Me [25-й; 75-й перцентили], ед. ОП

Группы		Визит II	Визит III
Грипп H1N1	BASDAI < 4	1,06 [0,57; 1,15] ^a	0,71 [0,34; 0,99]
	BASDAI ≥ 4	0,44 [0,14; 0,86] ^a	0,58 [0,19; 0,74]
Грипп H3N2	BASDAI < 4	0,24 [0,07; 0,59]	0,20 [0,04; 0,42]
	BASDAI ≥ 4	0,50 [0,25; 0,77]	0,28 [0,20; 0,70]
Грипп В	BASDAI < 4	0,33 [0,20; 0,57]	0,32 [0,09; 0,43]
	BASDAI ≥ 4	0,23 [0,08; 0,36]	0,29 [0,21; 0,56]

Примечание: ^a — $p < 0,05$ (парное сравнение значений)

Среди пациентов с высокой активностью заболевания по BASDAI (≥ 4) «ответчиками» на вакцинный штамм вируса гриппа H1N1 были 10 пациентов (62,5%), «неответчиками» – 6 пациентов (37,5%). В группе с более низкой активностью заболевания (BASDAI < 4) «ответчиками» были все 11 пациентов (100%). Подгруппу «ответчиков» на вакцинный штамм вируса гриппа H3N2 среди пациентов с BASDAI ≥ 4 и BASDAI < 4 составили 7 (63,6%) и 5 (55,6%) пациентов, соответственно, «неответчиков» – 4 (36,4%) и 4 (44,4%), соответственно. «Ответчиками» на штамм вируса гриппа В в подгруппе пациентов с BASDAI ≥ 4 были 8 (50%) человек, «неответчиками» – 8 (50%), в группе пациентов с BASDAI < 4 – 7 (63,6%) и 4 (36,4%), соответственно.

При оценке иммуногенности вакцины по штаммам вируса гриппа H3N2 и В значимых различий в зависимости от активности АС на момент вакцинации выявлено не было. Однако при ответе на штамм вируса гриппа H1N1 различия оказались значимыми ($p = 0,0213$) во время визита II. При этом больший процент «ответчиков» наблюдался в группе с более низкой активностью АС.

Более низкие значения КПО на визите II были получены у пациентов с более высокой активностью АС ($p < 0,05$). Во время визита 3 подобной корреляции получено не было.

Учитывая выявленные различия в поствакцинальном гуморальном ответе на штамм вируса гриппа H1N1, был проведен сравнительный анализ пациентов – «ответчиков» и «неответчиков» на вакцину по штамму H1N1. Полученные результаты представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Характеристика групп пациентов с АС в зависимости от поствакцинального ответа к ГА вируса гриппа H1N1 на II визите

<i>Параметры</i>	<i>Пациенты с АС «ответчики» на визите II (n = 22)</i>	<i>Пациенты с АС «неответчики» на визите II (n = 6)</i>	<i>p =</i>
Пол:			
Женщины, n (%)	13 (59%)	2 (33,3%)	$p > 0,05$
Мужчины, n (%)	9 (41%)	4 (66,6%)	
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	$34,7 \pm 7,74$	$40 \pm 14,9$	$p > 0,05$
Возрастные категории, n:			$p < 0,05$
– до 30 лет	4 (18%)	2 (33,3%)	
– 30–50 лет	17 (77%)	2 (33,3%)	
– старше 50 лет	1 (5%)	2 (33,3%)	
Длительность АС, мес., $M \pm \sigma$	$143,66 \pm 88,0$	$179,1 \pm 119,4$	$p > 0,05$
Категории длительности АС, n:			
– до 5 лет	3	1	
– 5–10 лет	6	2	
– более 10 лет	11	3	
BASDAI на визите I, $M \pm \sigma$	$3,75 \pm 1,91$	$6 \pm 1,68$	$p < 0,05$
Категории активности АС по BASDAI, n (%):			$p = 0,01$
– низкая	12 (54,5%)	0 (0%)	
– высокая	10 (45,5%)	6 (100%)	
Терапия на визите I, n (%):			$p > 0,05$
– НПВП	12 (54,5%)	2 (33,3%)	
– иФНО- α	10 (45,5%)	4 (66,6%)	
– СС	4	0	
– Мг	2	0	

С достоверно большей вероятностью среди «ответчиков» на вакцину встречались пациенты средней возрастной группы (30–50 лет). Более высокие значения индекса BASDAI на момент вакцинации были ассоциированы со значимо меньшим числом «ответчиков».

3.2.5. Сравнительная иммуногенность вакцинации в зависимости от ревматического заболевания и в контроле

Мы сравнили нозологические группы пациентов с РА и АС. В таблицах 21 и 22 представлена динамика содержания АТ на всех визитах.

Таблица 21 – Концентрация АТ (ед. ОП) у больных РА и АС, на протяжении периода наблюдения, $M \pm \sigma$

Группы		Визит I (исходный)	Визит II	Визит III	Визит IV
Грипп Н1N1	РА	0,76±0,43	1,29±0,51	1,20±0,54	0,99±0,43 ^Г
	АС	0,87±0,48 ^а	1,55±0,44 ^б	1,37±0,47	1,28±0,36 ^{БГ}
	КГ	0,60±0,33 ^а	1,16±0,28 ^б	1,11±0,20	0,96±0,28 ^Б
Грипп Н3N2	РА	0,66±0,36 ^д	1,01±0,48 ^е	0,90±0,41 ^ж	0,88±0,39
	АС	0,90±0,42 ^д	1,30±0,47 ^{ез}	1,20±0,55 ^{жи}	1,21±0,49 ^к
	КГ	0,82±0,43	1,00±0,36 ^з	0,91±0,35 ^и	0,79±0,37 ^к
Грипп В	РА	0,84±0,37 ^{оп}	1,09±0,35 ^м	1,16±0,40 ^{пр}	0,78±0,28 ^л
	АС	0,90±0,32 ^о	1,19±0,36 ^м	1,35±0,32 ^{пс}	0,99±0,33 ^л
	КГ	0,85±0,28 ^п	1,26±0,14	1,17±0,15 ^{пс}	1,03±0,24

Примечание: а, б, г, д, е, ж, з, и, к, л, м, н, о, п, р, с – $p < 0,05$ (парное сравнение значений),
^Б – $p < 0,001$.

Таблица 22 – Динамика прироста концентрации АТ у пациентов с РА и АС на протяжении периода наблюдения, относительно визита I, Me [25-й; 75-й перцентили]

Группы		Визит II	Визит III
Грипп Н1N1	РА	0,42 [0,181; 0,713]	0,43 [0,17; 0,646]
	АС	0,71 [0,30; 1,06]	0,67 [0,28; 0,76]
	КГ	0,62 [0,28; 0,79]	0,44 [0,31; 0,71]
Грипп Н3N2	РА	0,29 [0,053; 0,66] ^а	-1,55 [-1,913; -1,005] ^б
	АС	0,40 [0,08; 0,68] ^{аб}	0,27 [0,07; 0,65] ^б
	КГ	0,14 [0,05; 0,26] ^Б	0,09 [-0,01; 0,29]
Грипп В	РА	0,23 [0,063; 0,381] ^{ге}	0,20 [0,074; 0,381] ^{дж}
	АС	0,26 [0,13; 0,45] ^г	0,30 [0,20; 0,46] ^д
	КГ	0,43 [0,23; 0,55] ^е	0,27 [0,15; 0,44] ^ж

При сравнительном анализе выявлены следующие различия. Уровень АТ к штамму Н1N1 у пациентов с АС был достоверно выше на визитах 1, 2 и 4, чем в КГ ($p < 0,05$, на визите 4 $p < 0,001$), однако значения КПО при этом не отличались, что свидетельствует о сопоставимой иммуногенности вакцины в КГ и у пациентов с АС при большем исходном титре противогриппозных АТ у последних.

На визите 4 у пациентов с АС уровень АТ к штамму H1N1 превышал таковой пациентов с РА, однако значения КПО были схожими. Динамика уровня АТ к штамму H1N1 у пациентов с РА и в КГ достоверно не различалась.

Значимо выше были уровни АТ у пациентов с АС в сравнении с пациентами с РА по штамму вируса гриппа H3N2 на визитах с 1 по 3 ($p < 0,05$), при этом КПО в группе пациентов с РА был значимо ниже, чем у пациентов с АС ($p < 0,05$). Различий РА и КГ как по титрам АТ, так и по КПО получено не было.

Схожая картина наблюдалась и при сравнении АС и КГ: при исходно равных значениях АТ к штамму H3N2 на визитах 2, 3 и 4 наблюдались более высокие титры у пациентов с АС. При этом КПО у пациентов с АС был также выше, чем в контроле, через 1 месяц после вакцинации ($p < 0,01$).

Как КПО, так и уровни АТ к штамму вируса гриппа В на всех четырех визитах были значимо выше в группе пациентов с АС в сравнении с РА. У пациентов с РА КПО к штамму гриппа В был ниже, чем в КГ ($p < 0,001$), в то время как титры АТ были достоверно ниже только на исходном визите и через 3 месяца после вакцинации. АТ к гриппу В были ниже в КГ, чем у пациентов с АС, только на Визите 3 ($p < 0,05$), значения КПО при этом значимо не отличались.

3.2.6. Безопасность вакцинации

Из местных ПВР чаще всего регистрировались боль и покраснение в месте инъекции, из системных – субфебрилитет, головная боль, першение в горле. В одном случае в КГ зарегистрирована системная аллергическая реакция по типу крапивницы, и в группе пациентов – обострение атопического дерматита. Частота ПВР представлена в Таблице 23.

Отмечена тенденция к меньшей частоте ПВР у пациентов с РА и АС, что, вероятно, обусловлено приёмом НПВП в качестве терапии РЗ у большинства из этих больных.

Таблица 23 – Частота ПВР в группах пациентов с РЗ и в контроле

ПВР	РА (n=59)	АС (n=34)	КГ (n=44)
Отсутствие ПВР	42 (71,2%)	25 (73,5%)	29 (65,9%)

Местные реакции	13 (22,0%)	8 (23,5%)	12 (27,2%)
Системные реакции	4 (6,8%)	1 (2,9%)	3 (6,8%)

В качестве одной из характеристик безопасности оценивались динамические изменения показателей клинического анализа крови. На протяжении всего периода наблюдения не отмечено их значимых колебаний ни в одном случае. Динамика показателей клинического анализа крови приведена в Таблице 24.

Таблица 24 – Показатели периферической крови в течение однолетнего периода наблюдения у больных АС и РА, М±σ

Показатель	Визит I	Визит II	Визит III	Визит IV
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,72±2,31	6,79±2,14	6,13±1,73	6,03±1,43
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,27±0,51	4,48±0,65	4,23±0,46	4,46±0,48
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	255,91±65,13	250,31±65,93	242,32±67,97	260,96±72,04

Показатели СОЭ и СРБ не нарастали после вакцинации, напротив, отмечается тенденция к их снижению на протяжении исследования. Небольшое увеличение показателей СОЭ и СРБ на 3-й месяц после вакцинации не превышало исходных значений.

Таблица 25 – Динамика острофазовых маркеров воспаления у больных РА и АС на протяжении 6 месяцев наблюдения, Ме [25-й и 75-й перцентили]

Показатель	Визит I	Визит II	Визит III	Визит IV
СОЭ, мм/ч	16,00 [8,00; 29,00]	11,57 [6,00; 22,00]	14,00 [6,00; 20,00]	10,00 [8,00; 20,00]
СРБ, мг/л	6,10 [1,60; 18,20]	2,74 [0,90; 6,39]	2,90 [1,00; 8,65]	2,20 [0,90; 4,75]

До вакцинации и на каждом визите определялось содержание АНФ в крови пациентов с РА и АС. За всё время наблюдения не получено статистически значимого нарастания этого маркера аутоиммунитета в крови после вакцинации.

У пациентов с РА чаще определялся АНФ до вакцинации, чем у пациентов с АС (80% против 48 % случаев). Титры АНФ до вакцинации составляли от 1/160 до 1/640. У одной пациентки с РА отмечалось нарастание АНФ от 1/160 до 1/640, при этом во время исследования в связи с неэффективностью терапии адалимумаб

был заменен на этанерцепт. У одной пациентки 67 лет с РА, получавшей МТ 15 мг/нед., исходный титр АНФ составлял 1/640, через 6 месяцев после вакцинации он был менее 1/160. У двух других пациенток, получавших ту же терапию, наблюдался аналогичный феномен. У пятерых пациенток наблюдались колебания титров АНФ между отсутствием, 1/160 и 1/320 вне зависимости от вакцинации. У двоих пациентов с РА наблюдались колебания титра АНФ между 1/320 и 1/160 на протяжении четырех визитов. У одной пациентки наблюдались колебания между отсутствием АНФ и титром 1/320.

Титры АНФ у пациентов с АС также не претерпели статистически значимых изменений. Их диапазон составлял 1/160 до 1/1280. У одной пациентки этот показатель составлял 1/1280 до вакцинации, и 1/640 после вакцинации. У двоих пациенток к 6-му месяцу наблюдения был впервые выявлен АНФ в титре 1/160. Обе они впервые получили иФНО- α за 1-2 недели до вакцинации. У двоих пациентов наблюдалось повышение АНФ с 1/160 до 1/320 через 3 месяца после вакцинации, с возвратом к прежним значениям через 6 месяцев.

Клинических проявлений новых аутоиммунных феноменов (синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, васкулит, и т.д.) у пациентов за всё время наблюдения зарегистрировано не было.

Важным критерием оценки безопасности вакцинации является активность РЗ. На протяжении всех 6 месяцев наблюдения оценивалась активность РА по индексу DAS28 (Приложение Б), АС – по индексу BASDAI (Приложение В). Ни в одном случае не зарегистрирована взаимосвязь обострения заболевания с вакцинацией. Динамика индексов DAS28 и BASDAI представлена на Рисунке 5. Отмечалось значимое снижение активности РА между первым и вторым, первым и третьим ($p < 0,01$), первым и четвертым ($p < 0,001$) визитами.

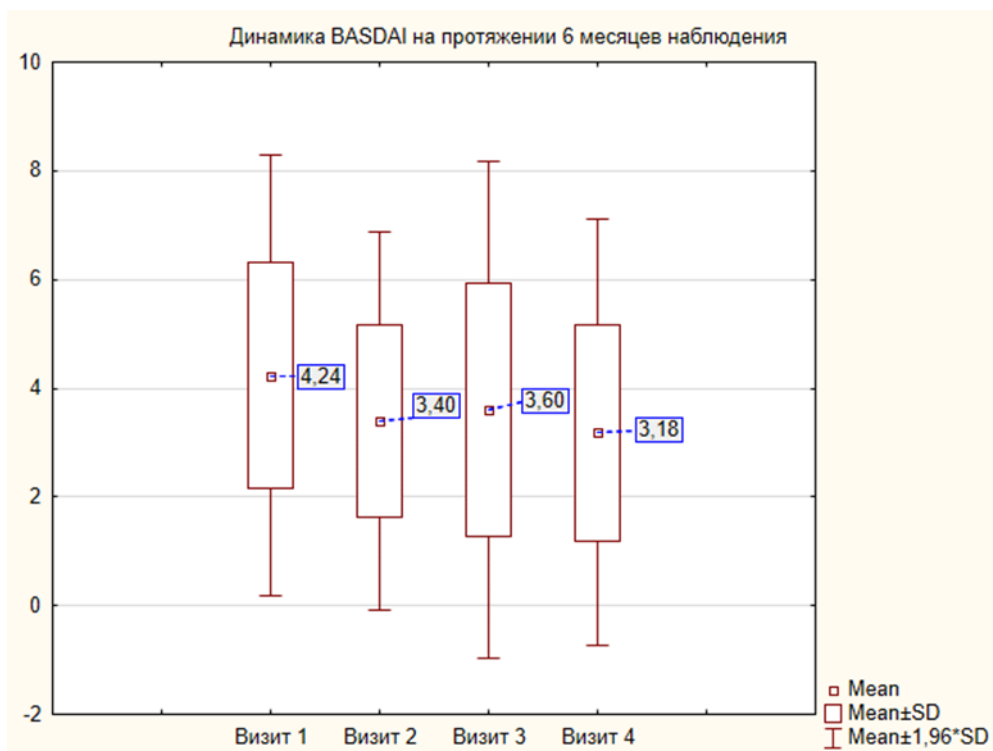


Рисунок 5 – Динамика индексов активности РЗ на протяжении 6 месяцев наблюдения после вакцинации против гриппа

3.3. Долгосрочная иммуногенность и эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с ревматоидным артритом

3.3.1. Длительная иммуногенность вакцины

При оценке краткосрочной иммуногенности ППВ-23 у пациентов с РА [129], доля ответчиков на вакцину составила 61% от всех вакцинированных. «Ответчиком» считался пациент, у которого к трем месяцам наблюдения был достигнут коэффициент поствакцинального ответа (КПО) 2 и более. КПО определялся как отношение содержания АТ к пневмококковому антигену на визитах через 1, 3 месяца и 1, 2, 3, 4 и 5 лет наблюдения к содержанию АТ до вакцинации. В Таблице 26 представлены значения АТ на всех этапах контроля. Максимальные титры АТ были зафиксированы через 3 месяца после вакцинации, однако на всех контрольных точках, кроме Визита VI, сохранялось значимое повышение уровня поствакцинальных АТ в течение 5 лет наблюдения.

Через 3 года наблюдения отмечается выраженное снижение содержания уровня поствакцинальных АТ. Однако это объясняется тем, что эту точку наблю-

дения прошли преимущественно пациенты-«неответчики» на вакцину через 3 месяца после вакцинации (58,3% пациентов).

Таблица 26 – Динамика концентрации поствакцинальных АТ у больных РА в течение всего срока наблюдения, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентиль]

Визит I (до вакц.) n = 72	Визит II (1 мес) n = 72	Визит III (3 мес) n = 72	Визит IV (1 год) n = 72	Визит V (2 года) n = 25	Визит VI (3 года) n = 12	Визит VII (4 года) n = 21	Визит VIII (5 лет) n = 20
82,20	245,71*	325,50*	250,62*	298,70*	107,67	139,6*	194,78*
[46,00; 133,50]	[145,20; 317,71]	[265,00; 450,40]	[187,70; 316,90]	[175,99; 420,81]	[91,35; 178,56]	[110,9; 197,32]	[124,55; 341,84]

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным визитом

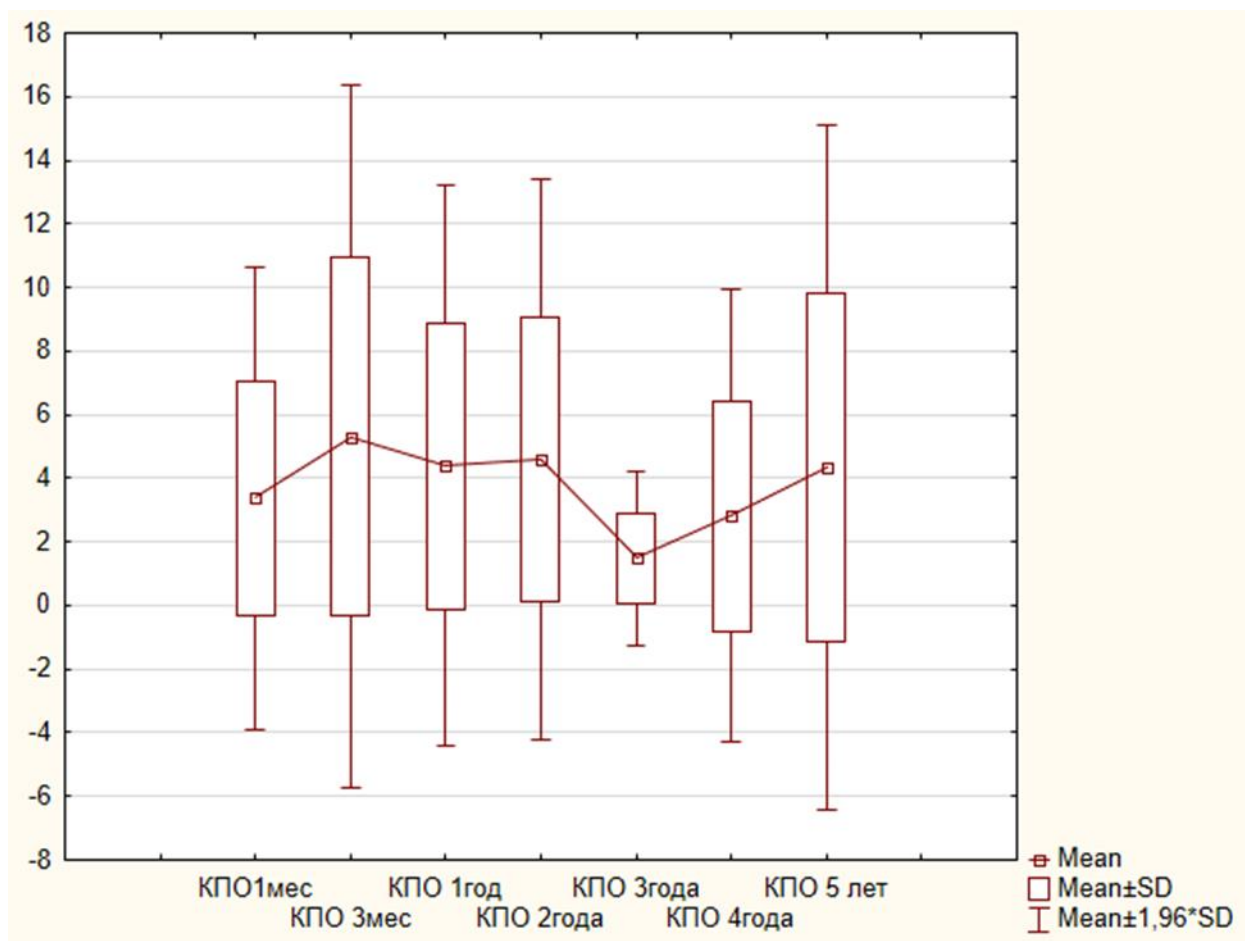


Рисунок 6 – Динамика КПО на протяжении 5 лет наблюдения

Спустя 4 года наблюдения (визит VII) КПО > 2 сохранялся у 7 человек (33,3%), 7 человек были неответчиками на вакцину спустя 3 месяца (33,3%). В семи случаях (33,3%) наблюдалось снижение иммунного ответа. Несмотря на выраженное снижение поствакцинального ответа, в данной группе пациентов случаев

серьезных инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) за время наблюдения зафиксировано не было. Медиана КПО составила 1,61.

Через 5 лет наблюдения значимое повышение КПО сохранялось у 13 пациентов (68,3%), трое пациентов из этой группы не дали положительного иммунного ответа на вакцину на II и III визитах (15,7%). Только в трех случаях (15,7%) уровень АТ снизился до субоптимального. Медиана КПО составляла 2,4.

Динамика КПО представлена на рисунке 6. Распределение пациентов в зависимости от «ответа» на вакцину через 1-3 месяца наблюдения и 3, 4 и 5 лет представлена в Таблице 27.

Таблица 27 – Соотношение «ответчиков» и «неответчиков» на вакцину через 1–3 мес. и 4-5 лет наблюдения (тех же пациентов), n (%)

	<i>«Ответчики» через 3, 4 и 5 лет наблюдения</i>			<i>«Неответчики» через 3, 4 и 5 лет наблюдения</i>		
«Ответчики» через 1–3 мес. наблюдения	1 (8,3)	7 (33,3)	12 (63,1)	3 (25)	7 (33,3)	3 (15,7)
«Неответчики» через 1–3 мес. наблюдения	1 (8,3)	0	1 (5,2)	7 (58,3)	7 (33,3)	3 (15,7)

Характеристика пациентов, у которых сохранился протективный уровень иммунного ответа к 3–5 годам наблюдения, представлена в Таблице 28.

Обращает на себя внимание значимо более частое применение МТ в монотерапии на момент вакцинации в группе «неответчиков» на ППВ-23, а также более длительное течение РА на момент вакцинации в группе «ответчиков». Для пациентов из группы «ответчиков» также характерны более низкие исходные значения пневмококковых АТ.

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что большая длительность РА на момент вакцинации ассоциировалась с большей вероятностью положительного поствакцинального ответа на ППВ-23 к сроку наблюдения в 3–5 лет ($r = 0,37$, $p < 0,05$). При проведении монотерапии метотрексатом поствакцинальный ответ через 3–5 лет сохранялся реже, чем при использовании ЛЕФ или комбинацией МТ и иФНО- α ($r = 0,38$, $p < 0,05$).

Таблица 28 – Влияние различных факторов на поствакцинальный ответ через 3, 4 и 5 лет наблюдения в зависимости от параметров, n (%)

Параметр	Всего ответчики (n = 18)	Всего неответчики (n = 20)	p =
Пол			
М, n	3	4	p > 0,05
Ж, n	14	16	
Возраст на момент вакцинации, М±σ, лет	52±10,7	55,0±12,1	p > 0,05
Терапия на момент вакцинации, n (%)			p < 0,05
МТ	9 (50)	17 (85)	
ЛЕФ	4	2	
иФНО-α +МТ	5	1	
Активность РА (DAS28) на момент вакцинации, М±σ	4,3±0,7	4,10±1,16	p > 0,05
Длительность РА на момент вакцинации М±σ, мес.	111,3 ± 90,0	43,6±43,8	p < 0,05
АТ на визите I, М±σ, мг/л	72,82±52,54	179,29±205,8	p = 0,056
АТ на визите II, М±σ, мг/л	206,86±105,90	270,3±139,9	p > 0,05
АТ на исследуемом визите, М±σ, мг/л	239±148,5	143,5±111,3	p < 0,05
«Ответ» на вакцину через 1–3 месяца после вакцинации, n	2 – неотв. 16 – отв.	7 – неотв. 13 – отв.	p > 0,05
Позитивность по РФ, %	82,3	83,3	p > 0,05

В данный анализ были включены все пациенты, вне зависимости от наличия или отсутствия поствакцинального ответа к 3 месяцам наблюдения. Представляло несомненный интерес определить, какие факторы влияют на сохранение длительного поствакцинального ответа, близкого к популяционному – в течение пяти лет наблюдения. Таким образом, для анализа мы отобрали пациентов с КПО более 2 на втором и третьем визитах (1 и/или 3 месяца наблюдения). Из них у 16 человек сохранялся КПО > 2 к 3–5 годам наблюдения, а у 13 человек уменьшался. В таб. 29 представлена характеристика пациентов-«ответчиков» на визитах II-III, ставших «неответчиками» через 3, 4 и 5 лет после вакцинации, в сравнении с пациентами, сохранившими положительный иммунный ответ на вакцину.

Обращает на себя внимание значимо более частое применение монотерапии МТ в группе «неответчиков» в сравнении с «ответчиками» (p < 0,05). У пациентов, получающих МТ, частота сохранения поствакцинального ответа к 3–5 годам наблю-

дения была меньшей, чем у больных, получающих ЛЕФ или комбинацию МТ с иФНО- α ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Таблица 29 – Сопоставление ответа на ППВ-23 в зависимости от исходных данных

<i>Параметр</i>	<i>Всего ответчики (n = 15)</i>	<i>Всего неответчики (n = 12)</i>	<i>P =</i>
Пол			
М, n	4	4	$p > 0,05$
Ж, n	12 (80%)	9 (75%)	
Возраст на момент вакцинации, М \pm σ , лет	52,9 \pm 10,5	56,9 \pm 12,8	$p > 0,05$
Длительность наблюдения, n	3 года – 1 чел 4 года – 2 чел 5 лет – 13 чел	3 года – 6 чел 4 года – 4 чел 5 лет – 3 чел	
Терапия на момент вакцинации, n (%)			
МТ	8 (53,3%)	11 (91,7%)	$p < 0,05$
ЛЕФ	3	1	
иФНО- α + МТ	4	0	
DAS28) на момент вакцинации, М \pm σ	4,4 \pm 0,6	3,91 \pm 1,0	$p > 0,05$
Длительность РА на момент вакцинации, М \pm σ , мес.	96,6 \pm 81,6	40,5 \pm 48,2	$p < 0,05$
АТ на визите I, М \pm σ	68,43 \pm 46,1	135,1 \pm 65,5	$p < 0,05$
АТ на визите II, М \pm σ	233,56 \pm 118,1	266,9 \pm 156,4	$p > 0,05$
Позитивность по РФ, %	88,2	84,6	$p > 0,05$

Сохранение иммунного ответа на вакцину также значимо коррелировало с длительностью заболевания на момент вакцинации. Так, у пациентов с сохранным ответом на вакцину длительность РА была больше, чем у пациентов, перешедших в «неответчики».

Возраст, позитивность по РФ значимо не влияли на сохранение иммунного ответа через 3–5 лет после вакцинации у пациентов, «ответивших» на вакцину через 1–3 месяца наблюдения.

3.3.2. Клиническая эффективность вакцины

Целью вакцинации является в первую очередь профилактика инфекции. Однако клиническая эффективность вакцины может не полностью коррелировать с её иммуногенностью.

В нашем исследовании положительное влияние проведенной вакцинации на тяжесть и частоту заболеваний верхних дыхательных путей через 4 года отметили 63% больных, через 5 лет – 68%. Зависимости между значениями КПО и оценкой эффективности вакцинации пациентом не выявлено, в то время как отмечалась достоверная связь между высоким титром АТ через 4 года после вакцинации и клиническим эффектом вакцины ($p < 0,05$). Через 5 лет данная тенденция прослеживается, но результаты не были статистически значимыми. Средняя концентрация АТ у пациентов, отметивших положительное влияние проведенной вакцинации на частоту и тяжесть респираторных инфекций, равнялась $244,91 \pm 151,12$ мг/л. У пациентов, не отметивших такого влияния, данный показатель составлял $159,82 \pm 94,0$ мг/л.

За время наблюдения зарегистрировано четыре случая ИНДП. В первом случае через 6 месяцев после вакцинации у пациентки 1952 г. р., находящейся на терапии МТ 20 мг/нед. + этанерцептом 50 мг/нед. + ГК 10 мг/сут., после дебюта с ГПЗ развилась интерстициальная (вирусная) пневмония, подтвержденная методом компьютерной томографии, результаты исследования бронхоальвеолярной жидкости на бактериальную инфекцию были отрицательными.

Во втором случае через 2 года после вакцинации имела место внутрибольничная пневмония во время пребывания пациента 1949 г. р. в отделении интенсивной терапии в связи с острым коронарным синдромом, микробиологические исследования не выполняли. Антибактериальная терапия, назначенная *ex juvantibus*, привела к излечению от пневмонии.

У третьего больного, 1938 г. р., получавшего комбинированную терапию ГК 10 мг/сут., ПЗ и МТ 25 мг/нед., с его слов, диагностирована острая ИНДП, развившаяся после переохлаждения спустя 4 года после вакцинации, назначенная антибактериальная терапия привела к положительному результату. Через 3 месяца после вакцинации КПО составлял 2,1. В дальнейшем пациент выбыл из исследования по собственному желанию.

В четвертом случае внебольничная нижнедолевая пневмония, верифицированная при рентгенологическом исследовании, возникла спустя пять лет после вакцинации. Данная пациентка 1975 г. р. страдала серопозитивной формой РА с 1992 г.,

в связи с чем получала терапию МТ 10–20 мг/нед. в течение 5 лет, которая затем была отменена пациенткой в связи с неполным эффектом и развитием нежелательных реакций со стороны ЖКТ. В течение двух лет принимала преднизолон в дозе 4–8 мг/сут., от приема базисной терапии отказалась. Пациентка курила в течение 25 лет. На момент контрольного визита через 5 лет после вакцинации DAS28 = 4,54. Вакцинация ППВ-23 выполнена в 2013 году, а в 2018 пациентка перенесла пневмонию, лечение амбулаторное. КПО через 4 года наблюдения равнялся 6,9, концентрация пневмококковых АТ составляла 129,0 мг/л при исходных значениях 19,5 мг/л до вакцинации и 221,7 мг/л через 1 месяц после вакцинации.

3.3.3. Длительная безопасность вакцинации ППВ-23

Безопасность вакцинации оценивали у всех 79 больных, включенных в исследование. Хорошая переносимость вакцинации, то есть отсутствие ППВР, наблюдалась у 67 (66%) человек. У 27 (26%) пациентов были зарегистрированы гиперемия, боль, припухлость мягких тканей в месте инъекции диаметром до 2 см, у 8 (8%) отмечался субфебрилитет. На протяжении всего срока наблюдения ни одного случая возникновения новых аутоиммунных феноменов зарегистрировано не было.

Большинство из наблюдаемых нами пациентов были включены в исследование и вакцинированы на фоне активного РА, индекс DAS28 варьировал от 2,44 до 6,08, и только трое из обследованных нами через 3–5 лет после вакцинации пациентов на момент включения имели индекс DAS28 менее 2,6.

Часть пациентов претерпела смену терапии в связи с неэффективностью лечения на момент вакцинации. За время наблюдения трое пациентов прекратили терапию РА в связи со стойкой ремиссией, одна пациентка самостоятельно отменила БПВП, не достигнув ремиссии. В шести случаях потребовались смена или усиление терапии из-за неэффективности с последующим достижением ремиссии или минимальной активности РА.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В XXI веке значимость инфекционной патологии не уменьшается, несмотря на новые подходы к диагностике и терапии инфекционных заболеваний.

Это положение актуально и в ревматологии. Результаты нашей работы, а также данные зарубежных авторов свидетельствуют о том, что, несмотря на значительный прогресс в медицине, произошедший за последние десятилетия, проблема инфекционных заболеваний в практике ревматолога всё ещё занимает немаловажное место. Инфекции являются одной из ведущих причин летальности пациентов с РЗ и нередко становятся одним из определяющих факторов выбора терапии. Они также могут являть собой триггерный механизм развития РЗ, как в случае острой ревматической лихорадки, Лайм-боррелиоза или реактивного артрита, а также – возможно – и других РЗ, этиология которых до сих пор изучена не в полной мере. Мониторинг и предотвращение инфекционной патологии у пациентов с РЗ является одной из приоритетных задач, согласно рекомендациям EULAR [40].

У пациентов с различными РЗ ведущую роль играют инфекции дыхательных путей [130; 64], включая пневмонию и грипп, которые нередко являются причиной госпитализации. Несмотря на существование разнообразных антимикробных и противовирусных препаратов, наличие резистентности к терапии и коморбидных заболеваний, в том числе ассоциированных с иммуносупрессией, могут привести к фатальному исходу для пациента. Поэтому вопрос вакцинации, особенно для пациентов из групп риска, к которым относятся и больные РЗ, является крайне актуальным. Это подтверждают имеющиеся на сегодняшний день многочисленные рекомендации по вакцинации пациентов с РЗ, опубликованные различными международными и национальными ассоциациями. Одной из целей, провозглашенной специалистами в этих рекомендациях, было создание регистров вакцинированных пациентов с РЗ с фокусом на безопасность и эффективность вакцинации. В РФ практически все публикации по этой теме касаются педиатри-

ческого контингента больных. С учётом актуальности вышеизложенного, нами было предпринято настоящее исследование.

Дизайн исследования выбирали в соответствии с задачами работы. Первая часть представляет собой ретроспективное исследование с историческим контролем. Этот вариант проведения исследования даёт представление о спектре инфекций у пациентов с РЗ, распространенности СИ, требовавших госпитализации, с возможностью оценить воздействие некоторых факторов риска, которые не меняются на протяжении длительного времени (в отличие от активности РЗ или маркеров воспаления). Конечно, в этом случае был бы предпочтителен вариант длительного открытого исследования с регистрацией инфекций в режиме реального времени. Однако проведение крупного эпидемиологического исследования не входило в задачи работы, поскольку это требует привлечения больших материальных и людских ресурсов, и может быть выполнено качественно только в мультицентровом режиме.

Для изучения эффективности, безопасности и иммуногенности трехвалентной сплит-вакцины против гриппа, а также длительной эффективности, иммуногенности и безопасности ППВ-23 у пациентов с РА был выбран вариант открытого, проспективного, сравнительного контролируемого исследования. Обоснованием такой тактики была необходимость в режиме реального времени контролировать возникновение нежелательных явлений и инфекционных эпизодов, иметь возможность оценки активности самого заболевания до и после вакцинации. Отсутствие плацебо-контроля в данной работе полностью соответствует международным требованиям по проведению исследований противоинфекционных препаратов, для которых применение плацебо признано нарушающим этические нормы [4].

4.1. Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией

В настоящем исследовании у существенной доли пациентов само возникновение РЗ приводило к появлению новых инфекций или повышению их частоты. Достоверного же снижения частоты КИ не отмечалось, хотя имелась тенденция к

уменьшению числа эпизодов инфекций респираторного тракта и мочевыводящих путей, преимущественно у пациентов с ССД. Стоит отметить, что на увеличение частоты многих инфекций у пациентов с РЗ не влиял такой, казалось бы, очевидный фактор, как возраст пациента, а у больных с СКВ имелась тенденция к обратной зависимости, хотя значимых результатов получено не было. Это свидетельствует о независимом влиянии развития РЗ на частоту и спектр инфекций у отдельно взятого пациента. Обострения РЗ на фоне инфекции имели место даже в отсутствие отмены иммуносупрессивной терапии. Тем не менее, отмена терапии всё ещё остаётся значимым фактором обострения у пациентов с РЗ. Так, чаще всего как отмену БПВП в связи с инфекцией, так и ухудшение течения РЗ на фоне инфекционного процесса отмечали пациенты с РА. К сожалению, сопоставление полученных результатов с зарубежными данными затруднено, в связи с тем, что подавляющее большинство опубликованных работ касается сравнения пациентов с РЗ и КГ без РЗ, либо больных, находящихся на каком-то определенном типе иммуносупрессивных препаратов. При этом исторический контроль в виде анамнестических данных в таких работах обычно не используется. Также анализ в большинстве случаев касается только СИ, и не учитываются инфекции на этапе амбулаторного лечения, которые также требуют отмены иммуносупрессантов и могут привести к обострению РЗ.

Учитывая актуальность рассматриваемой проблемы в практике ревматологов всего мира, были созданы шкалы оценки факторов риска инфекций для одного из наиболее распространенных РЗ – РА. На основании данных, полученных при анализе немецкого регистра больных с РА, получающих ГИБП, RABBIT, в 2011 году была разработана одноименная шкала [140] для оценки риска СИ. Этот индекс включает в себя следующие параметры: возраст, индекс HAQ, наличие СИ за последний год, количество препаратов для лечения РА в анамнезе, дозу ГК, различные классы ГИБП и БПВП, а также коморбидные заболевания – хроническая болезнь почек, ХОБЛ. Подобный анализ был осуществлен в 2012 году в США С. S. Crowson и соавт. [34]. По его результатам авторы предложили другой индекс для оценки инфекционного риска у пациентов с РА. Отличительной его

особенностью является расширение спектра коморбидных заболеваний, значимо влияющих на риск инфекций при РА: это ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, периферическая васкулопатия, хронические заболевания лёгких, сахарный диабет, алкоголизм. Результаты нашего исследования по большей части коррелируют с приведенными выше данными мировой литературы о влиянии коморбидных заболеваний на частоту и тяжесть инфекций на фоне РА, и в этом плане для российской когорты пациентов ближе шкала, предложенная американскими коллегами. Так, в ней наличие сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности также являются значимыми факторами риска инфекций.

Среди пациентов с РА, принявших участие в нашем исследовании, инфекции возникали значимо чаще при наличии в анамнезе приёма ГК. Это может быть как следствием более тяжёлого течения РА, так и самого воздействия ГК. В подавляющем числе зарубежных работ отмечено негативное влияние активности РЗ и приёма ГК (в зависимости как от дозы, так и от длительности лечения) на частоту и тяжесть СИ у пациентов с различными РЗ. К сожалению, ретроспективный характер нашего исследования не позволил нам оценить связь риска инфекций в той или иной дозе или длительностью приёма ГК, а также активностью РА на момент инфекции. Отмеченное в нашей работе нарастание частоты туберкулёза у пациентов с РА не было статистически значимым. Учитывая преимущественное выявление латентного туберкулёза, наиболее логичное объяснение полученным данным – тщательный скрининг этой инфекции перед стартом и на фоне применения ГИБП.

Инфекции являются немаловажным фактором морбидности у пациентов с СКВ. Среди наших больных частота СИ составила 38,1%. Эти данные полностью согласуются с результатами, полученными на других когортах пациентов. Так, например, в крупной работе, проведенной D. Chen и соавт. [32], СИ были выявлены у 37% пациентов с СКВ. Нами были получены данные о повышении риска некоторых инфекций у пациентов с острым по началу течением СКВ, более частыми обострениями заболевания на фоне интеркуррентных инфекций. К сожалению, в

мировой литературе классификация, предложенная академиком В. А. Насоновой ещё в 1972 году, не используется, поэтому сравнить данные, полученные нами и зарубежными коллегами, не представляется возможным. Однако очевидно, что отмеченные ещё в XX веке различия могут определять дальнейшее течение заболевания, в частности, риск развития таких тяжёлых инфекций, как пневмония, грипп и его осложнения, а также влиять на частоту обострений СКВ в связи с триггерами инфекционной природы. В настоящее время используется классификация СКВ по таким вариантам течения, как рецидивирующе-ремиттирующее, хроническое активное, а также ремиссия, на основании изменения индексов SLEDAI2k или Selena-SLEDAI в течение года [10]. К сожалению, данная классификация не применялась врачами при обследовании пациентов нашей когорты. Поэтому ретроспективная оценка влияния того или иного варианта течения СКВ на частоту и тяжесть инфекций на сегодняшний день не представляется возможной.

Особенности заболевания влияют не только на риск, но и на спектр инфекций. Так, при сопутствующем АФС у пациентов с СКВ значимо чаще возникали инфекции кожных покровов. Этот феномен, по-видимому, объясняется клиническими характеристиками течения АФС. Риск инфекций у пациентов с СКВ наиболее высок в течение первых трех лет, по нашим данным, и пяти лет – в работе китайских коллег. Это указывает на необходимость как можно более ранней профилактики и постоянного мониторинга инфекций у пациентов с СКВ, особенно инфекций респираторного тракта, занимающих подавляющее большинство в спектре СИ. Кроме того, само возникновение у пациента СКВ служило фактором риска появления инфекций кожных покровов и мягких тканей, в том числе серьёзных, а также пневмоний, лидирующих в спектре СИ у этих больных, и НЗ-инфекции. Последняя имеет немаловажное значение для пациентов с СКВ. Так, по данным, полученным Н. Chen и соавт. [32], частота НЗ-инфекции была достоверно выше у пациентов с СКВ, чем в популяции (ОР колебался от 2,1 для женщин до 7,51 для мужчин). В нашем исследовании было отмечено 4 эпизода НЗ-инфекций, которые были зарегистрированы на фоне лечения РТМ. Малый размер

выборки и отсутствие данных об активности СКВ на момент введения РТМ и возникновения инфекции, а также сопутствующая иммуносупрессивная терапия не позволяют оценить вклад указанных параметров в развитие НЗ-инфекции у данных пациентов. Однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении в ходе проспективного исследования. На сегодняшний день данные, касающиеся взаимосвязи терапии РТМ и возникновения НЗ-инфекции у пациентов с СКВ, малы, численны, и в основном представлены описаниями рефрактерных к стандартной терапии случаев заболевания, а также при других ревматических и гематологических нозологиях [61; 74; 75; 41]. Впрочем, больше данных имеется относительно более распространенного РЗ – РА. Так, в крупном обсервационном исследовании, включавшем пациентов с РА, было показано негативное влияние РТМ на частоту НЗ с возрастанием ОШ до 1,20 (95% ДИ 0,88–1,63) по сравнению с АБА, однако различия не были значимы [75]. Много данных имеется относительно влияния иммуносупрессивной терапии на спектр и риск инфекций у пациентов СКВ, ОР которых оценивается различными авторами в диапазоне 1,11–1,35 на фоне приёма таких препаратов, как ММФ, ЦФ, АЗА [99; 42]. В нашем исследовании выявлена зависимость суммарной дозы ЦФ в анамнезе и частоты инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, а также частоты эпизодов острого бронхита или обострений имеющегося хронического бронхита. Аналогичные корреляции были выявлены нами при анализе группы пациентов с ССД. Так, суммарная доза ЦФ, полученная пациентом, коррелировала с инфицированием изъязвлений, характерных для самого заболевания, вследствие ряда причин – трофических нарушений, тяжелой тканевой ишемии с последующим образованием язв, некрозов. Пациенты с ССД имели ряд особенностей. Так, достоверно больший процент участников исследования отметил не учащение, а снижение числа инфекций на фоне ССД, преимущественно это были пациенты старшего возраста. Возможно, это было связано с большей социальной изоляцией таких пациентов, уходом на пенсию и отсутствием частого контакта с инфекцией. Примечательно, что средний возраст пациентов с ССД был выше, чем в группах пациентов с РА и СКВ. Изучение отдельных факторов риска, связанных с особенностями течения самого заболевания, по-

казало, что наличие у пациента с ССД сопутствующего ИПЛ значительно увеличивало частоту респираторных инфекций, что также имеет патогенетическое обоснование.

Инфекции дыхательных путей и ЛОР органов у наших пациентов заняли лидирующее место в спектре, что согласуется с подавляющей частью мировых данных относительно различных РЗ. Ведущее место среди СИ занимают пневмонии. По данным зарубежных исследователей, частота пневмоний при РА колеблется в пределах 1,74–4,02 на 100 пациенто-лет [110; 37] с повышением риска развития, в сравнении со здоровым контролем, в 1,68 раз (1,46–1,95). Пневмонии встречаются в 22–43% [110] случаев всех СИ у пациентов с РА. Среди пациентов с СКВ частота СИ составляет 27–60,3% [46; 76], из них респираторные инфекции занимают 36,7–37,9% [115; 43]. В нашей работе частота пневмоний как СИ была выше, что может быть следствием особенностей здравоохранения в каждой отдельной стране, где существуют различия в показаниях для госпитализации. В популяции наиболее частым возбудителем внебольничной пневмонии является *Streptococcus pneumoniae* – до 50% случаев. При СКВ инфекции любых локализаций пневмококковой природы составляют 7–11,1% в спектре СИ [73].

Приведённые выше данные подчеркивают значимость вакцинации как одного из самых мощных инструментов профилактики респираторных инфекций. В конце 1970-х гг. проведен ряд краткосрочных исследований, касавшихся вакцинации пациентов с РЗ против пневмококковой инфекции и гриппа. Впоследствии эта тема активно развивалась, что привело в итоге к появлению в 2011 году рекомендаций EULAR по вакцинации пациентов с РЗ, которые были обновлены в 2019 году. В этих рекомендациях подчеркивается необходимость дальнейших исследований по безопасности, иммуногенности и клинической эффективности вакцин у пациентов с различными РЗ. Этим задачам и посвящена следующая часть нашей работы.

4.2. Безопасность, иммуногенность и эффективность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом

Несмотря на новые подходы к диагностике и терапии гриппа, этот вирус, по данным ВОЗ, продолжает ежегодно уносить жизни 650 тысяч человек. Более подвержены осложненному течению гриппа лица из групп риска, к которым относятся пациенты с хроническими заболеваниями и получающие иммуносупрессивную терапию. Наиболее эффективным методом решения этой проблемы на сегодняшний день является вакцинация. Однако долгое время считалось, что вакцинация может принести вред пациенту с аутоиммунным заболеванием. Этот вред якобы превышает потенциальную пользу, так как у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты, будет подавлен и постиммунизационный ответ. Однако с течением времени и накоплением объективных данных о проблеме это мнение изменялось. Так, результаты одной из первых работ, посвященных безопасности, эффективности и иммуногенности вакцины против гриппа у пациентов с различными РЗ, были опубликованы ещё в 1979 году. В дальнейшем был проведен целый ряд исследований, констатировавший безопасность применения вакцины против гриппа у пациентов с РЗ, что было отражено в положениях рекомендаций EULAR [40].

Первый вопрос, на который требовался ответ – это безопасность вакцинации. Она включает как оценку НЯ, так и динамику активности РЗ, а также возможность появления новых аутоиммунных феноменов после вакцинации, как клинических, так и иммунологических.

В нашей работе ПВР встречались даже реже, чем в популяции, что можно объяснить частым приёмом НПВП пациентами с РЗ. Каких-либо зависимостей ПВР от получаемой терапии или нозологии выявлено не было. По данным мировой литературы, введение вакцины против гриппа пациентам с РА и АС также не способствовало возникновению тяжелых ПВР, хотя в отдельных работах и отмечается большая их частота в сравнении со здоровым контролем. Разрешение ПВР без каких-либо дополнительных вмешательств, а также отсутствие необходимости изменения режима введения антиревматических препаратов однозначно свидетельствуют в пользу безопасности вакцинации.

Важный момент, требующий тщательного мониторинга – активность РЗ. Стоит отметить, что подавляющая часть пациентов с РА была включена в исследование во время нахождения в стационаре, что определило больший процент пациентов со средней и высокой активностью заболевания. Учитывая полученные нами данные, можно сделать вывод о том, что средняя и высокая активность РА не являются критериями исключения пациентов, которым планируется вакцинация против гриппа. Данный аспект имеет существенное значение, особенно с учетом короткого промежутка времени для вакцинации перед началом эпидемического сезона. Ещё один аргумент в пользу вакцинации пациентов, получающих антиревматические препараты, до достижения ремиссии – более высокая частота серьёзных инфекций на фоне большей активности РА, что было показано во многих исследованиях [15; 11]. По мнению экспертов EULAR, необходимо достичь низкой активности РА перед вакцинацией против гриппа. Однако наша работа показывает, что вакцинация возможна на фоне более высокой активности РА при условии назначения пациенту адекватной иммуносупрессивной терапии.

Вторым аспектом анализа соотношения риск-польза применения вакцины является её эффективность. Иммуногенность, то есть способность вакцины вызывать специфический иммунный ответ, является «суррогатным» маркером её эффективности. В нашем исследовании был показан в целом достаточный уровень иммуногенности вакцины, в первую очередь для наиболее вирулентного штамма – H1N1. В ответах на другие вакцинные штаммы наблюдались отличия на отдельных этапах контроля. Так, значимое снижение иммуногенности к визиту 2 касалось вируса В у пациентов с РА в сравнении с КГ и пациентами с АС. Обратная картина наблюдалась относительно штамма H3N2: так, у пациентов с АС КПО был значимо выше, чем в КГ. Пиковые значения содержания поствакцинальных IgG против вируса гриппа приходились на начало эпидемического сезона – 1 месяц после вакцинации, и только для вируса гриппа В этот срок сдвигался до точки наблюдения в три месяца. Значительное снижение поствакцинального ответа к 6 месяцам наблюдения (после окончания эпидемического сезона) подчеркивает

необходимость ежегодной иммунизации даже при условии совпадения некоторых штаммов вируса гриппа в вакцинах разных сезонов.

В нашем исследовании не получено убедительных данных о снижении уровня гуморального поствакцинального ответа в связи с тем или иным препаратом. Отсутствие значимого повышения титров поствакцинальных АТ получено в группе больных, получавших терапию АБА. Однако малое количество больных в этой группе (трое) не позволяет нам сделать статистически значимые выводы. Несмотря на снижение иммунного ответа на штамм вируса гриппа В у пациентов с РА, специалистами EULAR рекомендовано вакцинировать пациентов, опираясь на индивидуальный риск инфекций, а не предполагаемый уровень поствакцинальных АТ [40].

Представляет интерес изучение возможного влияния вакцинации на появление аутоиммунных феноменов. Так, на сегодняшний день существуют отдельные исследования, в которых показано нарастание титров аутоантител, в частности, АНФ, после вакцинации против гриппа [16]. В сериях клинических наблюдений имел место транзиторный характер повышения аутоантител, что не было связано с последующим развитием аутоиммунного заболевания [117], в другой работе не было отмечено нарастания титров аутоантител в ответ на несколько различных вакцин [44]. В то же время подобные изменения отмечаются на фоне различных острых и хронических инфекций [19; 98].

Аутоантитела обнаруживаются не только на фоне инфекционного процесса. Так, в популяции без РЗ, по разным данным, частота обнаружения АНФ составляет в среднем 5,97–13,8% и прямо коррелирует с возрастом [52]. АНФ обнаруживается у примерно 30–50% пациентов с РА. В нашей когорте позитивными по АНФ были 80% пациентов с РА и почти 50% пациентов с АС. В половине случаев антинуклеарные АТ присутствовали в низких титрах (1/160 и менее). Нарастание титра АНФ до 1/160 после вакцинации наблюдалось у двух пациентов с АС. Оба пациента получали терапию препаратами иФНО- α . Известно, что на фоне терапии препаратами этой группы отмечается появление и нарастание титров антинуклеарных АТ, что коррелирует с эффективностью терапии [111; 45; 50; 69; 138]. Та-

ким образом, в данном случае вероятным объяснением появления АНФ у этих пациентов может быть инициация терапии иФНО- α .

На сегодняшний день в мировой литературе не так много внимания уделяется клинической эффективности вакцины, что, собственно, является целью иммунопрофилактики инфекций. Значительная часть работ посвящена иммуногенности вакцин против гриппа и влиянию различных факторов на показатели поствакцинального ответа. Имеющиеся немногочисленные, но убедительные данные, свидетельствующие о клинической эффективности вакцинации против гриппа у пациентов с РЗ [55; 112], подтверждаются результатами, полученными нами на протяжении трех эпидемических сезонов. Так, в течение всего периода наблюдения ни одного случая гриппа или ГПЗ выявлено не было. Также не обнаружено нарастания частоты других ИВДП, хотя такие данные встречаются в некоторых работах, посвященных иммунизации детей [97], и являются одним из поводов отказа пациента от вакцинации. Единственный случай изолированной лихорадки предположительно вирусного генеза, купировавшийся самостоятельно, у пациентки, ежегодно болевшей гриппом или ГПЗ, не удовлетворяет определению ВОЗ.

Полученные в нашей работе данные свидетельствуют о безопасности вакцинации против гриппа среди пациентов с РА, АС и ССД, что подтверждается отсутствием серьезных поствакцинальных реакций либо обострения РЗ, независимо от проводимой антиревматической терапии, длительности или активности заболевания.

4.3. Длительная иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с ревматоидным артритом

Данные о длительной эффективности, иммуногенности и безопасности ППВ-23 у пациентов с РЗ практически отсутствуют. Работа израильских ученых, посвященная этому вопросу, носила ретроспективный характер и не давала ответов на вопросы о клинической эффективности вакцины. Кроме того, что немало важно, в распоряжении авторов не было исходных значений уровня пневмококковых АТ [25].

В нашем исследовании выполнена проспективная оценка иммуногенности ППВ-23 и клинического эффекта вакцинации (наличие или отсутствие инфекций ИНДП пневмококковой природы в течение периода наблюдения, их связь с динамикой титров поствакцинальных АТ) у пациентов с РА.

Тщательный анализ 4 случаев развития ИНДП в различные сроки после пневмококковой вакцинации позволил выявить следующее.

В первом случае пневмония возникла как осложнение ГПЗ у пациентки с длительно текущим РА, получавшей комбинированную терапию ГК 5 мг/сут (преднизолон), МТ 25 мг/сут. и этанерцептом 50 мг/нед. При исследовании бронхоальвеолярной жидкости бактериальная инфекция не была обнаружена, на рентгенограмме лёгких патологии также не отмечено, по данным компьютерной томографии – двусторонняя интерстициальная пневмония. После выздоровления и выписки из стационара повторных эпизодов пневмонии не зарегистрировано. Данная клиническая картина наиболее характерна для вирусной пневмонии, особенно с учётом дебюта с ГПЗ.

Во втором случае пневмония возникла у пациента в отделении интенсивной терапии, куда он поступил в связи с острым коронарным синдромом. Микробиологическое исследование не выполняли, но условия возникновения пневмонии (госпитальная, в отделении интенсивной терапии) позволяют высказать предположение о непневмококковой этиологии процесса.

В третьем случае имеются лишь анамнестические данные со слов пациента, длительно получающего терапию МТ 25 мг/нед. Медицинская документация об эпизоде пневмонии предоставлена не была.

Интерес представляет последний случай типично протекающей внебольничной пневмонии у пациентки А. с длительным неконтролируемым течением РА. Микробиологическое исследование вновь не проводилось, но учитывая типичную рентгенологическую картину, развитие инфекции вне условий стационара, и ответ на стандартную антибактериальную терапию, наиболее вероятно пневмония пневмококковой природы. По какой причине, несмотря на сохраняющийся высокий уровень пневмококковых АТ, пациентка перенесла пневмонию?

Ответов может быть несколько. Во-первых, известно, что активный RAper se повышает предрасположенность больных к инфекциям [11]. Представленный случай иллюстрирует это положение. По имеющимся в распоряжении исследователей данным, у пациентки постоянно сохранялись признаки активности заболевания (артриты, повышенные показатели воспалительной активности – СРБ, СОЭ). Вместе с высокой активностью РА значимым фактором риска в этом случае представляется длительный приём ГК – более 5 лет. По данным литературы, приём ГК в дозе 5–10 мг/сут преднизолона повышает риск развития СИ у пациентов с различными РЗ [36] в 1,9 раз. Особенностью этого случая являлось то, что, отказавшись от БПВП, А. продолжала неконтролируемый приём ГК в дозах 5–10 мг/сут. (ПЗ), самостоятельно варьируя дозу. Таким образом, несмотря на вакцинацию, сочетание значимых факторов риска послужило, возможно, «пусковым механизмом» для возникновения у пациентки пневмонии.

Как указывалось выше, имеет место отсутствие стопроцентной корреляции между уровнем пневмококковых IgG-АТ и клинической эффективностью вакцины. Подавляющая часть опубликованных исследований сосредоточена на иммуногенности пневмококковых вакцин, в то время как клиническую эффективность изучали гораздо реже, что, видимо, связано с короткими сроками наблюдения за больными и редкой в сравнении с гриппом и другими ИВДП частотой пневмоний. Примечательно, что в нашем исследовании при снижении КПО у 11 испытуемых не отмечено появление новых случаев ИНДП на протяжении всего многолетнего срока наблюдения. Напротив, в единственном случае верифицированной внебольничной пневмонии КПО оставался высоким. Выявленная корреляция ответа на вакцину через 3–5 лет после вакцинации с титром АТ к пневмококку до вакцинации может быть связана с методикой подсчёта КПО как отношения АТ на визите после вакцинации к исходному титру АТ. Чем меньше это значение, тем выше КПО даже при одинаковых значениях АТ на последующих визитах. В настоящее время нет единого метода определения поствакцинального иммунного ответа на ППВ-23, и, соответственно, нет общепризнанного мнения о том, какую концен-

трацию АТ считать протективной. Большинство авторов иммуногенность рассматривается как достаточная при КПО ≥ 2 [118].

В целом выявлена корреляция уровня поствакцинальных АТ у обследованных пациентов и выраженности снижения частоты респираторных инфекций после вакцинации, при этом аналогичной связи с изначальным уровнем АТ до вакцинации не прослеживалось, из этого можно сделать вывод о корреляции титров пневмококковых IgG и эффективности вакцины.

Как известно, *St. pneumoniae* может быть причиной инфекций не только нижних, но и верхних дыхательных путей [1], впрочем, в рутинной клинической практике бактериологическое исследование пациентов с подобными симптомами проводится редко. Тем не менее, полученные нами данные косвенно могут служить подтверждением роли пневмококка в этиологии ИВДП и инфекций ЛОР органов.

С учётом более чем 35-летнего опыта применения в клинической практике, пневмококковые вакцины расцениваются как безопасные. С этим полностью согласуются данные нашего исследования, где частота нежелательных реакций составила 33%. Эти реакции рассматривались как типичные поствакцинальные и претерпевали полное обратное развитие в течение суток без дополнительных мероприятий. Достоверной связи данных реакций с проводимой терапией не отмечалось. Не зарегистрировано ни одного случая обострения РА, достоверно связанного с проведенной вакцинацией, на протяжении всего срока наблюдения. Обострения РА носили спорадический характер и были обусловлены как вторичной неэффективностью терапии, так и другими причинами, не имевшими отношения к применению вакцины. За всё время наблюдения возникновения новых аутоиммунных феноменов или присоединения системных проявлений РА зарегистрировано не было. Следовательно, полученные результаты позволяют нам быть солидарными с точкой зрения швейцарских авторов, что вакцинация ППВ-23 не является триггером ни для возникновения РА, ни для его обострений [26].

Результаты наших исследований свидетельствуют о длительной клинической эффективности, иммуногенности и безопасности ППВ-23 у пациентов с РА.

В то же время вопрос ревакцинации пациентов с РА остается открытым. Так, к 4-5 годам наблюдения высокий уровень поствакцинальных АТ сохранялся почти у $\frac{3}{4}$ пациентов. Требуется ли этим больным введение дополнительной дозы пневмококковых антигенов? В рекомендациях EULAR по вакцинации, выпущенных в 2019 году, упоминаются две вакцины – ППВ-23 и ПКВ-13. Последняя является конъюгированной, а не полисахаридной вакциной, и широко применяется среди населения. Имеются неоднозначные данные о применении этой вакцины у пациентов с РА. В некоторых работах отмечается приемлемый уровень иммуногенности ПКВ-13 [85]. По другим данным, применение этой вакцины было сопряжено с риском достоверно более низкого, чем в контроле, иммунного ответа на фоне применения иммуносупрессивных препаратов [85; 92]. В настоящее время предлагаются различные схемы вакцинации пациентов с РА двумя вакцинами: как стартовая вакцинация ПКВ-13 с последующим введением ППВ-23 через несколько недель [84; 17], так и введение ПКВ-13 спустя 3 года после ППВ-23 [17]. Перспективным представляется проведение РКИ, оценивающих в долгосрочной перспективе две схемы вакцинации против пневмококковой инфекции: ППВ-23 через 8 недель после ПКВ-13 и ППВ-23 без ПКВ-13. Таким образом, вопрос о длительности поддержания протективного эффекта пневмококковых вакцин и, следовательно, сроках ревакцинации у пациентов с РА остается открытым и требует своего решения в дальнейших исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как свидетельствуют результаты нашего исследования, в XXI в. проблема коморбидных инфекций при РЗ остается весьма значимой.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у значительной части пациентов развитие РЗ приводило как к учащению, так и появлению новых инфекций, а сами инфекции приводили к обострению РЗ, даже если базисная терапия не отменялась. Лидирующее место в структуре инфекций, в том числе серьезных, занимают инфекции респираторного тракта. У больных РА с коморбидными состояниями и пациентов с СКВ значимо нарастал риск пневмоний после дебюта основного заболевания, а у пациентов с ССД и ИПЛ повышался риск ИВДП. Следовательно, вопросы профилактики распространенных инфекций дыхательных путей – гриппа и пневмонии у больных РЗ по-прежнему сохраняют свою актуальность.

Нами показано, что вакцинация пациентов с РА и АС против гриппа на протяжении трех эпидемических сезонов безопасна, не приводит к обострению РЗ или появлению аутоиммунных феноменов. Иммуногенность трехвалентной инактивированной вакцины против гриппа была сопоставимой с таковой в КГ. Случаев гриппа или ГПЗ на протяжении всего периода наблюдения не отмечено.

В ходе нашего исследования было показано, что ППВ-23 у пациентов с РА отличается приемлемыми параметрами безопасности, иммуногенности и эффективности, которые сохраняются на протяжении пяти лет после вакцинации.

Таким образом, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции должна стать важным компонентом курации больных РЗ. Интерес представляют дальнейшие исследования по указанной проблематике, которые, по мнению экспертов EULAR, в эпоху персонифицированной медицины должны быть направлены на оптимизацию стратификации индивидуального риска инфекции у больных РЗ. Результаты, полученные в процессе этих исследований, найдут свое применение в разработке индивидуальных программ вакцинации для каждого конкретного ревматологического пациента.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного ретроспективного когортного исследования, включавшего 245 пациентов с различными РЗ, показано, что частота серьезных инфекций (СИ), т. е. требовавших госпитализации или внутривенного введения антибактериальных препаратов, составила 38,1% среди больных СКВ, 26,2% – ССД, 23,7% – РА. Среди всех СИ наиболее частой была пневмония, наблюдавшаяся при РА в 62,9% случаев, ССД – 62,5%, СКВ – 61,9%.

2. Отмечено значимое нарастание риска пневмонии у пациентов с РА и сопутствующим сахарным диабетом (ОР 4,9, 95%-й ДИ 2,3–10,4, $p = 0,002$) и хронической сердечной недостаточностью (ОР 5,8, 95%-й ДИ 2,7–12,2, $p < 0,001$).

3. Риск пневмоний у больных СКВ значимо нарастал в связи с развитием основного заболевания (ОР 23,77, 95%-й ДИ 3,1–187,7, $p < 0,001$). При остром течении СКВ пневмонии встречаются значимо чаще, чем у пациентов с подострым и хроническим течением (ОР 4,41, 95%-й ДИ 1,12–17,35, $p < 0,009$).

4. Получена значимая взаимосвязь наличия СКВ с повышенной заболеваемостью гриппом и гриппоподобными заболеваниями при проведении корреляционного анализа по Спирмену ($r = 0,31$, $p = 0,031$). У больных СКВ суммарная доза циклофосфида имела значимую ассоциацию с частотой развития острого бронхита ($r = 0,415$, $p = 0,043$) и герпес-вирусными инфекциями ($r = 0,57$, $p = 0,003$).

5. У больных ССД частота ИВДП значимо увеличивалась при наличии фонового интерстициального заболевания лёгких ($p = 0,039$).

6. На когорте из 96 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов (62 пациента с РА и 34 – с АС) продемонстрирована полная клиническая эффективность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа и положительная иммунная реакция на нее в течение трех эпидемических сезонов 2016–2019 гг. Среди больных РА доля «ответчиков» на вакцину по наиболее вирулентному штамму H1N1 составила 68%, АС – 78,5%, в контроле – 75%. Проводимая терапия иФНО- α и МТ не оказывала значимого влияния на поствакцинальный ответ.

7. У большинства пациентов с РА (71,2%) и АС (73,5%) во всех анализируемых эпидемических сезонах гриппа отмечено бессимптомное течение поствакцинального периода. Локальные реакции и общие реакции слабой степени выраженности наблюдались в 28,8% и 26,4% случаев, соответственно. Это были типичные поствакцинальные реакции, претерпевающие разрешение без дополнительного вмешательства в течение суток. За весь период наблюдения обострение РА или АС, либо развитие новых клинически значимых феноменов не наблюдалось ни в одном случае.

8. В ходе пятилетнего проспективного наблюдения отмечена достаточная и длительная иммуногенность ППВ-23 у больных РА. Значимое повышение коэффициента поствакцинального ответа сохранялось по истечении указанного периода у 68,3% пациентов. Констатирована высокая степень безопасности и клинической эффективности вакцинации ППВ-23 у больных РА. На протяжении пятилетнего наблюдения обострений РА, ассоциированных с вакцинацией, а также новых аутоиммунных феноменов не выявлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Вакцинация трехвалентной инактивированной сплит-вакциной против гриппа, содержащей актуальные вирусные штаммы, согласно рекомендациям ВОЗ, показана всем пациентам с РА и АС в отсутствие противопоказаний перед каждым эпидемическим сезоном.

2. Вакцинацию трехвалентной инактивированной сплит-вакциной против гриппа возможно проводить на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии как БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), так и ГИБП из группы иФНО- α .

3. Высокая активность РЗ не является противопоказанием для вакцинации против гриппа трехвалентной инактивированной сплит-вакциной пациентов с РА и АС.

4. Пациентов с РА нецелесообразно ревакцинировать ППВ-23 ранее, чем через пять лет после первой иммунизации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБА – абатацепт

АЗА – азатиоприн

АНФ – антинуклеарный фактор

АС – анкилозирующий спондилит

АТ – антитело

АФС – антифосфолипидный синдром

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГА – гемагглютинин

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГК – глюкокортикоиды

ГПЗ – гриппоподобное заболевание

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВДП – инфекция верхних дыхательных путей

ИНДП – инфекция нижних дыхательных путей

ИПЛ – интерстициальное поражение лёгких

иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа

КГ – контрольная группа

КПО – коэффициент поствакцинального ответа

ЛЕФ – лефлуномид

ММФ – микофенолата мофетил

МТ – метотрексат

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ППВ-23 – 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина

ПКВ-13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

ОП – оптическая плотность

РА – ревматоидный артрит

РЗ – ревматическое заболевание

РТМ – ритуксимаб

СИ – серьезная инфекция

СКВ – системная красная волчанка

СпА – спондилоартрит

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССД – системная склеродермия

ТОФА – тофацитиниб

ТЦЗ – тоцилизумаб

ЦФ – циклофосфамид

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ACR – American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)

BAFF – B-cell activating factor (фактор, активирующий В-клетки)

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (индекс активности АС)

DAS28 – Disease Activity Score (индекс активности РА)

EULAR – European League Against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига)

HAQ – Health Assessment Questionnaire (анкета оценки здоровья)

HZ-инфекция – инфекция, вызываемая вирусом Herpes Zoster SLEDAI – SLE Disease Activity Index (индекс активности СКВ)

RABBIT score – Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy (RABBIT) Risk Score (риск инфекций у пациентов с РА на терапии ГИБП)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов, А. А. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций / А. А. Баранов, Н. И. Брико, Л. С. Намазова-Баранова // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 79–84.
2. Белов, Б. С. Пневмонии при ревматических заболеваниях / Б. С. Белов, М. В. Полянская, Р. М. Балабанова // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 47 (3). – Р. 67–73.
3. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике / под редакцией академика, профессора А. Г. Чучалина, главного внештатного инфекциониста СЗФО проф. Т. В. Сологуб. – Санкт-Петербург : НП-Принт, 2014. – 192 с.
4. Европейское руководство по клинической оценке противoinфекционных лекарственных средств / под ред. Т. R. Veam Jr. [и др.] ; пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина, Л. С. Страчунского. – Смоленск : Амипресс, 1996. – 319 с.
5. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции : метод. рекомендации : [утв. Роспотребнадзором 08.02.2008 № 01/816-8-34] // Бюллетень нормативных и методических документов госсанэпиднадзора. – 2008. – № 1.
6. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А. Г. Чучалин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 84–126.
7. Намазова-Баранова, Л. С. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире / Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – № 15 (1). – Р. 58–74.
8. Наумцева, М. С. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения / М. С. Наумцева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (6). – Р. 674–680.

9. Наумцева, М. С. Применение 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом / М. С. Наумцева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – № 14 (4). – P. 67–73.

10. Российские клинические рекомендации: ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.

11. Accortt, N. A. Impact of Sustained Remission on the Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis / N. A. Accortt [et al.] // Arthritis Care & Research (Hoboken). – 2018. – N 70 (5). – С. 679–684.

12. Akamatsu, T. Evaluation of antibody levels over 3 years after 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with pulmonary diseases receiving steroids and immunosuppressive agents / T. Akamatsu [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2015. – N 48 (3). – P. 125–129.

13. Alten, R. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept / R. Alten [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2016. – N 17. – P. 231.

14. Arad, U. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab / U. Arad [et al.] // Vaccine. – 2011. – N 29. – P. 1643–1648.

15. Au, K. Corrona Investigators. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis / K. Au [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2011. – N 70(5). – P. 785–791.

16. Bachi, A. L. Increased production of autoantibodies and specific antibodies in response to influenza virus vaccination in physically active older individuals / A. L. Bachi [et al.] // Results in Immunology. – 2013. – № 3. – P. 10–6.

17. Bahuaud, M. Immunogenicity and persistence of a prime–boost re–vaccination strategy for pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis / M. Bahuaud [et al.] // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2018. – N 14 (6). – P. 1464–1470.

18. Baillet, A. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice : a

EULAR initiative / A. Baillet [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – N 75(6). – P. 965–973.

19. Barzilai, O. Viral infection can induce the production of autoantibodies: review / O. Barzilai, M. Ram, Y. Shoenfeld // *Current opinion in rheumatology*. – 2007. – N 19 (6). – P. 636–643.

20. Battafarano, D. F. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization / D. F. Battafarano [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 1998. – Vol. 41, N 10. – P. 828–834.

21. Blumentals, W. A. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study / W. A. Blumentals [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2012. – N 13. – P. 158.

22. Borba, H. H. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis / H. H. Borba [et al.] // *BioDrugs*. – 2014. – N 28 (2). – P. 211–228.

23. Bosch, X. Infections in systemic lupus erythematosus : a prospective and controlled study of 110 patients / X. Bosch [et al.] // *Lupus*. – 2006. – N 15. – P. 584–589.

24. Brenol, C. V. Vaccination Recommendations for Adults With Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases in Latin America / C. V. Brenol [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology*. – 2018. – N 24(3). – P. 138–147.

25. Broyde, A. Long-term Efficacy of an Antipneumococcal Polysaccharide Vaccine among Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases / A. Broyde [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2016. – N 43 (2). – P. 267–272.

26. Bühler, S. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / S. Bühler [et al.] // *Swiss Medical Weekly*. – 2015. – N 145. – P. w14159.

27. Caporuscio, S. Immunogenicity of 13-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis / S. Caporuscio [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2015. – N 74. – P. 1023–1024.

28. Casalino, E. Influenza virus infections among patients attending emergency department according to main reason to presenting to ED: a 3-year prospective observa-

tional study during seasonal epidemic periods / E. Casalino [et al.] // PLoS One. – 2017. – N 12 (8).

29. Chalmers, A. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity / A. Chalmers [et al.] // Journal of Rheumatology. – 1994. – N 21(7). – P. 1203–1206.

30. C Chang, C. C. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study / C. C. Chang [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – N 6. – P. 37817.

31. Chen, C. M. Clinical effectiveness of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis / C. M. Chen [et al.] // International Journal of Rheumatic Diseases – 2018. – N 21 (6). – P. 1246–1253.

32. Chen, D. Infection in southern chinese patients with systemic lupus erythematosus : spectrum, drug resistance, outcomes, and risk factors / D. Chen [et al.] // Journal of Rheumatology. – 2016. – N 43 (9). – P. 1650–1666.

33. Croft, S. M. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus erythematosus / S. M. Croft [et al.] // The Journal of rheumatology. – 1984. – Vol. 11, N 2. – P. 141–146.

34. Crowson, C. S. Development and validation of a risk score for serious infection in patients with rheumatoid arthritis / C. S. Crowson [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2012. – N 64 (9). – P. 2847–2855.

35. Danza, A. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies / A. Danza, G. Ruiz-Irastorza // Lupus. – 2013. – N 22 (12). – P. 1286–1294.

36. Dixon, W. G. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case–control analysis / W. G. Dixon [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2012. – N 71. – P. 1128–1133.

37. Doran, M. F. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study / M. F. Doran // Arthritis and rheumatism. – 2002. – N 46 (9). – P. 2287–2293.

38. Dransfield, M. T. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease: NIH COPD Clinical Research Network / M. T. Dransfield [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – N 55. – P. e35–44.

39. Elkayam, O. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / O. Elkayam [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2010. – N 39. – P. 442–447.

40. Furer, V. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / O. Furer [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – N 79. – P. 39-52.

41. Emery, P. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial / P. Emery [et al.] ; DANCER Study Group // *Arthritis & Rheumatology* – 2006, May. – N 54 (5). – P. 1390–1400.

42. Feldman, C. H. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis / C. H. Feldman [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*,. – 2015. – N 67(6). – P. 1577–1585.

43. Feldman, C. H. Comparative Rates of Serious Infections Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus Receiving Immunosuppressive Medications / C. H. Feldman [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*,. – 2017. – № 69(2). – P. 387–397.

44. Ferlito, C. Lack of evidence for post-vaccine onset of autoimmune/lymphoproliferative disorders, during a nine-month follow-up in multiply vaccinated Italian military personnel / C. Ferlito [et al.] // *Clinical Immunology* – 2017. – N 181. – P. 60–66.

45. Ferraro-Peyret, C. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study / C. Ferraro-Peyret [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. – 2004. – N 6 (6). – P. 535–543.

46. Fomin, I. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers / I. Fomin [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2006 Feb. – N 65 (2). – P. 191–194.

47. Foocharoen, C. Incidence rate and causes of infection in Thai systemic sclerosis patients / C. Foocharoen [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases* – 2012. – N 15 (3). – P. 277–283.

48. Franklin, J. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis / J. Franklin [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2007. – N 66 (3). – P. 308–312.

49. Friedman, M. A. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs / M. A. Friedman, K. L. Winthrop // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. – 2017. – N 43 (1). – P. 1–13.

50. Goldbach-Mansky, R. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset / R. Goldbach-Mansky [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2000. – N 2 (3). – P. 236–243.

51. Grøn, K. L. Risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab in Denmark and Sweden / K. L. Grøn [et al.] ; ARTIS Study Group // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – N 78 (3). – P. 320–327.

52. Guo, Y. P. The prevalence of antinuclear antibodies in the general population of china: a cross-sectional study / Y. P. Guo [et al.] // *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. – 2014. – N 76. – P. 116–119.

53. Harrison, N. Predictors for influenza vaccine acceptance among patients with inflammatory rheumatic diseases / N. Harrison [et al.] // *Vaccine*. – 2018. – N 36 (32 Pt B). – P. 4875–4879.

54. Haugh, M. A trivalent, inactivated influenza vaccine (Vaxigrip®): summary of almost 50 years of experience and more than 1.8 billion doses distributed in over 120 countries / M. Haugh [et al.] // *Expert Review of Vaccines*. – 2017. – Vol. 16, N 6. – P. 545–564.

55. Herron, A. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases / A. Herron [et al.] // Safety and efficacy. JAMA. – 1979. – N 242 (1). – P. 53–56.
56. Hilleman, M. R. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries: review / M. R. Hilleman // Vaccine. – 2000. – N 18 (15). – P. 1436–1447.
57. Hua, C. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis : a systematic review and meta-analysis / C. Hua T. Barnetche, B. Combe // Arthritis Care and Research. – 2014. – N 66(7). – P. 1016–1026.
58. Huang, Y. Is rheumatoid arthritis associated with reduced immunogenicity of the influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis / Y. Huang, H. Wang, W. W. S. Tam // Current Medical Research and Opinion. – 2017. – N 33 (10). – P. 1901–1908..
59. Hung, C. C. A 5-year longitudinal follow-up study of serological responses to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination among patients with HIV infection who received highly active antiretroviral therapy / C. C. Hung [et al.] // HIV Medicine. – 2010. – N 11. – P. 54–63.
60. Iwamoto, M. Low level of seroconversion after a novel influenza A/H1N1/2009 vaccination in Japanese patients with rheumatoid arthritis in the 2009 season / M. Iwamoto [et al.] // Rheumatology International.– 2012. – N 32 (11). – P. 3691–3694.
61. Iwata, S. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus / S. Iwata [et al.] // Lupus. – 2018. – N 27 (5). – P. 802–811.
62. Jain, V. K. Effect of disease-modifying antirheumatic drug therapy on immune response to trivalent influenza vaccine in rheumatoid arthritis / V. K. Jain [et al.] // Indian Journal of Medical Research. – 2017. – N 145(4). – P. 464–470.
63. Jeong, S. J. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus / S. J. Jeong [et al.] // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 2009. – N 41. – P. 268–274.

64. Juarez, M. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis / M. Juarez [et al.] // *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. – 2003. – N 29. – P. 163–184.

65. Kanakoudi-Tsakalidou, F. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy / F. Kanakoudi-Tsakalidou [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*.. – 2001. – № 19 (5). – P. 589–594.

66. Kivitz, A. J. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol : results from a single-blind randomized phase IV trial / A. J. Kivitz [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2014. – N 41. – P. 648–657.

67. Kuszniierz, G. Impact of influenza in the post-pandemic phase: Clinical features in hospitalized patients with influenza A (H1N1) pdm09 and H3N2 viruses, during 2013 in Santa Fe, Argentina / G. Kuszniierz [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2017. – N 89(7). – P. 1186–1191.

68. Li, X. Survival rate, causes of death, and risk factors in systemic sclerosis : a large cohort study / X. Li [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2018. – N 37 (11). – P. 3051–3056.

69. Liao, K. P. Associations of autoantibodies, autoimmune risk alleles, and clinical diagnoses from the electronic medical records in rheumatoid arthritis cases and non-rheumatoid arthritis controls / K. P. Liao [et al.] // *Arthritis & Rheumatology* – 2013. – N 65(3). – P. 571–581.

70. Lim, W. S. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines / W. S. Lim [et al.] // *Thorax*. – 2001. – N 56. – P. 296–301.

71. Lin, C. H. Infection-related hospitalization and risk of end-stage renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study / C. H. Lin [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2017. –N 32 (10). – P. 1683–1690.

72. Listing, J. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment / J. Listing, K. Gerhold, A. Zink // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – N 52 (1). – P. 53–61.

73. Luijten, R.K. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections / R.K. Luijten [et al.] // *Lupus*. – 2014. – N 23(14). – P. 1512-1516.

74. McCarthy, E. M. British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register / E. M. McCarthy [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2018. – N 57 (3). – P. 470–479.

75. Merrill, J. T. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial / J. T. Merrill [et al.] // *Arthritis & Rheumatology* – 2010. – N 62 (1). – P. 222–233..

76. Milanetti, F. Safety and immunogenicity of co-administered MF59-adjuvanted 2009 pandemic and plain 2009-10 seasonal influenza vaccines in rheumatoid arthritis patients on biological / F. Milanetti [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2014. – N 177 (1). – P. 287–294.

77. Minchole, E. Seasonal Influenza A H1N1pdm09 Virus and Severe Outcomes: a reason for broader vaccination in non-elderly, at-risk people / E. Minchole [et al.] // *PLoS ONE*. – 2016. – N 11 (11). – P. e0165711.

78. Morel, J. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 764 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance and efficacy data from the French registry Regate (REGistry-RoAcTEmra) / J. Morel [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2012. – Vol. 64. – Suppl. 10. – P. 152.

79. Moura, C. S. Use of disease-modifying anti-rheumatic or anti-tumour necrosis factor drugs and risk of hospitalized infection in ankylosing spondylitis / C. S. Moura [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2018. – N 16. – P. 1–7.

80. Musher, D. M. Antibody to capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* at the time of hospital admission for Pneumococcal pneumonia / D. M. Musher [et al.] // *The Journal of infectious diseases*. – 2000. – Vol. 182, N 1. – P. 158–167.

81. Mutru, O. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis / O. Mutru [et al.] // *British medical journal (Clinical research ed.)*. – 1985. – N 290 (6484). – P. 1797–1799.

82. Nakafero, G. Predictors and temporal trend of flu vaccination in auto-immune rheumatic diseases in the UK: a nationwide prospective cohort study / G. Nakafero [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2018. – N 57 (10). – P. 1726–1734.

83. Narváez, J. Effectiveness and safety of rituximab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated calcinosis: a case series and systematic review of the literature / J. Narváez [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2019. – N 18(3). – P. 262–269.

84. Nguyen, M. T. T. Initial serological response after prime-boost pneumococcal vaccination in rheumatoid arthritis patients: results of a randomized controlled trial / M. T. T. Nguyen [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2017. – N 44 (12). – P. 1794–1803.

85. Nived, P. 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 / P. Nived [et al.] // *BMC Rheumatology*. – 2018. – N 2. – P. 12.

86. Osterholm, M. T. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines : a systematic review and meta-analysis / M. T. Osterholm [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2012. – N 12. – P. 36–44.

87. Park, J. K. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial / J. K. Park [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – N 76 (9). – P. 1559–1565.

88. Park, J. K. Interaction between B-cell activation factor and methotrexate impacts immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid ar-

thritis / J. K. Park [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – N 78(2). – P. 282–284.

89. Piga, M. Population-based analysis of hospitalizations for patients with systemic sclerosis in a West-European region over the period 2001–2012 / M. Piga [et al.] // *Rheumatology International*. – 2016. – N 36 (1). – P. 73–81.

90. Plotkin, S. A. Correlates of protection induced by vaccination / S. A. Plotkin // *Clinical and vaccine immunology*. – 2010. – Vol. 17, N 7. – P. 1055–1065.

91. Quartuccio, L. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: usefulness of administrative data / L. Quartuccio [et al.] // *Journal of Advanced Research*. – 2018. – N 15. – P. 87–93.

92. Rákóczi, É. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept / É. Rákóczi [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2016. – N 83 (6). – P. 675–679.

93. Poudel R. D. Mortality, length of stay and cost of hospitalization among patients with systemic sclerosis: results from the National Inpatient Sample / D. R. Poudel [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2018. – N 57 (9). – P. 1611–1622.

94. Ravindran, V. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis / V. Ravindran, S. Rachapalli, E. H. Choy // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – N 48. – P. 807–811.

95. Ribeiro, A. C. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice / A. C. Ribeiro [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – № 70 (12). – P. 2144–2147.

96. Ribeiro, A. C. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis / A. C. Ribeiro [et al.] // *Arthritis Care and Research*. – 2013. – N 65. – P. 476–480.

97. Rikin, S. Assessment of temporally-related acute respiratory illness following influenza vaccination / S. Rikin [et al.] // *Vaccine*. – 2018. – N 36 (15). – P. 1958–1964.

98. Rivera-Correa, J. Divergent Roles of Antiself Antibodies during Infection / J. Rivera-Correa, A. Rodriguez // *Trends in Immunology*. – 2018. – № 39 (7). – P. 515–522.

99. Rúa-Figueroa, Í. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus / Í. Rúa-Figueroa [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2017. – N 47 (1). – P. 38–45.

100. Rutherford, A. I. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis / A. I. Rutherford [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2018. – N 57 (6). – P. 997–1001.

101. Rutherford, A. I. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis / A. I. Rutherford [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – N 77 (6). – P. 905–910.

102. Saad, C. G. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases / C. G. Saad [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – N 70 (6). –P. 1068–1073.

103. Salemi, S. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity / S. Salemi [et al.] // *Clinical Immunology* – 2010. –N 134 (2). – P. 113–120.

104. Sellers, S. A. The hidden burden of influenza: review of the extra-pulmonary complications of influenza infection / S. A. Sellers [et al.] // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. – 2017. – N 11 (5). – P. 372–393.

105. Shoenfeld, Y. 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants / Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin // *Journal of Autoimmunity*. – 2010. – N 36 (1). – P. 4–8.

106. Singh, J. A. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / J. A. Singh [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – N 386 (9990). – P. 258–265.

107. Singh, J. A. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / J. A. Singh [et al.] // *Arthritis Care and Research*. – 2016. – N 68 (1). – P. 1–25.

108. Singh, J. A. Infections With Biologics in Rheumatoid Arthritis and Related Conditions: a Scoping Review of Serious or Hospitalized Infections in Observational Studies / J. A. Singh // *Current Rheumatology Reports*. – 2016. – N 18 (10). – P. 61.

109. Skare, T. L. Infections and systemic lupus erythematosus / T. L. Skare [et al.] // *Einstein (Sao Paulo)*. – 2016. – N 14 (1). – P. 47–51.

110. Smitten, A.L. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis / A.L. Smitten [et al] // *The Journal of Rheumatology*. – 2008. – №35(3). – P. 387-93.

111. Steiner, G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance / G. Steiner, J. Smolen // *Arthritis Research & Therapy*. – 2002. – N 4. Suppl 2. – P. S1–5.

112. Stojanovich, L. THU0290 Effectiveness and safety of influenza vaccination in patients with autoimmune rheumatic diseases / L. Stojanovich, M. Milanovic, A. Djokovic // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – N 73. – P. 283.

113. Stojanovich, L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) / L. Stojanovich // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2006. – N 13. –P. 373–375.

114. Subesinghe, S. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis / S. Subesinghe [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2018. – N 45 (6). – P. 733–744.

115. Teh, C. L. Severe infections in systemic lupus erythematosus : disease pattern and predictors of infection-related mortality / C. L. Teh, S. A. Wan, G. R. Ling // *Clinical Rheumatology*. – 2018. – N 37 (8). – P. 2081–2086.

116. Tektonidou, M. G. Burden of Serious Infections in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: a national population based study, 1996–2011 / M. G. Tektonidou [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2015. – N 67. – P. 1078–1085.

117. Toplak, N. Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults / N. Toplak [etc.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2008. – N 8 (2). – P. 134–138.

118. Training manual for Enzyme linked immunosorbent assay for the quantitation of *Streptococcus pneumoniae* serotype specific IgG (Pn PS ELISA) // *Bacterial Respiratory Pathogen Reference Laboratory* : сайт. – URL: //http://www.vaccine.uab.edu/ELISA%20protocol.pdf. – Загл. с экрана.

119. Tsuru, T. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab / T. Tsuru, K. Terao, M. Murakami // *Modern Rheumatology*. – 2014. – N 24 (3). – P. 511–516.

120. Tyndall, A. J. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database / A. J. Tyndall [etc.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – N 69 (10). – P. 1809–1815.

121. 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) / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2012. – Vol. 12, N 61 (40). – P. 816–819.

122. Van Aalst, M. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: a systematic review and meta-analysis / M. Van Aalst [etc.] // *Vaccine*. – 2018. – N 36 (39). – P. 5832–5845.

123. Van Assen, S. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab / S. Van Assen [et al.] // *Arthritis & Rheumatology* – 2010. – N 62. – P. 75–81.

124. Van Assen, S. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / S. Van Assen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – N 70 (3). – P. 414–422.

125. Wakabayashi, A. Clinical characteristics and prognostic factors of pneumonia in patients with and without rheumatoid arthritis / A. Wakabayashi [etc.] / Ishiguro, Y. Miyahara // *PLoS One*. – 2018. – N 13 (8). – P. e0201799.

126. Wallace, D. J. Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to 13 years in patients with systemic lupus erythematosus / D. J. Wallace [etc.] // *Arthritis & Rheumatology*,. – 2019. – N 71(7). – P. 1125-1134.

127. Wallis, D. Infection risk and biologics: current update / D. Wallis // *Current opinion in rheumatology*. – 2014. – N 26 (4). – P. 404–409.

128. Wangkaew, S. Causes of death, survival and risk factors of mortality in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study / S. Wangkaew [et al.] // *Rheumatology International*. – 2017. – N 37 (12). – P. 2087–2094.

129. Westra, J. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients / J. Westra [etc.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2014. – N 178 (1). – P. 40–47.

130. Widdifield, J. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis / J. Widdifield [et al.] // *Arthritis Care and Research*. – 2013. – N 65 (3). – P. 353–361.

131. Winthrop, K. L. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis / K. L. Winthrop [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – N 75. – P. 687–695.

132. Wong, P. K. K. A practical approach to vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Australia / P. K. K. Wong [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2017. – N 47 (5). – P. 491–500.

133. Wood, S. C. Effectiveness and economical impact of vaccination against influenza among a working population in Moscow / S. C. Wood, A. Alexseiv, V. H. Nguyen // *Vaccine*. – 1999. – N 17. Suppl 3. – P. 81–87.

134. Wotton, C. J. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses / C. J. Wotton, M. J. Goldacre // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 2012. – N 66 (12). – P. 1177–1181.

135. Wuerth, B. A. Trends in Pneumonia Mortality Rates and Hospitalizations by Organism, United States, 2002–2011 (1) / B. A. Wuerth [etc.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2016. – N 22 (9). – P. 1624–1627.

136. Xu, Z. Risk of infection in patients with spondyloarthritis and ankylosing spondylitis receiving antitumor necrosis factor therapy : a meta-analysis of randomized controlled trials / Z. Xu [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – N 14 (4). – P. 3491–3500.

137. Yamanaka, H. Infection rates in patients from five rheumatoid arthritis (RA) registries: contextualising an RA clinical trial programme / H. Yamanaka [et al.] // *RMD Open*. – 2017. – N 3.

138. Yukawa, N. Correlation of antinuclear antibody and anti-double-stranded DNA antibody with clinical response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective clinical study / N. Yukawa [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2011. – N 13(6). – R213.

139. Yurkovich, M. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies / M. Yurkovich // *Arthritis care & research*. – 2014. – N 66 (4). – P. 608–616.

140. Zink, A. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections / A. Zink [etc.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – N 73 (9). – P. 1673–1676.

141. Zonana-Nacach, A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study / A. Zonana-Nacach [et al.] // *Lupus*. – 2001. – N 10. – P. 505–510.

ПРИЛОЖЕНИЯ**Приложение А
(обязательное).****Тематическая карта пациента с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией**

Дата заполнения опросника _____ и/б _____ а/к _____

Номер телефона/ email: _____

ФИО: _____

Пол: Мужской Женский

Возраст: _____ лет

Длительность заболевания _____ лет _____ мес

Какие прививки проводились во взрослом состоянии:Переносили ли Вы какие-либо инфекции? Нет Да **БОЛЕЛИ ЛИ ВЫ СЛЕДУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ:**

	До начала ревматоидного артрита	После начала ревматоидного артрита
Простудные заболевания (ОРВИ)		
1. Не болею	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Болею 1-2 раза в год	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Болею чаще трех раз в год	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Грипп		
1. Да	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Тонзиллит («ангина»), гайморит		
1. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Тонзиллит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Гайморит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Пневмония		
1. Да	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Туберкулез		
1. Да	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Бронхит		
1. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Да, острый	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Да, у меня хронический бронхит		
Пиелонефрит		
1. Да	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Другие инфекции мочевыводящих путей		
1. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Да, уретрит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Да, цистит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки		
1. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Да, инфицировались язвы (напр., кистей/стоп)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Да, флегмона	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Да, абсцесс	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Инфекции половых органов		
1. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Да, сальпингит/ сальпингоофорит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Да, орхит/ баланит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Да, генитальный герпес	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Да, другие	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Герпес-вирусные инфекции		
1. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Да, простой герпес («простуда» на губах)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Да, опоясывающий герпес	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Да, мононуклеоз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Да, ветряную оспу (во взрослом возрасте)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Гепатиты		
1. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Да, гепатит А	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Да, гепатит В	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Да, гепатит С	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Да, другие гепатиты	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Другие вирусные заболевания		
1. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Да, корь (во взрослом возрасте)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Да, краснуху (во взрослом возрасте)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Кишечные инфекции		
1. Да	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Грибковые инфекции		
1. Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Да, онихомикоз (грибковая инфекция ногтей)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Да, пневмоцистную пневмонию	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Да, разноцветный (отрубевидный) лишай	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Да, кандидоз слизистых/кожи
6. Другие

Инфекции нервной системы

1. Нет
2. Да, энцефалит
3. Да, менингит

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Инфекции глаз

1. Нет
2. Да, конъюнктивит
3. Да, другие

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Инфекции уха

1. Нет
2. Да, отит

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Инфекции костей

1. Нет
2. Да, гнойный артрит
3. Да, остеомиелит
4. Да, туберкулез костей

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Переносили ли Вы какие-либо другие инфекции, не указанные в опроснике?

1. Да
2. Нет

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Отмечалось ли обострение ревматоидного артрита на фоне/после инфекции?

ДА НЕТ

Отменялись ли препараты для лечения ревматоидного артрита в связи с инфекцией?

ДА НЕТ

Изменялась ли схема лечения ревматоидного артрита в дальнейшем по причине частых инфекций?

ДА НЕТ

Отмечалось ли учащение инфекций на фоне ревматоидного артрита?

ДА НЕТ

Отмечалось ли снижение частоты инфекций на фоне ревматоидного артрита?

ДА НЕТ

**Приложение Б
(справочное).
Индекс DAS28**

DAS28 рассчитывается с помощью ЧБС и ЧПС, оцененных на 28 суставах, общей оценки пациента (ВАШ) и уровня СОЭ (СРБ) по следующим формулам:

$$\text{DAS28(СРБ)} = 0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 \times \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,36 \times \log_{\text{nat}}(\text{СРБ}+1) + \\ + 0,014 \times \text{Общая оценка пациентом (ВАШ)} + 0,96;$$

$$\text{DAS28(СОЭ)} = 0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 \times \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70 \times \log_{\text{nat}}(\text{СОЭ}) + \\ + 0,014 \times \text{Общая оценка пациентом (ВАШ)}.$$

28 оцениваемых суставов:

- а) плечевые,
- б) локтевые,
- в) лучезапястные,
- г) 1-й МФС,
- д) 2–5-й ПМФС,
- е) 1–5-я ПФС, коленные суставы.

**Приложение В
(справочное).
Индекс DASDAI**

Индекс BASDAI состоит из 10 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно:

1. Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?

Не было									Очень выраженная	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2. Как бы Вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю?

Не было									Очень выраженная	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

3. Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю?

Не было									Очень выраженная	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

4. Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них (за последнюю неделю)?

Не было									Очень выраженная	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

5. Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания (за последнюю неделю)?

Не было									Очень выраженная
---------	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания (за последнюю неделю)?

Не было

2 часа и больше

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Расчет индекса BASDAI выполняется по формуле:

$$(п.1 + п.2 + п.3 + п4 + (п.5 + п.6)/2)/5.$$

Если индекс BASDAI > 4, активность АС считается высокой.

Приложение Г
(справочное).
Диагностические критерии ревматоидного артрита

Таблица Г.1 – Диагностические критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR 2010 г.)

А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном обследовании) (0-5 баллов):	
1 крупный сустав	0 баллов
2–10 крупных суставов	1 балл
1–3 малых суставов (крупные суставы не учитываются)	2 балла
4–10 малых суставов (крупные суставы не учитываются)	3 балла
>10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5 баллов
Б. результаты лабораторных методов определения РФ и АЦЦП (0-3 балла, требуется положительный результат как минимум одного метода):	
РФ и АЦЦП отрицательные	0 баллов
Слабоположительные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, не более чем в 3 раза)	2 балла
Высокоположительные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы более чем в 3 раза)	3 балла
В. Результаты лабораторных методов определения острофазовых показателей (0-1 балл; требуется положительный результат как минимум одного метода)	
Концентрации СРБ в норме и СОЭ в норме	0 баллов
Повышение СОЭ или СРБ	1 балл
Г. Длительность артрита (0-1 балл)	
< 6 недель	0 баллов
≥ 6 недель	1 балл

Для постановки диагноза необходимо не менее 6 из 10 баллов.

Приложение Д
(справочное).
Диагностические критерии анкилозирующего спондилита
(Модифицированные Нью-Йоркские критерии, 1984 г.)

1. Клинические критерии:

- боль в нижней части спины, длящиеся не менее 3 месяцев, уменьшающиеся после физических упражнений и не стихающие в покое;
- ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в саггитальной и фронтальной плоскостях;
- ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с показателями у здоровых лиц.

2. Рентгенологический критерий:

- сакроилеит: двусторонний (стадия ≥ 2) или односторонний (стадия III-IV).

Диагноз считается достоверным при наличии рентгенологического критерия в сочетании с хотя бы одним клиническим критерием.

Приложение Е
(справочное).
Диагностические критерии системной красной волчанки (SLICC
(Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012).

Клинические критерии

1. Острое, активное поражение кожи:

- сыпь на скулах (не оценивается, если сыпь дискоидная);
- буллезные высыпания;
- токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ;
- макулопапулезная сыпь;
- фотосенсибилизация – кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет;
- или подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями).

2. Хроническая кожная волчанка:

- классическая дискоидная сыпь:
 - а) локализованная (выше шеи);
 - б) генерализованная (выше и ниже шеи);
- гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи;
- панникулит;
- поражение слизистых оболочек;
- отечные эритематозные бляшки на туловище;
- капилляриты (красная волчанка обморожения, Хатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей);
- дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap.

3. Язвы слизистых оболочек (при отсутствии таких причин, как васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов):

Ротовой полости:

- нёбо;
- щеки;
- язык.

Носовой полости.

4. *Нерубцовая алопеция* (диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками) (при отсутствии таких причин, как очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа и андрогенная).

5. *Артрит:*

- синовит двух и более суставов, характеризующийся отёком или выпотом;
- или болезненность двух суставов или более и утренняя скованность по крайней мере 30 мин.

6. *Серозит:*

- типичный плеврит в течение более 1 суток
или плевральный выпот
или шум трения плевры;
- типичная перикардальная боль (в положении лежа, купируемая положением сидя с наклоном вперед) в течение более 1 суток
или перикардальный выпот
или шум трения перикарда
или электрокардиографические признаки перикардита (при отсутствии таких причин, как инфекция, уремия и перикардит Дресслера).

7. *Поражение почек:*

- соотношение уровня белка и креатинина (или суточная протеинурия) в моче, более 500 мг белка за 24 часа;
- или эритроциты в моче 5 или более, или цилиндры в моче 5 или более.

8. *Нейропсихические поражения:*

- эпилептический приступ;
- психоз;

- моно/ полиневрит (при отсутствии других причин, таких как первичный васкулит);
- миелит;
- патология черепно-мозговых нервов/ периферическая невропатия (при отсутствии других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет);
- острое нарушение сознания (при отсутствии других причин, в том числе токсических/ метаболических, уремии, лекарственных).

9. *Гемолитическая анемия.*

10. *Лейкопения* ($<4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, по крайней мере 1 раз) (при отсутствии других причин, таких как синдром Фелти, лекарственные и портальной гипертензии)

или лимфопения ($<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, по крайней мере 1 раз) (при отсутствии других причин, таких как прием глюкокортикоидов и других лекарственных препаратов, наличие инфекции).

11. *Тромбоцитопения* ($<100 \cdot 10^9/\text{л}$, по крайней мере 1 раз) (при отсутствии других причин, таких как прием препаратов, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура).

Иммунологические критерии

1. *Антинуклеарные антитела* выше уровня референтных значений лаборатории.
2. *Антитела к нативной ДНК* выше уровня референтных значений лаборатории, или более двукратного увеличения при использовании иммуноферментного метода (ELISA) – качественного скрининга на аутоантитела класса IgG к ядерным антигенам).
3. *Антитела к ядерному антигену Sm (Anti-Sm).*
4. *Позитивные антифосфолипидные антитела*, определенные любым из следующих способов:
 - положительный волчаночный антикоагулянт;
 - ложноположительная реакция Вассермана;
 - средний или высокий титр антифосфолипидных антител (IgA, IgG, или IgM);
 - положительный тест к анти – $\beta 2$ -гликопротеину I (IgA, IgG, or IgM).

5. *Низкие фракции комплемента:*

- низкий С3;
- низкий С4;
- низкий СН 50.

6. Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии

Данные критерии классифицируют пациентов с СКВ, имеющих 4 клинических и иммунологических критерия (включающих хотя бы один клинический и один иммунологический критерий).

**Приложение Ж
(справочное).**

Диагностические критерии системной склеродермии

Таблица Ж.1 – Диагностические критерии системной склеродермии (ACR/EULAR 2013 г.)

<i>Параметры</i>	<i>Варианты признаков</i>	<i>Баллы</i>
Проксимальная склеродерма: симметричное уплотнение и утолщение (индурация) кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов	–	9
Уплотнение и утолщение кожи пальцев*	Склередема. Пальцы дистальнее пястно-фаланговых суставов	2 4
Дистальная ишемия*	Язвочки Рубчики	2 3
Телеангиэктазии	–	2
Капилляроскопические изменения	–	2
ЛАГ и/или ИПЛ	–	2
Феномен Рейно	–	3
Склеродермические аутоантитела (анти Scl-70, анти-центромерные, к РНК-полимеразе III)		
<i>Примечание:</i> * – при наличии двух признаков в расчет принимается большее значение		

Согласно этим критериям, пациент классифицируется как имеющий достоверный диагноз ССД, если суммарная оценка параметров равна или превышает 9 баллов.