

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

На правах рукописи

БАРАНОВА Марина Михайловна

**КОМОРБИДНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ СПОНДИЛОАРТРИТАХ:
ЧАСТОТА, СТРУКТУРА, ПРОФИЛАКТИКА**

3.1.27. Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Белов Борис Сергеевич,
доктор медицинских наук

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 12 |
| 1.1 Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами..... | 12 |
| 1.2 Пневмония в структуре коморбидных инфекций у больных спондилоартритами..... | 22 |
| 1.3 Вакцинация больных спондилоартритами против пневмококковой инфекции | 26 |
| 1.4 Грипп и его вакцинопрофилактика у больных спондилоартритами | 30 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 35 |
| 2.1 Дизайн исследования | 35 |
| 2.2 Клинический материал..... | 36 |
| 2.2.1 Характеристика больных спондилоартритами, включенных в первую часть диссертационного исследования..... | 36 |
| 2.2.2 Характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, включенных во вторую часть диссертационного исследования..... | 38 |
| 2.2.3 Характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, включенных в третью часть диссертационного исследования..... | 40 |
| 2.3 Методы исследования..... | 42 |
| 2.3.1 Частота, структура и факторы риска инфекций у больных спондилоартритами..... | 42 |
| 2.3.2. Эффективность, иммуногенность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом | 42 |
| 2.3.3 Эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом..... | 46 |
| 2.4 Методы статистического анализа | 47 |
| Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 49 |
| 3.1 Частота, структура и факторы риска инфекций у больных спондилоартритами..... | 49 |
| 3.2 Эффективность, иммуногенность и безопасность инактивированной трёхвалентной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом | 56 |
| 3.2.1 Клиническая эффективность вакцины | 56 |
| 3.2.2. Иммуногенность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у пациентов с анкилозирующим | |

| | |
|--|------------|
| <i>спондилитом и псориатическим артритом в сравнении с группой контроля</i> | 56 |
| <i>3.2.3. Иммуногенность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом</i> | 59 |
| <i>3.2.4 Безопасность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом</i> | 63 |
| 3.3 Эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом | 66 |
| <i>3.3.1 Эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом</i> | 66 |
| <i>3.3.2 Иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом в сравнении с группой контроля</i> | 66 |
| <i>3.3.3 Иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом</i> | 68 |
| <i>3.3.4. Безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом</i> | 72 |
| Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ | 79 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 95 |
| ВЫВОДЫ | 95 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 96 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ | 98 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 101 |
| Приложение А (справочное). Тематическая карта пациента с спондилоартритом | 117 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

Проблема инфекционных заболеваний в XXI веке по-прежнему остается актуальной как в медицинском, так и в социальном плане. Эксперты Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR), мнение которых разделяют отечественные ученые-ревматологи, включили инфекции в перечень коморбидной патологии, которая наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, оказывает влияние на течение и исход иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) и, следовательно, требует тщательного мониторинга и профилактики. Коморбидные инфекции (КИ) при ИВРЗ связаны со значительной заболеваемостью и смертностью и, кроме того, сопряжены со значительными затратами в системе здравоохранения из-за необходимости дополнительного лечения и госпитализации. Развитие КИ требует временной отмены проводимой иммуносупрессивной терапии, что может приводить к обострению ИВРЗ [32; 14; 2].

Существует тесная взаимосвязь между ИВРЗ и риском возникновения КИ. Причины этого многофакторны и связаны как непосредственно с самим заболеванием, так и с проводимой терапией. В частности, в ряде крупных исследований продемонстрирована прямая корреляция между риском развития серьезных КИ (СКИ) и активностью ИВРЗ [23; 29]. Хорошо известно, что у больных ревматоидным артритом (РА) применение иммуносупрессивной терапии ассоциируется с высоким риском развития КИ разнообразной природы и локализации [4; 113; 118; 119]. Особый интерес представляет изучение частоты, структуры и факторов риска КИ у больных спондилоартритами (СпА), в частности анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА), особенно в аспекте нарастающего использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и противоречивых в некоторой степени данных литературы.

В частности, согласно данным метаанализа (включено 24996 пациентов), выполненного S. Minozzi и соавт., применение ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α) у больных ИВРЗ (в том числе РА, АС, ПсА) значительно повышало риск развития любой инфекции на 20%, СКИ – на 40%, туберкулеза (ТБ) – на 250% [90].

Вместе с тем другие исследователи не выявили значимых различий в частоте КИ при использовании иФНО- α у больных СпА [58; 127].

Более того, по мнению некоторых авторов, больные АС менее подвержены инфекциям на фоне терапии иФНО- α по сравнению с больными РА, что объясняется более молодым возрастом пациентов, а также меньшей частотой назначения глюкокортикоидов (ГК) и синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) [136].

В неразрывной связи с вопросами частоты и структуры КИ стоят методы их профилактики, в том числе с помощью вакцин. Актуальность рассматриваемой проблемы отражают недавно обновленные рекомендации EULAR и Американской коллегии ревматологов (ACR) по вакцинации пациентов с ИВРЗ [61; 33], в которых подчеркивается высокий риск летальных исходов от наиболее распространенных среди больных ИВРЗ инфекций дыхательных путей (ДП), особенно у пациентов старшей возрастной группы (> 65 лет), а также получающих иммуносупрессивную терапию, в связи с чем настоятельно рекомендуется иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции пациентов данных категорий.

На сегодняшний день существует множество научных исследований с включением пациентов с ИВРЗ, посвященных инфекциям и их профилактике с помощью вакцин [18; 19; 25], однако многие вопросы по-прежнему остаются не разрешенными. В частности, экспертами EULAR подчеркивается необходимость проведения проспективных исследований по изучению распространенности и этиологии инфекционных заболеваний у пациентов с ИВРЗ, с оценкой влияния новых лекарственных препаратов и схем терапии на распространенность инфекций, профилактируемых вакцинами, а также создания регистров вакцинированных больных с ИВРЗ с фокусом на безопасность и эффективность применяемых вакцин. В то же время указанные аспекты у больных СпА исследованы недостаточно, а в России подобные работы вообще отсутствуют. Существующие различия между странами и регионами обуславливают необходимость проведения собственных исследований, направленных на изучение частоты, структуры и факторы риска КИ в россий-

ской когорте больных СпА, равно как актуальным представляется оценка эффективности, иммуногенности и безопасности гриппозных вакцин и вакцин против пневмококковой инфекции среди этих пациентов.

Цель исследования

Исследовать частоту и структуру КИ, а также возможность их профилактики у больных СпА на современном этапе.

Задачи исследования

1. Определить частоту и спектр КИ при СпА среди пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

2. Оценить влияние иммуносупрессивной терапии на частоту КИ при СпА.

3. Выявить факторы риска наиболее значимых КИ у больных СпА.

4. Исследовать клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных АС и ПсА.

5. Исследовать клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных АС и ПсА.

Научная новизна исследования

Впервые в России:

– определены частота и спектр КИ у больных СпА;
– выявлены факторы риска наиболее значимых КИ-инфекций нижних дыхательных путей (НДП) и ЛОР-органов у больных СпА;

– продемонстрированы высокая клиническая эффективность, достаточная иммуногенность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у пациентов с АС и ПсА, получающих терапию ГИБП и сБПВП;

– показаны высокая клиническая эффективность, достаточная иммуногенность и безопасность ППВ-23 у больных АС и ПсА, получающих терапию ГИБП и сБПВП;

– показано отсутствие негативного влияния изучаемых вакцин на активность воспалительного процесса у больных АС и ПсА.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного диссертационного исследования получены данные о частоте и структуре КИ у больных СпА в России. Наиболее распространенными являлись инфекции ДП и ЛОР-органов, профилактика которых должна быть неотъемлемой частью курации больных СпА, особенно среди пациентов, которым планируется терапия ГИБП. По итогам проведенного исследования рекомендовано внедрение в клиническую практику вакцинации пациентов с АС и ПсА против гриппа и пневмококковой инфекции, что позволит снизить заболеваемость этими инфекциями и продолжить адекватную терапию основного заболевания.

Методология и методы исследования

В диссертационное исследование включен 571 человек. На выборке из 332 пациентов изучены частота и структура КИ при СпА. Эффективность, иммуногенность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины оценены у 42 пациентов с АС и ПсА и 52 человек контрольной группы (КГ). Срок наблюдения составил 6 месяцев ежегодно с момента вакцинации и включал 3 визита: исходный, через 1-3 мес. (в среднем через $1,6 \pm 0,8$ мес.) и через 6 мес. В эпидемическом сезоне 2020-2021 гг. в данный фрагмент исследования были включены 8 пациентов основной группы и 6 человек КГ, в эпидемическом сезоне 2021-2022 гг. – 13 и 26 человек соответственно, в эпидемическом сезоне 2022-2023 гг. – 21 и 20 человек соответственно. Эффективность, иммуногенность и безопасность ППВ-23 оценены у 76 больных АС и ПсА и 69 человек КГ. Период наблюдения после вакцинации ППВ-23 составил 12 месяцев и включал 4 визита: исходный, через 1, 3 и 12 мес. Каждый из визитов включал осмотр испытуемых, в том числе оценку индексов активности АС и ПсА, а также забор крови для дальнейшего изучения иммуногенности и безопасности исследуемых вакцин. Статистические методы анализа данных включали описательную статистику, параметрические и непараметрические методы статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В структуре как КИ, так и СКИ у больных СпА ведущее место занимают инфекции ДП и ЛОР-органов.

2. Проводимая иммуносупрессивная терапия приводит к учащению как КИ, так и СКИ у больных СПА.

3. Трёхвалентная инактивированная гриппозная сплит-вакцина обладает высокой клинической эффективностью и иммуногенностью у больных АС и ПсА.

4. Применение трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных АС и ПсА безопасно. На протяжении периода наблюдения не отмечено ни обострения основного заболевания, ни появления новых аутоиммунных расстройств.

5. ППВ-23 имеет высокую клиническую эффективность и иммуногенность у больных АС и ПсА.

6. Применение ППВ-23 у больных АС и ПсА безопасно, в том числе на фоне высокой активности ревматического заболевания.

Степень достоверности и апробация работы

Основные положения диссертации были представлены на следующих международных и российских конференциях: Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Ревматология – 2020: реализация практического опыта в условиях новой реальности» (Москва, 2020), XII Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2021), X Юбилейной всероссийской школе ревматологов имени академика В. А. Насоновой (Москва, 2021), VIII Съезде ревматологов с международным участием (Москва, 2021), Областной научно-практической ревматологической конференции «Клинические рекомендации через портреты пациентов» (Екатеринбург, 2021), VII Форуме ревматологов Дальнего Востока «Ревматические заболевания и COVID-19. Что мы знаем и что ожидать?» (Хабаровск, 2021), Научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к ревматологическим проблемам» (Тюмень, 2021), XVIII Научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2021), IV Открытом енисейском Форуме ревматологов (Красноярск, 2021), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с международным участием «Систем-

ные иммуновоспалительные заболевания: научные исследования и реальная клиническая практика» (Москва, 2021), XI Международном интернет-конгрессе специалистов по внутренним болезням (Москва, 2022), XXI Всероссийской школе ревматологов имени академика В.А. Насоновой с международным участием «Ревматические заболевания и пандемия COVID-19» (Москва, 2022), X Всероссийской научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (Москва, 2022), XIX Научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2022), XIII Научно-практической конференции молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2022), II Всероссийском Конгрессе с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление» (Москва, 2022), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2022» (Санкт-Петербург 2022), II Форуме ревматологов Приволжского федерального округа (Казань, 2022), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Результаты научных исследований – в клиническую практику» (Москва, 2022), II Уральском ревматологическом Форуме, посвященном 100-летию со Дня рождения академика В.А. Насоновой (Челябинск, 2022), III Форуме ревматологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2022), Общероссийской конференции «Насоновские чтения» в преддверии 100-летия со Дня рождения академика В.А. Насоновой (Москва, 2022), XXII Всероссийской школе ревматологов имени академика В.А. Насоновой, посвященной 65-летию ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и 100-летию со дня рождения академика Валентины Александровны Насоновой (Москва, 2023), XI Всероссийской научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (Москва, 2023), VI Профессорском Форуме (Москва, 2023), XX Научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2023), Конгрессе ревматологов, посвященному 100-летию со Дня рождения академика В. А. Насоновой (Москва, 2023), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой к 65-летию ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и 100-летию со дня рождения академика Валентины Александровны Насоновой (Москва, 2023).

Внедрение в практику

Мониторинг инфекций у больных СПА, а также вакцинопрофилактика гриппа и пневмококковой инфекции у пациентов с АС и ПсА внедрены в практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (директор – член-корреспондент Российской академии наук, профессор, доктор медицинских наук А. М. Лиля). Основные результаты настоящего диссертационного исследования, проведенного в рамках фундаментальной научной темы «Разработка методов персонифицированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (номер государственной регистрации ААА-А19-119021190151-3, УДК 616.72-002.77:616-5.002.524), также используются в процессе обучения ординаторов, аспирантов, слушателей циклов последипломного образования.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 52 печатные работы, включая 8 обзоров литературы и 7 оригинальных статей по собственным данным, из которых 6 – в рецензируемых изданиях, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 37 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста, и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 22 отечественных и 119 зарубежных источников, и 1 приложения. Диссертация проиллюстрирована 14 рисунками, 27 таблицами.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автором диссертации проведен анализ научной литературы по исследуемой проблематике, определены цель и задачи, методология проведения исследования, разработаны протоколы всех трех фрагментов исследования, определены критерии включения/невключения в исследование. Клиническая работа, включавшая сбор анамнеза с анализом имеющейся медицинской документации, осмотр испытуемых

и иммунизацию против гриппа и пневмококковой инфекции, выполнялась автором самостоятельно на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Полученные данные были внесены в соответствующие электронные базы, разработанные автором, выполнен их статистический анализ. Полученные диссертантом результаты сопоставлены с имеющимися мировыми данными 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 Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами

Спондилоартриты – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями. Согласно современной номенклатуре, данная группа заболеваний включает АС, ПсА, спондилоартрит, ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (СпА, ассоциированный с ВЗК), реактивный артрит, аксиальный (аксСпА) и периферический спондилоартриты, соответствующие классификационным критериям Международной экспертной группы по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS) [22]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о нарастании частоты КИ на фоне СпА. В частности, Н. Chung и соавт. продемонстрировали увеличение риска развития тяжелых инфекций, требующих госпитализации, включая внебольничную пневмонию (ВП), инфекции мочевыводящих путей (МВП), инфекции кожи, гнойный артрит, среди больных СпА по сравнению с пациентами без ИВРЗ в 2,14, 1,91, 1,79 и в 4,57 раза соответственно [46; 47]. К. Hagberg и соавт. сравнили заболеваемость оппортунистическими инфекциями (в том числе микозами, ТБ и опоясывающим герпесом, herpes zoster – HZ) среди больных ПсА и населением, не страдающим ПсА и псориазом (ПсО). Частота инфицирования была выше в когорте больных ПсА (n = 8677) по сравнению с когортой без ПсА/ПсО (n = 86413) и составила 24,6 на 1000 пациенто-лет против 17,7 на 1000 пациенто-лет [68].

Особый интерес представляет изучение проблемы КИ в аспекте применяемой иммуносупрессивной терапии. Хорошо известно, что у больных РА применение ГК, сБПВП, ГИБП и таргетных БПВП (тБПВП) ассоциируется с высоким риском развития КИ разнообразной природы и локализации [4; 5]. Учитывая широкое использование ГИБП у больных СпА, можно предполагать, что проблема КИ при АС и ПсА является не менее актуальной.

В частности, G. Burmester и соавт. [42] изучили долгосрочную безопасность

адалимумаба (АДА) при различных ИВРЗ, в том числе у 2026 пациентов с АС и 837 больных ПсА. По данным авторов, КИ были наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями, встречавшимися у больных, АС с частотой 1,8 на 100 пациенто-лет, у пациентов с ПсА – 2,8 на 100 пациенто-лет. При этом наиболее частой локализацией СКИ среди больных АС была кожа, среди больных ПсА – МВП и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

Сходную частоту развития СКИ у больных СПА на фоне лечения АДА (2,99 на 100 пациенто-лет) продемонстрировали итальянские ученые в ходе анализа национального регистра GISEA. При этом частота СКИ в общей когорте больных СПА ($n = 3321$), получавших терапию различными иФНО- α , составила 4,4 на 100 пациенто-лет. В течение года после инициации терапии иФНО- α развитие СКИ документировано у 32% пациентов. Наиболее часто СКИ развивались среди больных, получавших инфликсимаб – ИНФ (6,1 на 100 пациенто-лет), а также у пациентов с ПсА (5,2 на 100 пациенто-лет). Ведущей локализацией СКИ были НДП и кожа. Бактериальные инфекции составили 58,3%, грибковые – 10,2%, вирусные (включая HZ) – 5,6% (среди случаев СКИ с установленным этиологическим агентом). Коморбидные состояния ($p < 0,001$), возраст на момент начала терапии иФНО- α ($p = 0,03$), лечение ГК ($p = 0,012$) и мужской пол ($p = 0,012$) были факторами, связанными с развитием СКИ [28].

В Испанском регистре BIOBADASER на выборке из 6969 пациентов с ИВРЗ (в том числе 1963 больных СПА), получающих терапию иФНО- α , наиболее частыми КИ были инфекции кожи (12,18 на 1000 пациенто-лет) и ДП, в том числе верхних ДП (ВДП) – 10,89 на 1000 пациенто-лет, НДП – 9,48 на 1000 пациенто-лет, реже встречались инфекции МВП (3,92 случая на 1000 пациенто-лет), ТБ (3,51 случая на 1000 пациенто-лет) и инфекционный артрит (3,76 случая на 1000 пациенто-лет). Среди 907 случаев КИ микробиологическая идентификация возбудителя была проведена в 41%. При этом, как и в регистре GISEA, бактерии были наиболее частыми возбудителями (45%), на герпес-вирусную этиологию КИ приходилось до 91% всех вирусных инфекций, на кандидоз – до 70% всех грибковых инфекций. Смертность в результате КИ наблюдалась в 3% случаев. КИ, ассоциированные со

значительной летальностью, включали пневмонию, сепсис, ТБ, абдоминальную инфекцию и эндокардит. Однако авторы не анализировали частоту и структуру КИ в зависимости от нозологии, что не позволяет по данным этого исследования сделать вывод о риске развития КИ у больных СПА, получавших иФНО- α [105].

L. Quartuccio и соавт. сравнили частоту и структуру СКИ у больных РА, ПсА/тяжелым ПсО и АС, получающих ГИБП. Наиболее часто назначаемыми ГИБП были иФНО- α (91,5%). У 200 больных РА, 65 больных ПсА/ПсО и у 24 больных АС из 6801 пациентов, включенных в когорту, были диагностированы СКИ. Наиболее частыми СКИ в данном исследовании среди всех подгрупп ИВРЗ были инфекции ДП: 53,5%, 35,4% и 37,5% у больных РА, ПсА/ПсО и АС соответственно, тогда как инфекции ЖКТ, включая анально-ректальный абсцесс и перитонит, встречались чаще у больных ПсА/ПсО и АС (20% и 25% соответственно), чем при РА (14%). Инфекции кожи и мягких тканей, а также герпес-вирусные инфекции, отсутствовали в структуре СКИ у пациентов с АС, однако, чаще встречались при ПсА/ПсО (7,7% и 3,1%), чем у больных РА (6,5% и 3%). Факторами, связанными с риском развития СКИ, были возраст (риск развития СКИ нарастал у пожилых пациентов (>65 лет), ОР 4,21, 95%-й ДИ 2,74–6,46; $p < 0,0001$), индекс коморбидности Чарлсона (ОР 1,35, 95%-й ДИ 1,19–1,52; $p < 0,0001$), ежегодное количество назначений сБПВП (ОР 1,08, 95%-й ДИ 1,05–1,12; $p < 0,0001$) [107].

Практически любой ГИБП (в большей или меньшей степени) может приводить к развитию ТБ. Особенно это характерно для иФНО- α . S. Lee и соавт. показали, что у больных ИВРЗ ($n = 509$), в том числе АС (27,9%), получавших иФНО- α , риск развития ТБ нарастал в 6,4 раза по сравнению с популяцией в целом (после поправки на возраст и пол) [79]. По данным анализа 19 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 8320 больных ИВРЗ (РА, ПсА, АС), выполненном G. Murdaca и соавт., частота ТБ в группе лечения иФНО- α составила 0,6%, что было равноценно трехкратному нарастанию риска развития ТБ на фоне приема иФНО- α по сравнению с группой контроля [95]. Сходные данные получены турецкими авторами в ходе сравнения частоты развития ТБ среди больных ИВРЗ, полу-

чающих терапию иФНО- α , и без таковой. При этом риск развития ТБ среди пациентов, леченных иФНО- α , был выше у мужчин (ОР 5,39, 95%-й ДИ 1,69–7,17), пациентов с РА (ОР 5,70, 95%-й ДИ 1,41–23,08) и ПсА (ОР 13,46, 95%-й ДИ 1,58–114,40) [30]. По данным G. Burmester и соавт., тяжелый активный ТБ среди пациентов с ПсА, получающих АДА, встречался с частотой 0,2 на 100 пациенто-лет, что было сопоставимо с частотой ТБ при других ИВРЗ, несмотря на то, что иные СКИ у больных АС и ПсА встречались реже [42].

Особого внимания заслуживает проблема безопасности терапии иФНО- α у пациентов с вирусными гепатитами В (ВГВ) и С (ВГС). По данным метаанализа, выполненного T. Lin и соавт., частота реактивации ВГВ среди всех подгрупп воспалительных артропатий (РА, АС, ПсА) была низкой (1,6%) и значимо не отличалась в зависимости от проводимой терапии (ГИБП или сБПВП) [82]. Однако в другом обзоре частота реактивации ВГВ у больных АС с неактивным носительством, получающих иФНО- α , достигала 16,6% [136]. Тем не менее в обеих работах подчеркивается значительное нарастание риска обострения хронического ВГВ на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, в том числе иФНО- α , особенно при отсутствии специфической профилактики. Большинство имеющихся в литературе данных об обострении ВГС на фоне терапии иФНО- α получено в исследованиях с участием пациентов с РА и ПсА [59]. В частности, K. Nagberg и соавт. [67], проанализировав большую когорту больных ПсО и ПсА ($n = 131604$), леченных иФНО- α как в виде монотерапии, так и в сочетании с сБПВП и/или ГК, выявили низкую частоту развития или реактивации гепатита С – 0,6 на 1000 пациенто-лет, в то время как для больных АС аналогичные по мощности исследования отсутствуют.

В последние годы активно внедряются в клиническую практику ингибиторы интерлейкина 17 (иИЛ-17), к которым относят секукинумаб (СЕК), иксекизумаб (ИКСЕ), нетакимаб (НТК).

В целом данные РКИ демонстрируют благоприятный профиль безопасности иИЛ-17 у больных СпА за исключением нарастания частоты КИ легкой и средней степени тяжести, в первую очередь острого назофарингита [50; 126; 138]. В частности, по данным мета-анализа РКИ, выполненного P. Wang и соавт., прием СЕК

повышал риск развития острого назофарингита в 1,84 раза, прием ИКСЕ – в 1,39 раза по сравнению с плацебо [126]. В ходе РКИ III фазы PATERA на фоне лечения НТК были зарегистрированы два случая инфекций ВДП (в группе лечения НТК и без НТК в контроле) и один случай латентного ТБ, подтвержденного положительным тестом T-SPOT, в группе лечения НТК. Пациенту с ТБ была назначена терапия изониазидом и пиразинамидом, в дальнейшем признаков реактивации ТБ не наблюдалось [13]. Согласно исследованию A. Deodhar и соавт., частота СКИ среди больных ПсО, ПсА и АС длительно (4–5 лет) получающих СЕК, составила 1,4, 1,9 и 1,2 на 100 пациенто-лет соответственно [51]. Комплексный анализ трех исследований (SPIRITP1-P3), в которых участвовали 1118 больных ПсА, получавших ИКСЕ, показал, что наиболее распространенными инфекционными осложнениями были инфекции ДП (назофарингит и бронхит). Частота СКИ в целом составила 1,3, в том числе пневмонии – 0,3, бронхита – 0,2, латентного ТБ, инфекций НДП и кандидоза пищевода – по 0,1 на 100 пациенто-лет. Частота прекращения лечения по причине СКИ составила 1,2 на 100 пациенто-лет [49].

ИЛ-17 имеет важное значение для формирования иммунной защиты макроорганизма (в первую очередь кожи и слизистых оболочек) от *Candida albicans*. Следовательно, применение иИЛ-17 может повлечь за собой увеличение числа кандидозных инфекций. В РКИ FUTURE 2, включавшем 397 больных ПсА, кандидоз диагностирован в 11 (3,7%) наблюдениях только в группе СЕК [84]. В многоцентровом РКИ частота инфекционных осложнений (большинство из которых были легкими и умеренными) у больных ПсА оказалась сходной в группе ИКСЕ (36%) и группе АДА (31%). СКИ чаще наблюдались в группе АДА, кандидозные инфекции – в группе ИКСЕ [86]. Согласно систематическому обзору опубликованных РКИ с участием пациентов с ПсО и ПсА, кандидозы были зарегистрированы у 4% больных, получавших бродалумаб, 1,7% – СЕК и 3,3% – ИКСЕ, а в группах сравнения – у 0,3%, 2,3% и 0,8% пациентов, получавших плацебо, устекинумаб (УСТ) или этанерцепт (ЭТЦ) соответственно [117]. Кандидоз на фоне лечения иИЛ-17 не отличался тяжелым течением и полностью регрессировал спонтанно или в результате

применения противогрибковых препаратов [84; 117; 126]. Вместе с тем, рядом авторов рекомендуется предварительный скрининг на *Candida spp* и при необходимости проведение курсового лечения местными или системными противогрибковыми препаратами при планировании терапии иИЛ-17 [117; 131].

Устекинумаб – препарат человеческих моноклональных антител (АТ) к интерлейкину 12/23 (ИЛ12/23). В исследовании PSUMMIT 1 частота СКИ у больных ПсА на фоне терапии УСТ составила 0,8%, в PSUMMIT 2 – 0,96%, что было сопоставимо с контрольными группами [85]. Согласно интегрированному анализу безопасности, выполненному по данным 12 регистрационных исследований II и III фазы с продолжительностью наблюдения до 1 года, частота КИ на фоне приема УСТ у больных ПсО (n = 3117) составила 27,1 на 100 пациенто-лет, у больных ПсА (n = 1018) – 23,5 на 100 пациенто-лет, у больных при болезни Крона (n = 1749) – 43,5 на 100 пациенто-лет. СКИ в указанных группах регистрировались с частотой 1,4, 0,9 и 6,4 на 100 пациенто-лет соответственно. Значимых отличий в частоте КИ между пациентами, принимающими УСТ (125,4, 95%-й ДИ 122,2–128,7) и группой плацебо (129,4, 95%-й ДИ 120,9–138,3) выявлено не было, равно как не наблюдалось отличий в частоте КИ между группой пациентов, дополнительно получавших терапию метотрексатом – МТ (92,5, 95%-й ДИ 84,2–101,5) и без таковой (115,3, 95%-й ДИ 109,9–121,0) [64]. Сравнительные исследования УСТ продемонстрировали более низкую частоту инфекционных осложнений при сопоставлении с терапией иИЛ-17 и иФНО- α . Так, в многоцентровом исследовании PSOLAR, включавшем 4315 больных ПсА, которые получали УСТ, ЭТЦ, АДА, ИНФ и сБПВП, частота СКИ составила 1,0, 2,58, 1,99, 2,12 и 3,01 на 100 пациенто-лет соответственно [111]. Благоприятный профиль безопасности УСТ у больных ПсА продемонстрирован в ретроспективном анализе, выполненном Х. Ли и соавт. [80]. Так, частота СКИ (на 100 пациенто-лет) в группе лечения УСТ составила 2,0 (95%-й ДИ 1,1–3,3) и была ниже, чем в группах терапии иИЛ-17 – 2,3 (95%-й ДИ 1,3–3,7) и иФНО- α – 2,7 (95%-й ДИ 2,1–3,3). Большинство КИ, развившихся на фоне приема УСТ в рамках РКИ, были ограничены ДП. Оппортунистические инфекции были редкостью и включали кандидоз пищевода – 3 случая, ТБ, диссеминированный гистоплазмоз,

листериозный менингит и НЗ – по 1 [64].

Гуселькумаб (ГУС) – человеческое моноклональное антитело, которое специфически ингибирует ИЛ-23 путем связывания с p19 субъединицей. В исследовании III фазы DISCOVER-2 оценивалась эффективность и безопасность терапии ГУС у больных ПсА (n = 741) по сравнению с плацебо. В течение 6 месяцев терапии было зафиксировано 5 случаев СКИ, 4 из которых имели место в группе терапии ГУС [87]. Долгосрочный анализ безопасности продемонстрировал низкую частоту СКИ у пациентов с ПсА, получающих терапию ГУС, – 1,9 на 100 пациенто-лет [83].

По данным К. Hagberg и соавт., у больных ПсА и ПсО на монотерапии иИЛ (в том числе ИЛ-17, ИЛ-12/23) НЗ развивается реже по сравнению с пациентами на монотерапии иФНО- α : 6,7 на 1000 пациенто-лет против 9,4 на 1000 пациенто-лет. При этом терапия сБПВП и/или ГК при комбинации с иИЛ увеличивает частоту НЗ до 10,3 на 1000 пациенто-лет, при комбинированном лечении с использованием иФНО- α – до 11,9 на 1000 пациенто-лет [67].

Некоторые авторы описывают развитие ТБ на фоне лечения иИЛ-17 [13; 50] и иИЛ-12/23 [64; 141]. Напротив, по данным других исследователей отмечается низкая частота развития ТБ у больных ПсО и ПсА, получавших эти группы препаратов [67]. Вместе с тем согласно современным отечественным рекомендациям проведение скрининга на ТБ, а также его последующий мониторинг, являются неотъемлемой частью курации пациентов с ИВРЗ, которым планируется или уже проводится лечение с использованием любых ГИБП [15].

Новым классом препаратов, используемым в терапии АС и ПсА, являются ингибиторы Янус-киназ. Имеющиеся данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности тБПВП – ингибиторов Янус-киназ (тофацитиниб – ТОФА, упадаци-тиниб – УПА) и ГИБП при лечении ПсА и АС [16], в связи с чем можно ожидать более широкое их применение в терапии данных заболеваний. По данным мета-анализа РКИ с периодом наблюдения 6–12 месяцев, острый назофарингит, инфекции ВДП, а также НЗ являлись наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), возникающими на фоне терапии ТОФА и УПАДА у больных аксСпА и ПсА

[76]. При этом реактивация латентной Herpes zoster-инфекции рассматривается рядом авторов как «класс-специфическая» неблагоприятная реакция при лечении тБПВП [24; 26]. G. Burmester и соавт., анализируя результаты применения ТОФА при ПсА, установили, что частота НЗ составила 2,0 (при суточной дозе препарата 10 мг), 2,7 (20 мг) и 2,1 (суммарно) на 100 пациенто-лет [41]. Согласно долгосрочному анализу безопасности терапии УПАДА у пациентов с ПсА (n = 2257) большинство случаев НЗ в группах терапии 15 мг и 30 мг в сутки были нетяжелыми (96% и 93% соответственно) и включали один (67% и 65% соответственно) или два (19% и 21% соответственно) дерматома. Поражение внутренних органов не было выявлено ни в одном случае. У одного пациента, получающего УПАДА в дозе 30 мг, имело место диссеминированное кожное поражение. У всех пациентов в группе УПАДА 15 мг и у 96% пациентов в группе УПАДА 30 мг развитие НЗ потребовало назначения терапии, при этом у 67% больных лечение УПАДА было временно приостановлено, а у 6 пациентов – полностью прекращено. Риск НЗ был выше у азиатских пациентов и увеличивался с возрастом. В то же время у вакцинированных пациентов случаев развития НЗ диагностировано не было [43]. По данным крупного мета-анализа, выполненного E. Baumgin и соавт., прием ТОФА, ГК, а также комбинированная терапия ГИБП и сБПВП, являлись факторами риска развития НЗ у пациентов с ПсО и ПсА. В связи с этим авторы рекомендуют применение рекомбинантной вакцины против НЗ у всех больных ПсО/ПсА старше 50 лет, а также у пациентов моложе 50 лет, получающих терапию, повышающую риск возникновения этой инфекции [34].

Имеющиеся в литературе данные, касающиеся риска развития КИ на фоне терапии сБПВП и ГК у больных АС и ПсА, противоречивы и, как правило, рассматриваются в аспекте сопутствующего применения ГИБП. В частности, в исследовании, включавшем пациентов с РА, АС и ПсА (n = 341), в группе терапии сБПВП частота КИ составила 14,2 на 100 пациенто-лет, при этом наибольшая частота КИ наблюдалась в группе комбинированного лечения иФНО- α и ГК – 62,7 на 100 пациенто-лет. Примечательно, что в данном исследовании не продемонстрировано статистически значимых отличий в частоте КИ среди больных РА и СпА, а также

отмечено нарастание частоты КИ у больных СпА с увеличением значения BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Батский индекс активности анкилозирующего спондилита) [63]. В нескольких мета-анализах, основанных на результатах работ, опубликованных в библиографических базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane, было продемонстрировано нарастание частоты СКИ у больных АС, получавших терапию иФНО- α , по сравнению с пациентами, принимавшими только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/плацебо или сБПВП, тем не менее статистически достоверных отличий получено не было [58; 127; 137]. Напротив, по данным С. Moura и соавт., частота СКИ была выше у пациентов с АС, получавших сБПВП (4,4 на 100 человеко-лет), по сравнению с больными, принимавшими иФНО- α в качестве монотерапии или в комбинации с сБПВП (2,1 на 100 человеко-лет). В то же время прием ГК в дозе более 7,5 мг в сутки в пересчете на преднизолон ассоциировался с нарастанием риска СКИ в 4 раза [94]. Сходные данные были получены D. Wallis и соавт. на основании анализа когорты из 440 больных СпА (АС – 413, дорентгенологический аксСпА – 27). Период наблюдения составил $3,89 \pm 2,26$ года, 42 пациента получали ГК (средняя продолжительность приема – 1,7 года, средняя доза – 14 мг в сутки в пересчете на преднизолон), 124 – сБПВП (МТ – 15%), 264 – иФНО- α . Было зарегистрировано 259 случаев КИ, из них 23 – СКИ. Наиболее распространенными КИ были инфекции НДП, в качестве ведущего этиологического фактора выступали бактерии (80%). Продемонстрирована взаимосвязь между приемом сБПВП (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,19–2,39; $p = 0,003$), ГК (ОШ 1,9, 95%-й ДИ 1,08–3,34; $p = 0,003$) и риском развития КИ, в то время как взаимосвязи ассоциации с приемом иФНО- α выявлено не было [125]. D. Lim и соавт. оценили риск развития НЗ у больных АС, получавших иФНО- α , сБПВП и только монотерапию НПВП. Частота НЗ составила 11 на 1000 пациенто-лет. Наиболее часто НЗ регистрировался у пациентов, получавших иФНО- α и сБПВП. Факторами риска являлись женский пол и пожилой возраст [81]. В другом исследовании комбинированный прием ГИБП и МТ также повышал риск развития НЗ у больных ПсО и ПсА (ОР 1,66, 95%-й ДИ 1,08–2,57; $p = 0,02$) [120].

Особого внимания заслуживает новая коронавирусная инфекция

(Coronavirus disease-19, COVID-19). По состоянию на конец мая 2023 года в мире насчитывалось более 767 млн подтвержденных случаев заболевания, в том числе более чем 6,9 млн летальных исходов [130]. Учитывая повышенную склонность пациентов с ИВРЗ к развитию инфекционных заболеваний, изучение течения и исходов COVID-19 у больных ИВРЗ, явилось актуальной проблемой для всего мирового медицинского сообщества [3]. Согласно данным Глобального ревматологического альянса (Global Rheumatology Alliance), частота случаев COVID-19, потребовавших госпитализации больных ПсА, составила 8%, другими СпА – 6%. Факторами риска госпитализации при COVID-19 среди пациентов с ИВРЗ были возраст >65 лет, наличие коморбидных заболеваний, включая гипертонию, хронические заболевания легких, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хроническую болезнь почек, прием ГК ($p < 0,01$ во всех случаях). Неблагоприятного влияния терапии сБПВП, тБПВП и ГИБП выявлено не было [65]. Анализ данных многоцентровой исследовательской интернет-сети TriNetX, которая аккумулирует электронную информацию из нескольких центров по всей территории США, показал, что по сравнению с лицами без ИВРЗ больные акСпА имели более низкий риск смертности от COVID-19 (ОР 0,71, 95%-й ДИ 0,60–0,84; $p < 0,0001$), а также более низкую частоту тяжелых форм COVID-19 (ОР 0,79, 95%-й ДИ 0,69–0,91; $p = 0,0007$), госпитализаций (ОР 0,87, 95%-й ДИ 0,83–0,92; $p < 0,0001$) и острой почечной недостаточности (ОР 0,90, 95%-й ДИ 0,82–0,997; $p = 0,044$) и, напротив, более высокий риск венозных тромбозов (ОР 1,22, 95%-й ДИ 1,04–1,43; $p = 0,016$). При анализе влияния использования иФНО- α как минимум в течение одного года до развития COVID-19 оказалось, что эта группа препаратов практически не влияла на исходы COVID-19 [108].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные позволяют сделать вывод о более высокой частоте КИ у больных СпА, получающих различную антиревматическую терапию в сравнении с популяцией в целом. Несмотря на широкий спектр КИ у больных СпА, лидирующее место в структуре как КИ, так и СКИ занимают инфекции ДП, с меньшей частотой встречаются инфекции кожи и ЖКТ, при этом в качестве ведущего этиологического фактора выступают бактерии. Пациенты с

ПсА, вероятно, подвержены большему риску КИ, чем пациенты с АС, что отчасти может быть объяснено более широкой распространенностью коморбидной патологии (включающей ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы и печени), а также наличием так называемой «ревматоидоподобной формы ПсА», при лечении которой могут быть использованы ГК, являющиеся одним из факторов риска развития КИ. С другой стороны, данные, касающиеся частоты и факторов риска развития инфекций у больных СпА сильно разнятся в зависимости от анализируемой популяции и проводимой терапии, что подчеркивает необходимость проведения собственных исследований, направленных на изучение частоты и структуры КИ при СпА, а также оценку факторов риска КИ среди российской популяции больных СпА. Кроме того, особенности механизма действия ряда лекарственных препаратов, используемых в терапии СпА, позволяют рассматривать ряд КИ как «класс-специфические» осложнения терапии, что диктует необходимость выделения групп риска среди больных СпА с целью оптимизации методов профилактики.

1.2 Пневмония в структуре КИ у больных СпА

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [1]. Пневмонии подразделяют на внебольничные (ВП), то есть развившиеся вне стационара или диагностированные в первые 48 часов с момента госпитализации, и нозокомиальные [1]. Перечень потенциальных возбудителей ВП довольно широк, однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относят *Streptococcus pneumoniae* (до 30–50% случаев ВП с верифицированной этиологией), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, респираторные вирусы, энтеробактерии, *Staphylococcus aureus* и *Legionella pneumophila* [1; 122; 129]. ВП относятся к числу наиболее рас-

пространенных острых инфекционных заболеваний. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость ВП в России в 2019 году составила 410,0 на 100 тыс. населения, летальность, обусловленная пневмониями в 2018 году – 17,0 на 100 тыс. населения [1]. По данным зарубежных эпидемиологических исследований наиболее высокая заболеваемость ВП характерна для людей старшего возраста (19,6 на 1000 человек), в то время как в молодой и средней возрастных группах этот показатель составляет 7,9 на 1000 человек [122; 129]. Вероятность неблагоприятного исхода при ВП зависит от многих факторов – возраста пациента, тяжести течения, сопутствующих заболеваний [1; 122].

Несмотря на широкую распространенность ВП, эпидемиологические данные, касающиеся ее частоты у больных СПА, немногочисленны. В частности, в исследовании N. Frede и соавт. частота инфекций НДП у больных СПА ($n = 330$) в течение двух лет составила 31,1%. Бронхит был зарегистрирован у 29,7% пациентов, пневмония – у 3,3%. 18% пациентов, перенесших бронхит, сообщили о 3 эпизодах инфекции и более. В модели многомерной биномиальной логистической регрессии возникновение инфекций НДП было связано с хроническим заболеванием легких (ОШ 17,44, $p = 0,006$), терапией ГК (ОШ 9,24, $p = 0,012$), наличием в анамнезе тяжелых инфекций дыхательных путей (ОШ 6,82, $p = 0,013$), количеством предыдущих ГИБП (ОШ 1,72, $p = 0,017$) [60]. Согласно данным ретроспективного когортного исследования, проведенного в Южной Корее, заболеваемость ВП у пациентов с АС, получавших терапию иФНО- α ($n = 2515$), составила 22,14 на 1000 человеко-лет, среди населения в целом – 307,7 на 100 000 человеко-лет. Таким образом, пациенты с АС, получающие иФНО- α , имеют более высокий риск развития ВП, чем население Южной Кореи в целом [77; 69]. Согласно данным других авторов, заболеваемость тяжелой ВП среди больных СПА ($n = 2984$) составила 6,8 на 1000 пациенто-лет, что в 2,14 раза превышало таковую среди пациентов с неспецифической болью в спине. Тремя наиболее распространенными идентифицированными возбудителями ВП, потребовавшей госпитализации, в обеих группах были вирус гриппа, *Haemophilus influenzae* и пневмококк (до 61% всех случаев с уста-

новленным этиологическим фактором в группе больных СпА). На одномерных регрессионных моделях Кокса была продемонстрирована статистически значимая взаимосвязь ($p < 0,01$) между риском развития ВП, требующей госпитализации, у больных СпА и демографическими характеристиками (возраст, мужской пол), курением, употреблением алкоголя, ПсО, приемом ИНФ, использованием ГК более 6 месяцев, коморбидными заболеваниями (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования, хронические заболевания легких и сердечно-сосудистой системы, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе). На многомерной регрессионной модели Кокса показано, что курение, ПсО, прием ИНФ, использование ГК более 6 месяцев, хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования и хронические заболевания легких, являются независимыми факторами риска ВП, требующей госпитализации, у больных СпА. В то же время другая терапия, включающая сульфасалазин (СУЛЬФ) и ГИБП – ЭТЦ, голимумаб (ГЛМ), АДА, цертолизумаба пэгол (ЦЗП), СЕК – не оказывала существенного влияния на частоту ВП. Принимая во внимание одинаковые показатели заболеваемости ВП у пациентов с неспецифической болью в спине и в популяции в целом (скорректированные по возрасту), о которых сообщают авторы, данное исследование позволяет сделать вывод о повышенном риске заболеваемости ВП, требующей госпитализации, среди больных СпА по сравнению с населением без ИВРЗ [46]. Несмотря на повышенную заболеваемость ВП среди больных СпА по сравнению с популяцией, исследование датских ученых не продемонстрировало повышенную летальность, а также риск развития осложнений среди пациентов с АС старшей возрастной группы (медиана возраста 65 лет) и популяцией в целом (медиана возраста 71 год), госпитализированных по поводу ВП [70].

В Испанском регистре BIOBADASER на выборке из 6969 пациентов с ИВРЗ (в том числе СпА – 1963), получающих терапию иФНО- α , инфекции ДП занимали второе место в структуре КИ, при этом пневмония встречалась с частотой 5,97 на 1000 пациенто-лет, а острый бронхит – 3,51 на 1000 пациенто-лет. Летальность, связанная с пневмонией, составила 9% среди всех больных ИВРЗ. Этиология пнев-

монии была установлена в 24% случаев. В качестве этиологических факторов выступали *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, цитомегаловирус и *Aspergillus fumigatus* [105].

Ведущая роль пневмококка как возбудителя тяжелых инвазивных инфекций, в том числе пневмонии, у больных ИВРЗ продемонстрирована британскими учеными. В их исследовании риск инвазивной пневмококковой инфекции значимо возрастал у госпитализированных больных с ИВРЗ, в том числе АС (ОШ 1,96, 95%-й ДИ 1,1–3,3) и РА (ОШ 2,47, 95%-й ДИ 2,41–2,52) [135].

По данным V. Germano и соавт., частота СКИ у больных ИВРЗ (РА, n = 223, АС и ПсА, n = 118), получающих иммуносупрессивную терапию (ГК, сБПВП, иФНО- α), составила 3,9%. Наиболее частой локализацией инфекций были ДП (2,1%). Единственная смерть по причине инфекционного заболевания была зарегистрирована вследствие пневмонии, развившейся у мужчины, получавшего комбинированную терапию иФНО- α и ГК [63]. Согласно ряду исследований, инфекции НДП (пневмония и бронхит) были одной из наиболее частых локализаций СКИ у больных СПА, получающих иФНО- α [28; 42; 107]. При этом на бактериальную этиологию СКИ приходилось более половины случаев [28; 125]. В качестве факторов риска развития СКИ, в том числе пневмонии, фигурировали коморбидные состояния, возраст на момент начала терапии иФНО- α , мужской пол, лечение ГК [28; 125]. По данным X. Li и соавт., наиболее частыми СКИ у больных ПсО и ПсА, получающих терапию ГИБП (иФНО- α , иИЛ-17, УСТ), были сепсис и пневмония, диагностированные в 20% и 15,78% случаях соответственно, при этом отличий между отдельными ГИБП в структуре СКИ выявлено не было [80].

Таким образом, пневмония является распространенной КИ у больных СПА вне зависимости от получаемой терапии. Кроме того, данные пациенты имеют повышенный риск развития пневмонии, в том числе требующей госпитализации, по сравнению с населением в целом. Наиболее часто пневмонии у больных СПА имеют бактериальную природу, при этом основным возбудителем является пневмококк. В качестве факторов риска пневмонии у больных СПА выступают возраст,

коморбидные состояния, включая хронические заболевания легких, сопутствующий прием ГК.

1.3 Вакцинация больных СпА против пневмококковой инфекции

Согласно определению, данному в «Федеральных клинических рекомендациях по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых» под редакцией А. Г. Чучалина, «пневмококковая инфекция – группа антропонозных болезней, обусловленных наличием передаваемых воздушно-капельным путем бактерий *Streptococcus pneumoniae*, которые представляют собой неподвижные грамположительные факультативно анаэробные бактерии, основой клеточной стенки которых является пептидогликан со встроенными углеводами, тейхоевыми кислотами, липопroteинами и поверхностными белками. На основании особенностей строения полисахаридной капсулы выделено 96 серотипов пневмококка, однако до 90% инфекций вызывают бактерии 20–25 наиболее распространенных серотипов» [21].

Пневмококк занимает ведущую позицию в качестве возбудителя пневмонии как у населения в целом [21; 36], так и у больных ИВРЗ, в том числе СпА [46; 107; 135].

Согласно рекомендациям EULAR и ACR, вакцинация против пневмококковой инфекции настоятельно рекомендована большинству пациентов с ИВРЗ [61; 33]. В Российской Федерации для специфической профилактики пневмококковых инфекций у взрослых доступны вакцины двух типов: ППВ-23 и полисахаридная конъюгированная адсорбированная – 13-валентная (ПКВ-13).

ППВ-23 применяется с 1983 г., в состав вакцины входят капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококков (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Основу действия ППВ-23 составляет Т-независимый иммунный ответ. Вакцину вводят подкожно или внутримышечно. Иммунитет приобретается через 10–15 дней после однократного введения ППВ-23 (первичная вакцинация) и сохраняется пять лет и более [21; 36].

Ранее выпускавшаяся полисахаридная конъюгированная 7-валентная вакцина (ПКВ-7) содержала полисахариды 7 серотипов пневмококка (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F). В состав ПКВ-13 входит 13 серотипов (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14,

18С, 19F, 19А и 23F), конъюгированных с белком-носителем CRM197 и адсорбированных на фосфате алюминия. Белковый конъюгат является генно-модифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина. В основе действия конъюгированных вакцин лежит Т-зависимый иммунный ответ [21; 36].

Изложенная в рекомендациях Американского комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices) схема вакцинации больных, получающих иммуносупрессивную терапию [37], включает последовательное использование ПКВ-13 и ППВ-23 с интервалом не менее 8 недель. Однако, как подчеркивают эксперты EULAR, такой подход нуждается в дальнейшем изучении, поскольку «...нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определенной пневмококковой вакцины на основе имеющихся данных об эффективности, иммуногенности и безопасности. Определенную роль в принятии решения о выборе вакцины может играть ее стоимость». Кроме того, имеются ограниченные данные, касающиеся оптимальных сроков и безопасности ревакцинации против пневмококковой инфекции, спорным остается вопрос об эффективности вакцинации на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии, а также о безопасности вакцинации при сохраняющейся активности основного заболевания [61]. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение вакцинации против пневмококковой инфекции у больных ИВРЗ.

На сегодняшний день данные об иммуногенности, эффективности и безопасности вакцин против пневмококковой инфекции у больных СПА ограничены. Р. Mease и соавт. оценили краткосрочную иммуногенность ППВ-23 у больных ПсА, получающих терапию ЭТЦ (n = 90) по сравнению с группой плацебо (n = 94). 45% пациентов дополнительно получали МТ в дозе 25 мг в неделю, 12% – ГК в дозах, не превышающих 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон. Титры АТ класса IgG к 5 антигенам пневмококка (9V, 14, 18С, 19F и 23F) оценивали исходно и через 4 недели. Согласно полученным результатам, 67% пациентов имели двукратное увеличение титра АТ по крайней мере к 2 антигенам («ответчики»). Доля «ответчиков» между группами ЭТЦ и плацебо не отличалась. По данным однофакторного анализа, в качестве факторов риска снижения иммуногенности ППВ-23 были прием

МТ, возраст старше 47 лет и женский пол [88]. О. Elkaуam и соавт. сравнили иммуногенность ППВ-23 у больных РА (n = 11) и АС (n = 5), получающих иФНО- α (\pm ГК) и больных РА (n = 17), получающих лечение сБПВП (\pm ГК). Группы были сопоставимы по возрасту, продолжительности заболевания и количеству пациентов, использующих МТ. Через месяц после введения ППВ-23 в обеих группах наблюдалось статистически значимое увеличение как абсолютных значений, так и среднего геометрического титра АТ к 7 серотипам пневмококка. Однако доля «ответчиков» (определяемая аналогично предыдущему исследованию) в группе терапии иФНО- α была ниже (69%), чем в группе терапии сБПВП (82%) [54]. Израильские ученые оценили долгосрочную иммуногенность ППВ-23 у больных ИВРЗ, получающих различную антиревматическую терапию. Из 130 пациентов, включенных в исследование (в том числе ПсА – 29, АС – 28, СпА, ассоциированный с ВЗК, – 3), 88 больных были вакцинированы ППВ-23. У вакцинированных пациентов уровень пневмококковых АТ был значимо выше по сравнению с невакцинированными (214 мг/л против 96 мг/л соответственно, $p = 0,001$). 13 (29,1%) невакцинированных пациентов не имели защитных концентраций анти-пневмококковых АТ (< 35 мг/л) по сравнению с 9 (10,2%) вакцинированными ($p = 0,005$). Статистический анализ продемонстрировал незначительное снижение уровня АТ к пневмококку среди пациентов, вакцинированных более 5 лет назад. Не было обнаружено связи между долгосрочной эффективностью вакцины и возрастом пациента, а также использованием иФНО- α . Применение МТ ассоциировалось со снижением титра АТ ($p = 0,037$), 13% вакцинированных пациентов, получающих МТ, и 7% – без терапии МТ не имели АТ [39]. В исследовании М. Karetanovic и соавт. наилучший иммунный ответ через 4 и 6 недель после введения ПКВ-7 наблюдался у больных СпА, не получающих иммуносупрессивную терапию (КГ). Среди пациентов с РА и СпА, получавших иФНО- α в качестве монотерапии, АТ-ответы на оба пневмококковых антигенных серотипа (23F, 6B) были ниже в числовом выражении, но существенно не отличались от КГ. Прием МТ снижал иммунный ответ (ОШ 0,41, 95%-й ДИ 0,24–0,68; $p = 0,001$) [73]. По данным J. Nagel и соавт., выявлена прямая корреляция между степенью гуморального ответа на вакцину ПКВ-7 у больных РА и СпА и

снижением риска серьезных пневмококковых инфекций [96]. Проспективное исследование, включавшее пациентов с ИВРЗ ($n = 201$, в том числе ПсО – 52, СПА – 15), продемонстрировало отсутствие пневмококковых инфекций в течение года после вакцинации ППВ-23 [57].

Безопасность пневмококковых вакцин изучалась на протяжении более чем 30-летнего периода в различных популяциях. В большинстве случаев НЯ носят легкий характер и ограничены местными реакциями, такими как эритема, боль и отек в месте инъекции, системные НЯ представлены преимущественно лихорадкой [48; 89]. Анафилактические НЯ регистрировались крайне редко, а связь неврологических осложнений с введением пневмококковой вакцины (синдром Гийена – Барре) не доказана.

Вакцинация против пневмококковой инфекции у больных ИВРЗ (за исключением пациентов с моногенными аутовоспалительными периодическими лихорадками) представляется относительно безопасной [112]. По данным исследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, частота НЯ у больных РА, получивших ППВ-23, не превышала 35%. Эти реакции рассматривались как типичные поствакцинальные и разрешались без дополнительного лечения в течение 1–3 дней. Несмотря на преобладание больных с умеренной и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе, обострений РА после введения ППВ-23 зафиксировано не было. Кроме того, отмечена значимая положительная динамика индекса активности РА (Disease Activity Score, DAS28) на протяжении 12 месяцев наблюдения [18]. Аналогичные данные продемонстрированы L. Fischer и соавт., согласно которым средняя активность болезни по шкале PGA (Physician Global Assessment, общая оценка активности заболевания врачом) у больных ИВРЗ в течение года после вакцинации ППВ-23 снизилась с $1,23 \pm 0,61$ до $0,91 \pm 0,88$ ($p = 0,025$) [57].

В настоящее время крупные исследования, касающиеся иммуногенности, эффективности и безопасности ПКВ-13 у больных СПА, отсутствуют. Данные, полученные в ходе исследований с участием больных РА, выявили нарастание титра пневмококковых АТ после иммунизации ПКВ-13 [33; 99; 109]. Тем не менее, по

данным G. Salinas и соавт., иФНО- α могут подавлять индукцию Т-зависимого иммунного ответа и таким образом блокировать путь реализации профилактического эффекта всех конъюгированных вакцин, включая ПКВ-7 и ПКВ-13, что потенциально может ограничивать их эффективность у больных СПА, в терапии которых широко используются иФНО- α [115]. Ингибиторы янус-киназ продемонстрировали умеренное влияние на частоту положительных ответов на пневмококковые вакцины у пациентов с РА [132; 133], однако их долгосрочное влияние требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в литературе, посвященной применению ППВ-23 у больных СПА, представлены данные зарубежных авторов, в то время как подобные исследования, выполненные на российской популяции пациентов, отсутствуют. Проводимая иммуносупрессивная терапия у больных СПА, в частности МТ, способна снижать уровень протективных АТ после иммунизации, однако риски, связанные с обострением ИВРЗ на фоне отмены лечения, требуют тщательного изучения данного вопроса. Вместе с тем, данные по иммуногенности вакцинации на фоне иФНО- α неоднозначны, а для иИЛ-17, иИЛ-12/23 вообще отсутствуют. Представляется необходимым проведение исследований, оценивающих частоту и структуру НЯ у больных СПА, возникающих после иммунизации пневмококковыми вакцинами, а также влияние вакцинация на активность ИВРЗ.

1.4 Грипп и его вакцинопрофилактика у больных СПА

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание, характеризующееся лихорадкой и симптомами общей интоксикации, доминирующими над умеренным катаральным синдромом в верхних отделах респираторного тракта. При наличии типичных симптомов заболевания и отсутствии возможности верификации возбудителя используется предложенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) термин «гриппоподобное заболевание» (ГПЗ), в качестве критериев которого выступают кашель и температура тела 38 °С и выше [11]. Возбудителями гриппа являются РНК-содержащие вирусы, входящие в семейство ортомиксовиру-

сов (Orthomyxoviridae), из которых человека поражают вирусы типа А, В и С. Основными антигенами вируса гриппа являются поверхностные белки гемагглютинин (ГА) и нейраминидаза [11]. По данным ВОЗ, во всем мире ежегодные эпидемии гриппа приводят примерно к 3–5 млн. случаев тяжелых форм заболевания и к 250–500 тыс. случаев смерти [11].

Проблема течения и исходов гриппа является актуальной для больных ИВРЗ. В частности, шведские ученые продемонстрировали нарастание риска госпитализации в 1,44 раза и летального исхода в 1,46 раз в связи с гриппом у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, получающих противоревматическую терапию, по сравнению с общей популяцией [38]. Более раннее исследование на сходной когорте пациентов, находящихся на терапии ГИБП, продемонстрировало увеличение частоты ГПЗ среди пациентов в рамках одного эпидемического сезона по сравнению с населением в целом [35]. В исследовании Н. Chung и соавт. вирус гриппа выступал в качестве одного из наиболее частых возбудителей тяжелой ВП у больных СПА [46].

Сезонная вакцинация является наиболее эффективным методом профилактики гриппа [101]. Наиболее широкое применение в настоящее время получили инактивированные трех- и четырехвалентные рекомбинантные, адьювантные и расщепленные вакцины, содержащие сезонные штаммы гриппа А и В. В ряде зарубежных стран доступна высокодозная гриппозная вакцина, концентрация антигенов в которой в 4 раза превышает стандартную дозу [33]. В рекомендациях EULAR и ACR иммунизация против гриппа настоятельно рекомендована большинству пациентов с ИВРЗ [61; 33]. При этом, учитывая вероятность сниженного иммунного ответа, условно рекомендовано использование высокодозных и адьювантных гриппозных вакцин [33]. Следует отметить, что вышеуказанные рекомендации в большей степени основаны на данных, полученных в исследованиях с участием больных РА. В то же время работы, касающиеся больных СПА, в том числе оценивающие влияние терапии иИЛ-17 и 12/23 на иммуногенность и эффективность вакцинации, немногочисленны, а в отношении эффективности и безопасности высокодозных гриппозных вакцин вообще отсутствуют.

Наибольшее количество работ с участием пациентов с АС и ПсА посвящено изучению иммуногенности вакцин от гриппа. В частности, исследования моновалентной вакцины против гриппа А/Н1N1 продемонстрировали значимое ($p < 0,05$) снижение уровня серопротекции у больных АС и ПсА через 3–4 недели после иммунизации по сравнению со здоровым контролем. При этом у больных СпА уровень сероконверсии не превышал 60%, в то время как в контрольной группе он достигал 76,9% и 84% при использовании вакцины без адьюванта и с адьювантом соответственно [114; 52]. Предикторами низкого иммунного ответа являлись прием лефлуномида (ЛЕФ) и ИНФ [52]. Напротив, в исследовании шведских ученых применение иФНО- α не оказывало негативного влияния на иммуногенность вакцины против пандемического гриппа. Так, позитивный иммунный ответ отмечен у 76% больных СпА, получавших иФНО- α , однако при сопутствующем приеме МТ он наблюдался лишь у 47% пациентов [74]. Рядом авторов продемонстрировано отсутствие значимого влияния терапии СЕК на иммуногенность трехвалентной инактивированной гриппозной вакцины. Сопутствующий прием сБПВП, активность и продолжительность ИВРЗ, исходный уровень маркеров острой фазы воспаления также не оказывали значимого влияния на иммуногенность гриппозных вакцин [53; 110; 62].

Однако следует принять во внимание различную иммуногенность штаммов вируса гриппа, входящих в состав поливалентных вакцин. Таким образом, достижение уровня серопротекции в отношении одного штамма может сопровождаться сниженным иммунологическим ответом на другой. В частности, в исследовании Р. Richi и соавт. через месяц после введения трехвалентной гриппозной инактивированной вакцины уровень анти-Н1N1 АТ у больных СпА, получающих терапию СЕК \pm сБПВП, превышал исходные в среднем в 4,6 раз, в контрольной группе – в 4 раза, анти-В АТ – в 3,7 и в 5,3 раза соответственно, в то же время динамика анти-Н3N2 АТ в обеих группах не превышала полуторакратного увеличения [110].

Следует подчеркнуть, что иммуногенность является лишь суррогатным маркером эффективности вакцинации, которая заключается в снижении заболеваемости, а также предупреждении развития тяжелых осложнений. В целом количество исследований, посвященных клинической эффективности вакцинации против

гриппа у больных ИВРЗ, ограничено. Недавно опубликованное крупное исследование, включавшее 30788 пациентов с ИВРЗ, большинство из которых имели воспалительное заболевание суставов, продемонстрировало снижение риска ГПЗ (скорректированный ОР 0,70), госпитализаций по поводу ВП (скорректированный ОР 0,61), а также летальности вследствие пневмонии (скорректированный ОР 0,56) среди пациентов, привитых против гриппа [97].

Особого внимания заслуживают вопросы безопасности применения гриппозных вакцин у больных СпА. По данным С. Saad и соавт., частота местных реакций у больных ИВРЗ, в том числе АС и ПсА, привитых моновалентной вакциной против гриппа, составила 8,3%, системных – 24,6%. Все зарегистрированные НЯ носили легкий или умеренный характер, артралгии и лихорадка достоверно чаще встречались в группе больных ИВРЗ, в то время как боль в горле – в контрольной группе [114]. В другом исследовании с моновалентной адьювантной гриппозной вакциной частота местных реакций в популяции больных ИВРЗ, в том числе АС и ПсА, составила 27,6%, серьезных НЯ зарегистрировано не было, негативного влияния на активность заболевания у пациентов с АС и ПсА также не наблюдалось [52]. Влияние трехвалентной инактивированной гриппозной вакцины на активность ПсА изучалось в исследовании V. Furer и соавт. На момент включения в исследование 68% из 32 больных имели ремиссию или низкую активность заболевания. Через 4–6 недель после вакцинации число болезненных и припухших суставов, Лидский энтезиальный индекс (Leeds Enthesitis Index, LEI), индекс распространенности и тяжести ПсО (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), оценка боли пациентом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), активности заболевания пациентом и врачом по ВАШ и лабораторные маркеры воспаления оставались стабильными [62]. В исследовании F. Caso и соавт. отмечено краткосрочное нарастание активности ПсА (отрицательная динамика числа болезненных суставов и скорости оседания эритроцитов) у 25 пациентов, получивших адьювантную вакцину против гриппа [44]. Транзиторное повышение С-реактивного белка при отсутствии нарастания клинической активности отмечено израильскими учеными в когорте из 63 больных ПсА и 4 больных ПсО [106]. Описаны случаи развития ПсО de novo, а

также обострения имеющегося ПсО, связанные по мнению авторов с вакцинацией против сезонного гриппа [66]. В исследовании, проведенном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, включавшем 34 пациента с АС, привитых инактивированной трехвалентной расщепленной вакциной против гриппа, негативного влияния вакцинации на активность ИВРЗ отмечено не было: медиана индекса BASDAI исходно составляла 3,85, через 1 месяц – 3,27, через 6 месяцев – 3,09 [6].

Таким образом, вакцинация против сезонного гриппа является эффективным методом профилактики этой инфекции и связанных с ней осложнений. Однако, по мнению некоторых авторов, все же существует ряд опасений, связанных с безопасностью вакцинации, что может ограничивать ее широкое использование [55; 72].

Резюме

Результаты зарубежных исследований, посвященные вопросам КИ у больных СПА, в определенной степени противоречивы. В то же время данные по безопасности, эффективности и иммуногенности гриппозных и пневмококковых вакцин у этой категории пациентов ограничены. Более того, исследования по указанным проблемам в отечественной литературе отсутствуют. При этом экстраполяция знаний, полученных у больных РА, на контингент пациентов со СПА является не вполне корректной вследствие различий в демографических характеристиках больных, особенностей коморбидной патологии, а также использования различных групп препаратов. На основании вышеизложенного представляется актуальным изучение частоты, структуры и факторов риска КИ на российской популяции больных СПА, а также вопросов профилактики наиболее распространенных инфекций, особенно в эпоху широкого использования ГИБП.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Настоящее исследование включало три фрагмента. Программа исследования была одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 20 от 17.12.2020).

Первая часть работы – ретроспективное исследование частоты, структуры и факторов риска КИ при СпА с включением пациентов со следующими клиническими диагнозами (в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра): M45 Анкилозирующий спондилит, M46.8 Другие уточненные воспалительные спондилопатии, M07 Псориатические и энтеропатические артропатии. Все пациенты были старше 18 лет, наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2020–2022 гг. и подписали добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Второй и третий фрагменты посвящены изучению безопасности, эффективности и иммуногенности трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины и ППВ-23 у пациентов с АС и ПсА. В данную часть исследования включены больные старше 18 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании, имеющие достоверный диагноз одного из двух заболеваний: АС (согласно модифицированным Нью-Йорским критериям 1984 г.) или ПсА (согласно классификационным критериям псориатического артрита, Classification criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) 2006 г.). Набор пациентов осуществляли путем сплошной выборки. В исследование не включались пациенты, имеющие гиперчувствительность к исследуемой вакцине и/или её компонентам/вспомогательным веществам и/или другим вакцинам против гриппа или пневмококковой инфекции, имеющие активную инфекцию или обострение хронического неревматического заболевания на момент включения в исследование, страдающие ВИЧ, вирусными гепатитами В или С, беременные или кормящие грудью, с наличием тяжелой почечной или печеночной недостаточности, вакцинированные противогриппозной вакциной в текущем эпидемическом сезоне (при исследовании

вакцины против гриппа) или пневмококковой вакциной в течение предшествующих 3 лет (при исследовании ППВ-23). Из исследования исключались лица, отозвавшие информированное согласие или отказывающиеся сотрудничать (неявка на запланированный визит без предупреждения врача-исследователя) и/или потеря связи с пациентом.

2.2 Клинический материал

2.2.1 Характеристика больных спондилоартритами, включенных в первую часть диссертационного исследования

В исследование включены 332 пациента (190 мужчин, 142 женщины, средний возраст $39,5 \pm 12,1$ года). У 206 больных диагностирован АС, у 98 – ПсА, у 26 – недифференцированный СпА, у 2 – СпА, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Медиана (Ме) длительности заболевания составила 9 [4; 16] лет. 60% опрошенных никогда не курили. На момент включения в исследование у 157 больных индекс коморбидности Чарлсона был равен 0, у 79 – 1, у 37 – 2, у 59 – 3 и более.

В Таблице 1 представлена коморбидная патология, выявленная у больных СпА, включенных в исследование, в Таблице 2 – проводимая терапия.

Монотерапию НПВП получали 56 человек. По данным анамнеза, один сБПВП получали 143 пациента, два сБПВП – 102, три сБПВП – 24, сочетанную терапию двумя сБПВП – 22. Наиболее часто назначаемым сБПВП (60% больных) был СУЛЬФ. ГК получали 32,5% пациентов: у 41 из них доза составила $\leq 7,5$ мг/сут. по преднизолону, у 60 – $\geq 7,5$ мг/сут. (в том числе у 2 – ≥ 30 мг/сут.), 7 больных не смогли указать дозу препарата. Терапию ГИБП получали 102 пациента, Ме длительности лечения составила 18 [9; 42] месяцев. При этом один ГИБП получали 63 пациента, два ГИБП – 22, три ГИБП – 9, четыре ГИБП – 5, пять ГИБП – 2, 6 ГИБП – 1. Наиболее часто назначались иФНО- α . Комбинированную терапию сБПВП и ГИБП получали 55% пациентов. 3 больных до назначения ГИБП не принимали ни сБПВП, ни ГК.

Таблица 1 – Коморбидная патология у больных СПА

| <i>Коморбидные заболевания</i> | <i>n, чел.</i> |
|--|--------------------------|
| Хронические заболевания легких: Хронический обструктивный бронхит Бронхиальная астма | 13 12 |
| Сердечно-сосудистые заболевания: Гипертоническая болезнь Ишемическая болезнь сердца (в том числе инфаркт миокарда в анамнезе) Хроническая сердечная недостаточность Нарушение ритма сердца | 73 13(3) 9 4 |
| Заболевания нервной системы: Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе Мигрень | 6 1 |
| Хронические заболевания органов пищеварения: Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки Хронический холецистит Хронический гастрит Хронический колит Хронический панкреатит | 42 25 17 6 5 |
| Заболевания мочеполовой системы: Мочекаменная болезнь Хроническая болезнь почек Заболевания предстательной железы Заболевания матки и придатков | 26 9 8 7 |
| Заболевания эндокринной системы: Заболевания щитовидной железы Сахарный диабет 2-го типа | 12 11 |
| Злокачественные новообразования в анамнезе | 4 |
| Болезни кожи (за исключением псориаза) | 10 |

Таблица 2 – Терапия, проводимая у больных СПА по данным анамнеза

| <i>Препараты</i> | <i>Длительность терапии, мес., Me [25-й; 75-й перцентили]</i> | <i>n, чел.</i> |
|------------------|---|----------------|
| СУЛЬФ | 9 [3; 24] | 199 |
| МТ | 12 [4; 36] | 180 |
| ЛЕФ | 6 [4; 13] | 39 |
| ГК | 6 [2; 30] | 108 |
| иФНО-α | 19 [8; 47] | 89 |
| иИЛ-17 | 8 [4; 12] | 27 |
| иИЛ-12/23 | 12 [7,5; 18] | 4 |

2.2.2 Характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, включенных во вторую часть диссертационного исследования

В данный фрагмент исследования были включены 94 человека: 42 больных СПА (из них АС – 28 человек, ПсА – 14 человек) и 52 человека КГ без аутоиммунных заболеваний. 8 больных СПА были вакцинированы повторно на протяжении двух, 1 – на протяжении трех эпидемических сезонов. В эпидемическом сезоне 2020-2021 гг. в данный фрагмент исследования были включены 8 пациентов основной группы и 6 человек КГ, в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. – 13 и 26 человек соответственно, в эпидемическом сезоне 2022-2023 гг. – 21 и 20 человек соответственно.

Клиническая характеристика больных АС и ПсА на визите I представлена в Таблице 3. Оценку активности ревматического заболевания проводили с использованием общепринятых индексов. Активность АС считалась низкой при BASDAI < 4, ПсА – при DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, Индекс активности ПсА) ≤ 14.

Таблица 3 – Клиническая характеристика больных АС и ПсА, вакцинированных трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакциной

| Параметры | АС и ПсА, n = 42 | АС, n = 28 | ПсА, n = 14 |
|--|--------------------|------------------------|------------------------|
| Пол (мужской/женский), n (%): | 34 (80,9)/8 (19,1) | 23 (82,1)/ 5 (17,9) | 11 (78,6)/ 3 (21,4) |
| Возраст, лет, M±σ | 41,1±10,5 | 40,2±9,8 | 42,8±12,1 |
| Возрастные категории, n (%): | | | |
| < 45 лет | 26 (61,9) | 18 (64,3) | 8 (57,1) |
| ≥ 45 лет | 16 (38,1) | 10 (35,7) | 6 (42,9) |
| Длительность заболевания, лет, Me [25-й; 75-й перцентили] | 9 [5; 23] | 14 [4; 25] | 7 [6; 8] |
| Категории длительности заболевания, n (%): | | | |
| ≤ 10 лет | 24 (57,2) | 11 (39,3) ^а | 13 (92,9) ^а |
| > 10 лет | 18 (42,8) | 17 (60,7) ^б | 1 (7,1) ^б |
| Активность заболевания на визите I, M±σ | – | BASDAI = 2,6±1,9 | DAPSA = 13,7±8,6 |
| Категории активности заболевания по BASDAI/DAPSA, n (%): | | | |
| BASDAI < 4 / DAPSA ≤ 14 | 29 (69,1) | 19 (67,9) | 10 (71,4) |
| BASDAI ≥ 4 / DAPSA > 14 | 13 (30,9) | 9 (32,1) | 4 (28,6) |
| <i>Примечание – а, б – p < 0,02 (парное сравнение значений)</i> | | | |

Большинство больных СПА, привитых против гриппа, были мужчинами молодого возраста. У 69,1% на момент введения противогриппозной вакцины отмечалась низкая активность заболевания. Распространенный псориаз имелся у троих больных ПсА, значения индекса PASI составили 3,3, 11,0 и 26,6. Больные ПсА имели меньшую продолжительность заболевания по сравнению с больными АС ($p = 0,0015$), достоверных отличий по полу, возрасту и активности ИВРЗ на исходном визите выявлено не было.

В Таблице 4 представлена терапия, проводимая на визите I у больных СПА, привитых против гриппа.

Таблица 4. Терапия, проводимая на визите I у больных СПА, привитых против гриппа, n (%)

| <i>Терапия на визите I</i> | <i>АС и ПсА (в общем), n = 42</i> | <i>АС, n = 28</i> | <i>ПсА, n = 14</i> |
|----------------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------|
| ГИБП | 22 (52,4) | 17 (60,7) | 5 (35,7) |
| иФНО- α | 8 (19,1) | 7 (25,0) | 1 (7,1) |
| иИЛ17 | 5 (11,9) | 5 (17,9) | 0 |
| иФНО α + МТ | 2 (4,8) | 2 (7,1) | 0 |
| иФНО α + СУЛЬФ | 1 (2,4) | 1 (3,6) | 0 |
| иИЛ17 + МТ | 4 (9,5) | 1 (3,6) | 3 (21,4) |
| иИЛ17 + ЛЕФ | 1 (2,4) | 0 | 1 (7,1) |
| иИЛ17 + СУЛЬФ | 1 (2,4) | 1 (3,6) | 0 |
| ТОФА | 1 (2,4) | 0 | 1 (7,1) |
| МТ | 4 (9,5) | 2 (7,1) | 2 (14,3) |
| ЛЕФ | 3 (7,1) | 0 | 3 (21,4) |
| СУЛЬФ | 7 (16,7) | 6 (21,4) | 1 (7,1) |
| Монотерапия НПВП | 5 (11,9) | 3 (10,7) | 2 (14,3) |

Большинство пациентов (71,4%) на момент включения в исследование получали иммуносупрессивную терапию. Терапия ГИБП проводилась у 22 пациентов. 28,6% пациентов с ПсА получали комбинированную терапию ГИБП и сБПВП, у пациентов с АС такая схема лечения встречалась у 17,9%. Монотерапию сБПВП

получали 8 больных АС (28,6%) и 6 больных ПсА (42,9%). Наиболее часто у больных АС в качестве сБВПП назначался СУЛЬФ, у больных ПсА – МТ и ЛЕФ. Доли пациентов, получавших НПВП ± СУЛЬФ, значимо не отличались между группами АС и ПсА (28,6% и 14,3%, $p > 0,05$)

Среди участников КГ преобладали женщины (57,7%, $p < 0,001$), средний возраст составил $48,14 \pm 14,69$ лет. Значимых различий в возрасте между исследуемыми группами не наблюдалось, $p \geq 0,05$.

2.2.3 Характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, включенных в третью часть диссертационного исследования

В исследование безопасности, эффективности и иммуногенности ППВ-23 было включено 145 человек: 76 больных СпА (из них АС – 51 человек, ПсА – 25 человек) и 69 человек КГ без иммуновоспалительных заболеваний. Клиническая характеристика больных АС и ПсА на визите I представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Клиническая характеристика больных АС и ПсА, вакцинированных ППВ-23

| <i>Параметры</i> | <i>АС и ПсА, n = 76</i> | <i>АС, n = 51</i> | <i>ПсА, n = 25</i> |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Пол (мужской/женский), n (%): | 55 (72,4) / 21 (27,6) | 36 (70,6) / 15 (29,4) | 19 (76,0) / 6 (24,0) |
| Возраст, лет, $M \pm \sigma$ | $41,5 \pm 11,5$ | $40,7 \pm 11,5$ | $42,96 \pm 11,6$ |
| Возрастные категории, n (%): | | | |
| < 45 лет | 50 (65,8) | 35 (68,6) | 15 (60,0) |
| ≥ 45 лет | 26 (34,2) | 16 (31,4) | 10 (40,0) |
| Длительность заболевания, лет, Me [25-й; 75-й перцентили] | 8 [5; 16] | 11 [6; 19] ^a | 7 [5; 9] ^a |
| Категории длительности заболевания, n (%): | | | |
| ≤ 10 лет | 45 (59,2) | 24 (47,1) ^б | 21 (84,0) ^б |
| > 10 лет | 31 (40,8) | 27 (52,9) ^в | 4 (16,0) ^в |
| Активность заболевания на визите I, $M \pm \sigma$ | – | BASDAI = $4,3 \pm 2,0$ | DAPSA = $23,8 \pm 17,9$ |
| Категории активности заболевания по BASDAI/DAPSA, n (%): | | | |
| BASDAI < 4/DAPSA ≤ 14 | 28 (36,8) | 19 (38,0) | 9 (36,0) |
| BASDAI ≥ 4 /DAPSA > 14 | 48 (63,2) | 31 (62,0) | 16 (64,0) |
| <i>Примечание – а, б, в – $p < 0,009$ (парное сравнение значений)</i> | | | |

Среди больных СПА, привитых ППВ-23, большинство были мужчинами молодого возраста. Низкая активность заболевания на момент введения ППВ-23 отмечалась лишь у 36,8%. Распространенный псориаз на момент включения в исследование имелся у 11 больных ПсА, значения индекса PASI колебались от 2,7 до 16. Больные АС имели большую продолжительность заболевания по сравнению с больными ПсА ($p = 0,002$), достоверных отличий по полу, возрасту и активности РЗ на исходном визите выявлено не было.

В Таблице 6 представлена терапия, проводимая на визите I у больных СПА, привитых ППВ-23.

Таблица 6 – Терапия, проводимая на визите I у больных СПА, вакцинированных ППВ-23, n (%)

| <i>Терапия на визите I</i> | <i>АС и ПсА (в общем), n = 76</i> | <i>АС, n = 51</i> | <i>ПсА, n = 25</i> |
|----------------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------|
| ГИБП | 32 (42,1) | 23 (45,1) | 9 (36,0) |
| иФНО- α | 12 (15,8) | 10 (19,6) | 2 (8,0) |
| иИЛ17 | 6 (7,9) | 3 (5,9) | 3 (12,0) |
| иФНО α + МТ | 5 (6,6) | 4 (7,8) | 1 (4,0) |
| иФНО α + ЛЕФ | 2 (2,6) | 1 (1,96) | 1 (4,0) |
| иФНО α + СУЛЬФ | 2 (2,6) | 2 (39,2) | 0 |
| иИЛ17 + МТ | 1 (1,3) | 0 | 1 (4,0) |
| иИЛ17 + ЛЕФ | 1 (1,3) | 0 | 1 (4,0) |
| иИЛ17 + СУЛЬФ | 3 (3,9) | 3 (5,9) | 0 |
| ТОФА | 1 (1,3) | 0 | 1 (4,0) |
| МТ | 15 (19,7) | 9 (17,2) | 6 (24,0) |
| ЛЕФ | 2 (2,6) | 0 | 2 (8,0) |
| СУЛЬФ | 10 (13,2) | 7 (13,7) | 3 (12,0) |
| Монотерапия НПВП | 16 (21,1) | 11 (21,6) | 5 (20,0) |

Большинство пациентов (65,8%) на момент включения в исследование получали иммуносупрессивную терапию. У больных АС чаще применялись иФНО- α , чем иИЛ17 ($p = 0,038$), у больных ПсА достоверных отличий в частоте назначения различных классов ГИБП выявлено не было. В качестве сБПВП у больных АС чаще

назначался СУЛЬФ, у больных ПсА – МТ и ЛЕФ. ГК получали 11 человек (в том числе в виде монотерапии – 1), у всех пациентов доза ГК не превышала 7,5 мг/сут. в пересчете на преднизолон. Статически значимых отличий в проводимой терапии между пациентами с АС и ПсА получено не было.

Среди участников КГ достоверно больше было женщин (71,01%, $p < 0,001$), средний возраст составил $45,82 \pm 14,65$ лет. Значимых различий в возрасте между исследуемыми группами не наблюдалось ($p \geq 0,05$).

2.3 Методы исследования

2.3.1 Частота, структура и факторы риска инфекций у больных спондилоартритами

Характеристика индивидуальной регистрационной карты пациента

После подписания информированного согласия, в рамках первой части диссертационного исследования пациентам было предложено заполнение анкеты, состоявшей из четырех частей. Первая часть представляла собой ответы на вопросы, касающиеся образа жизни пациента и коморбидных заболеваний, вторая часть была посвящена проводимой терапии ИВРЗ, третья – включала ответы на вопросы об инфекциях, развившихся на фоне или до дебюта СпА, четвертая – предполагала ответы на вопросы, касающиеся влияния перенесенного инфекционного заболевания на течение СпА. Данная информация фиксировалась на бумажном носителе. Дополнительную информацию получали из имеющейся медицинской документации. Вся полученная информация о пациенте вносилась в электронную базу данных.

Образец тематической карты (бумажного носителя) см. в Приложении А.

2.3.2 Эффективность, иммуногенность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

Период наблюдения пациентов, привитых против гриппа, составлял 6 месяцев от момента вакцинации и включал 3 визита:

Визит I. Вакцинация трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакциной.

Визит II – через 1–3 месяца после вакцинации (в среднем через $1,6 \pm 0,8$ мес.).

Визит III – через 6 месяцев после вакцинации.

Каждый визит включал сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку активности ревматического заболевания с использованием общепринятых индексов, забор крови из вены для выполнения следующих анализов: общий клинический анализ крови + скорость оседания эритроцитов (СОЭ), определение высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора (АНФ) на клетках HEp-2, АТ к ГА вирусам гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В.

Полученную на каждом визите информацию заносили в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Характеристика использованных трехвалентных инактивированных гриппозных сплит-вакцин

Пациенты, наблюдавшиеся в течение эпидемического сезона 2020–2021 гг., были вакцинированы трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакциной Ультрикс® (изготовитель ООО «ФОРТ», Россия). Вакцина Ультрикс® зарегистрирована в России в 2008 г. Одна доза вакцины (0,5 мл) содержит вирусы гриппа, культивированные на куриных эмбрионах, инактивированные, расщепленные, представленные штаммами, эквивалентными следующим: А/Н1N1 – $15 \pm 2,0$ мкг ГА, А/Н3N2 – $15 \pm 2,0$ мкг ГА, В – $15 \pm 2,0$ мкг ГА, вспомогательные вещества – консервант мертиолят в дозе от 85 до 115 мкг/мл или без консерванта, фосфатно-солевой буферный раствор. Форма выпуска препарата – раствор для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза, 1 доза в ампулах или шприцах. В рамках настоящего исследования вводился препарат в форме раствора для инъекций в предварительно заполненных шприцах по 0,5 мл.

В течение эпидемических сезонов 2021–2022 и 2022–2023 гг. применялась трехвалентная инактивированная гриппозная сплит-вакцина ФЛЮ-М® (изготовитель ФГБУП СПбНИИВС ФМБА России, Россия). Вакцина ФЛЮ-М® также содержит антигены трех штаммов вируса гриппа (состав которых изменяется в соответствии с ежегодными рекомендациями ВОЗ) в дозе 15 мкг ГА, в качестве стаби-

лизатора вакцина содержит Тритон X-100 (не более 100 мкг), другие вспомогательные вещества включают: консервант – тиомерсал (мертиолят) – 50 мкг, фосфатно-солевой буферный раствор (натрия хлорид, динатрия фосфата додекагидрат, калия дигидрофосфат, вода для инъекций – до 0,5 мл). Вакцина выпускается в ампулах, содержащих 0,5 мл (1 доза) вакцины или в стеклянных флаконах (5 мл), содержащих 10 доз вакцины. В рамках настоящего исследования вводился препарат в форме раствора для внутримышечного введения в стеклянных ампулах по 0,5 мл.

Необходимо подчеркнуть, что обе упомянутые вакцины не содержат адьювантов.

Штаммовый состав гриппозных вакцин, использованных в исследовании, отражен в Таблице 7.

Таблица 7 – Штаммовый состав гриппозных вакцин, использованных в исследовании

| | <i>2020/2021</i> | <i>2021/2022</i> | <i>2022/2023</i> |
|------|---|--|--|
| H1N1 | A/Guangdong-Manan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like virus | A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus | A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus |
| H3N2 | A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus | A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus | A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus |
| B | B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus | B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus | B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus |

Методика проведения вакцинации

Иммунизацию против гриппа осуществляли с октября по ноябрь в 2020, 2021 и 2022 гг. Инактивированную трехвалентную гриппозную сплит-вакцину вводили однократно внутримышечно (в дельтовидную мышцу плеча) в дозе 0,5 мл. Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся противоревматической терапии. Прием антигистаминных препаратов в течение 2 дней до и 2 дней после вакцинации допускали при наличии отягощенного аллергологического анамнеза.

Оценка эффективности вакцинации

Основным показателем клинической эффективности было отсутствие гриппа или ГПЗ на протяжении периода наблюдения после вакцинации.

В данной работе использованы следующие определения:

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

ГПЗ – острое респираторное заболевание, характеризующееся следующими проявлениями:

- температура тела ≥ 38 °С (по результатам измерения);
- кашель [11].

Оценка иммуногенности вакцинации

Для оценки иммуногенности вакцин использованы иммуноферментные тест-системы для выявления АТ класса G к вирусу гриппа А (H1N1)pdm09, А(H3N2) и В производства ООО «ППДП» г. Санкт-Петербург. Исследование выполняли в лаборатории иммунологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (зав. лаб. д. м. н. Авдеева А. С., д. б. н. Диатроптов М. Е.). 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 0,3 ед. и более считались «ответчиками».

Оценка безопасности вакцинации

Общий анализ крови, определение высокочувствительного СРБ и АНФ (на клетках НЕР-2) выполнялись в клинко-диагностической лаборатории (зав. лаб. к. б. н. Кашникова Л. Н.) и лаборатории иммунологии (зав. лаб. д. м. н. Авдеева А. С., м. н. с. Верижникова Ж. Г.) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Поствакцинальные реакции (ПВР) расценивались как местные при наличии гиперемии, отёка, инфильтрации и болезненности в области введения вакцины. Сильная местная ПВР включала развитие гиперемии диаметром ≥ 8 см и отека диаметром ≥ 5 см и более. Общие ПВР включали лихорадку, головную боль, сыпь, миалгии, артралгии, а также другие симптомы, возникшие после вакцинации и не относящихся к локальным. При повышении температуры до 37,5 °С системная поствакцинальная реакция расценивалась как слабая, от 37,6 до 38,5 °С – как умеренная, фебрильная лихорадка свидетельствовала о тяжелой системной поствакцинальной реакции [20].

Оценку активности заболевания у больных АС производили с использованием индекса BASDAI. У пациентов с ПсА рассчитывали индекс DAPSA, а также площадь поражения кожи псориазом (Body Surface Area, BSA), при распространенном псориазе ($BSA \geq 3\%$) рассчитывался PASI. Данные индексы рекомендованы международными сообществами с целью оценки активности соответствующих заболеваний [8; 12].

2.3.3 Эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

График визитов и процедур исследования

Период наблюдения пациента, вакцинированного от пневмококковой инфекции, составлял 12 месяцев. На исходном визите (визит I) выполняли введение ППВ-23, дальнейшее наблюдение включало три визита: через один (визит II), три (визит III) и 12 (визит IV) месяцев после вакцинации. Структура визитов была аналогичной описанной ранее при исследовании инактивированной трехвалентной гриппозной сплит-вакцины у больных АС и ПсА. Полученную на каждом визите информацию заносили в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Характеристика использованной 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины. Пневмовакс-23® (изготовитель MERCK SHARP & DOHME, США) – высокоочищенная поливалентная вакцина. Одна доза вакцины (0,5 мл) содержит очищенные полисахариды *Streptococcus pneumoniae* 23 серотипов: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F (по 25 мкг каждого), а также вспомогательные вещества – натрия хлорид 4,5 мг, фенол 1,25 мг, вода для инъекций до 0,5 мл. Форма выпуска препарата – раствор для подкожного или внутримышечного введения, 0,5 мл/доза, 1 доза в ампулах или шприцах. Первичную вакцинацию проводят одной дозой данной вакцины однократно. В рамках настоящего исследования вводился препарат в форме раствора для инъекций в предварительно заполненных шприцах по 0,5 мл.

Методика проведения вакцинации

ППВ-23 вводили однократно внутримышечно (в дельтовидную мышцу

плеча) в дозе 0,5 мл. Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся противоревматической терапии. Прием антигистаминных препаратов в течение 2 дней до и 2 дней после вакцинации допускали при наличии отягощенного аллергологического анамнеза.

Оценка эффективности вакцинации

Отсутствие пневмоний, вызванных пневмококком, на протяжении периода наблюдения свидетельствовало об клинической эффективности вакцинации. Учитывая редкость микробиологической верификации возбудителя пневмонии в рутинной клинической практике, при подозрении на инфекции НДП мы опирались на типичные клинико-инструментальные проявления пневмонии.

Оценка иммуногенности вакцинации

Иммуногенность вакцины оценивали методом ИФА при помощи наборов EIA PCP IgG (Test Line Clinical Diagnostics, Чехия). Исследование выполняли в лаборатории иммунологии и молекулярной диагностики ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (зав. лаб. д. м. н. Авдеева А.С., м.н.с. Верижникова Ж.Г.). На каждом визите определяли суммарный уровень стрептококковых АТ IgG к серотипам 1–5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19F, 19А. Согласно инструкции к наборам, положительным считали результат ≥ 7 Ед/мл. Пациенты, имеющие прирост АТ в два и более раз на визитах после вакцинации по отношению к исходному визиту, считались «ответчиками».

Оценка безопасности вакцинации

Оценка безопасности ППВ-23 проводилась аналогично описанной ранее методике оценки безопасности трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных АС и ПсА.

2.4 Методы статистического анализа

Информация, полученная в ходе исследования и внесённая в соответствующие базы данных, обрабатывалась с использованием набора программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. При статистической обработке результатов для описания количественных

переменных использовали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили; для качественных переменных – частоту (%). Для анализа различия частот в двух независимых группах использовали χ^2 (критерий Пирсона). Непараметрические методы статистического анализа включали применение критерия Уилкоксона (для сравнения двух зависимых выборок) и метода Манна – Уитни (для сравнения двух независимых выборок). При оценке факторов, ассоциированных с развитием отдельных КИ, выполняли подсчет ОШ и ДИ (с заданным доверительным коэффициентом 95%), построение графиков фор-рест-плот. Различия расценивали как значимые при $p \leq 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Частота, структура и факторы риска инфекций у больных спондилоартритами

Согласно полученным данным, из 332 включенных в исследование пациентов со СПА обострение РЗ на фоне перенесенной инфекции документировано в 42% случаев. 19% больных СПА отметили учащение инфекционных заболеваний на фоне РЗ, 25% человек сообщили о более тяжелом течении ранее наблюдавшихся КИ. У 27% опрошенных развитие КИ сопровождалось временной отменой терапии, у 7,8% человек – схема лечения была изменена по причине КИ.

Учитывая вышеизложенное, представляла несомненный интерес оценка влияния различных видов антиревматической терапии на частоту и структуру КИ. С этой целью нами выделены три группы пациентов.

Первую группу составили больные, получавшие комбинированную иммуносупрессивную терапию, характеризующуюся, по данным литературы, наибольшей частотой КИ (ГИБП ± БПВП/ГК).

Во вторую группу (БПВП ± ГК) вошли пациенты, получавшие МТ и/или ЛЕФ в качестве монотерапии или в комбинации с ГК, а также больные, получавшие СУЛЬФ в комбинации с ГК, т.е. лекарственные схемы, которым свойственна сравнительно меньшая частота инфекционных НЯ.

Пациенты третьей группы принимали препараты (НПВП ± СУЛЬФ), для которых инфекционные НЯ не характерны. Иную антиревматическую терапию больные этой группы не получали.

Клиническая характеристика групп представлена в Таблице 8.

Среди пациентов 1-й и 3-й групп преобладали мужчины. Длительность заболевания в 1-й группе была значимо выше, чем во 2-й и 3-й ($p < 0,001$ для обеих групп), но не различалась во 2-й и 3-й группе ($p \geq 0,05$). Большинство пациентов во всех трех группах никогда не курили. Значимых отличий по возрасту и индексу коморбидности Чарлсона между группами выявлено не было ($p \geq 0,05$).

Таблица 8 – Клиническая характеристика больных СПА, получающих различную антиревматическую терапию

| | <i>1-я группа: ГИБП ± БПВП/ГК, n = 102</i> | <i>2-я группа: БПВП ± ГК, n = 118</i> | <i>3-я группа: НПВП ± СУЛЬФ, n = 112</i> |
|--|--|---|--|
| АС/ПсА/недифференцированный СПА/СПА, ассоциированный с ВЗК, n | 64/36/1/1 | 65/41/11/1 | 77/21/14/0 |
| Мужчины/женщины, n | 58/44 | 58/60 | 74/38 |
| Возраст, лет, М±σ | 38,0±11,8 | 41,4±12,3 | 38,9±12,0 |
| Длительность заболевания, лет, Me [25-й; 75-й перцентили] | 11 [7; 18] | 6 [3; 12] | 8 [4; 15] |
| Курение, n (%) | 38 (37,3) | 40 (33,9) | 55 (49,1) |
| Индекс коморбидности Чарлсона, Me [25-й; 75-й перцентили] | 1 [0; 1] | 1 [0; 2] | 1 [0; 2] |

Частота и структура КИ у больных СПА отражены в Таблице 9.

Как видно из Таблицы 9, ведущее место в структуре КИ занимали инфекции ДП и ЛОР-органов, второе принадлежало герпес-вирусным инфекциям, третье – микозам. В 10 случаях герпес-вирусные инфекции были обусловлены вирусом НЗ, один пациент перенес инфекционный мононуклеоз, остальные случаи были вызваны вирусом простого герпеса. Микозы были представлены главным образом грибковыми инфекциями кожи, слизистых оболочек и ногтей. У одного пациента, согласно выписке из стационарной медицинской карты, была диагностирована микст-пневмония – внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, ассоциированная с COVID-19, осложнившаяся бактериально-грибковой инфекцией (*Klebsiella pneumonia* 10⁸ + *Candida* 10⁴).

Грибковые инфекции значимо чаще встречались у больных АС, нежели у больных ПсА ($p = 0,034$), частота других КИ между пациентами с данными нозологиями не различалась. У 2 пациентов, получавших ИНФ, а также у больной, получавшей монотерапию НПВП, был документирован ТБ: два случая инфильтративного ТБ легких, один случай ТБ внутригрудных лимфатических узлов. В остальных пяти случаях на основании положительного диаскин-теста и отсутствия специфических изменений в легких при компьютерной томографии диагностирована латентная туберкулезная инфекция.

Таблица 9 –. Частота и структура КИ у больных СПА, n (%)

| <i>КИ</i> | <i>Всего</i> | <i>1-я группа: ГИБП±БПВП/ГК, n = 102</i> | <i>2-я группа: БПВП±ГК, n = 118</i> | <i>3-я группа: НПВП±СУЛЬФ, n = 112</i> |
|---|--------------|--|---|--|
| Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) | 264 (79,5) | 80 (78,4) | 96 (81,4) | 88 (78,6) |
| ОРВИ чаще 3 раз в год | 69 (20,8) | 31 (30,4) | 27 (22,9) | 11 (9,8) |
| Грипп | 61 (18,4) | 22 (21,6) | 17 (14,4) | 22 (19,6) |
| Тонзиллит | 103 (31,0) | 42 (41,2) | 37 (31,4) | 24 (21,4) |
| Синусит | 51 (15,4) | 17 (16,7) | 18 (15,3) | 16 (14,3) |
| Отит | 37 (11,1) | 14 (13,7) | 12 (10,2) | 11 (9,8) |
| Пневмония | 51 (15,4) | 19 (18,6) | 17 (14,4) | 15 (13,4) |
| Острый бронхит | 52 (15,7) | 24 (23,5) | 12 (10,2) | 16 (14,3) |
| COVID-19 | 76 (22,9) | 22 (21,6) | 30 (25,4) | 24 (21,4) |
| Герпес-вирусные инфекции | 163 (49,0) | 48 (47,1) | 61 (51,7) | 54 (48,2) |
| НЗ | 10 (3,0) | 6 (5,9) | 3 (2,5) | 1 (0,9) |
| Микозы | 75 (22,6) | 26 (25,5) | 23 (19,5) | 26 (23,2) |
| Инфекции МВП | 58 (17,5) | 19 (18,6) | 24 (20,3) | 15 (13,4) |
| Инфекции глаз (конъюнктивит, блефарит) | 53 (16,0) | 18 (17,7) | 18 (15,3) | 17 (15,2) |
| Инфекции половых органов | 25 (7,5) | 9 (8,8) | 7 (5,9) | 9 (8,0) |
| Инфекции кожи (абсцесс/флегмона) | 22 (6,6) | 11 (10,8) | 6 (5,1) | 5 (4,5) |
| Кишечные инфекции | 21 (6,3) | 6 (5,9) | 9 (7,6) | 6 (5,4) |
| ТБ и латентная ТБ инфекция | 8 (2,4) | 4 (3,9) | 0 | 4 (3,6) |
| Хронический гепатит В | 2 (0,6) | 0 | 2 (1,7) | 0 |
| Хронический гепатит С | 5 (1,5) | 2 (1,9) | 0 | 3 (2,7) |
| Другие | 9 (2,7) | 3 (2,9) | 2 (1,7) | 4 (3,6) |

При оценке частоты и структуры КИ у больных СПА в зависимости от проводимой терапии получены следующие результаты. Ведущее место в трех группах занимали инфекции ДП и ЛОР-органов. Частые ОРВИ (> 3 раз в год) на фоне СПА встречались значительно чаще у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию (1-я и 2-я группа – $p < 0,001$, 2-я и 3-я группа – $p = 0,03$). Инфекции ЛОР-

органов достоверно чаще отмечены в группе больных, имеющих в анамнезе прием ГИБП, по сравнению с пациентами, не получавшими эти препараты ($p = 0,003$).

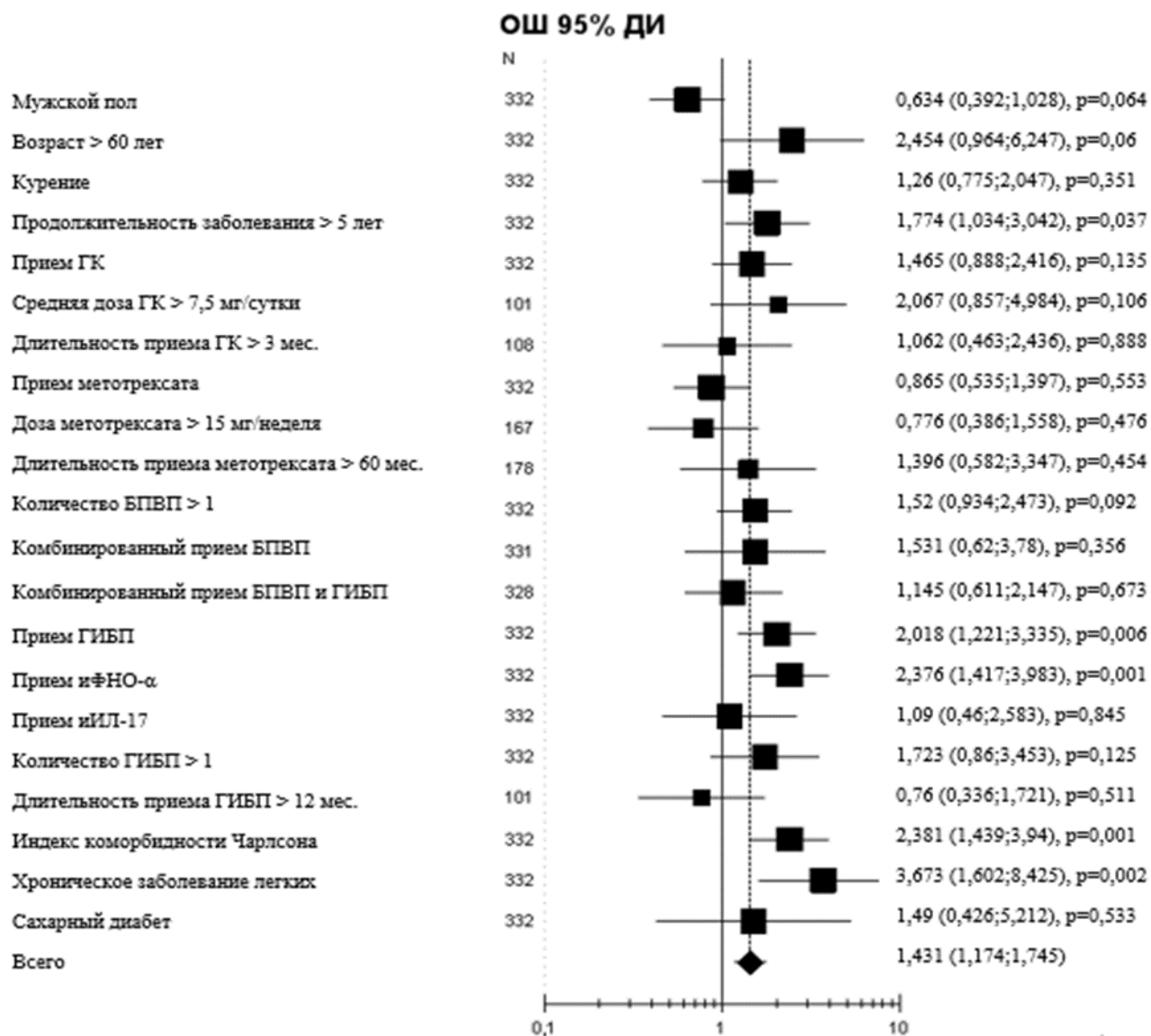


Рисунок 1 – Факторы риска развития инфекций НДП

Частота инфекций НДП среди больных 1-й группы превышала таковую среди пациентов двух других групп более, чем на 10% (1-я и 2-я группы – $p = 0,013$, 1-я и 3-я группы – $p = 0,025$). Второе место во всех группах принадлежало герпес-вирусным инфекциям, причем частота НЗ повышалась по мере усиления иммуносупрессивной терапии и была значимо выше среди пациентов 1-й группы по сравнению с больными СпА 3-й группы ($p = 0,04$). Третье место по частоте в 1-й и 3-й группе занимали микозы, во 2-й группе микозы и инфекции МВП встречались практически с одинаковой частотой.

Однофакторный анализ показал, что продолжительность заболевания более 5 лет, прием ГИБП в целом и иФНО- α в частности являлись значимыми предикторами развития как инфекций НДП, так и ЛОР-органов. Более того, с риском развития инфекций НДП ассоциировались наличие хронического заболевания легких и индекс коморбидности Чарлсона ≥ 1 , с риском развития инфекций ЛОР-органов – прием более одного ГИБП и длительность терапии МТ более 5 лет (Рисунки 1 и 2).

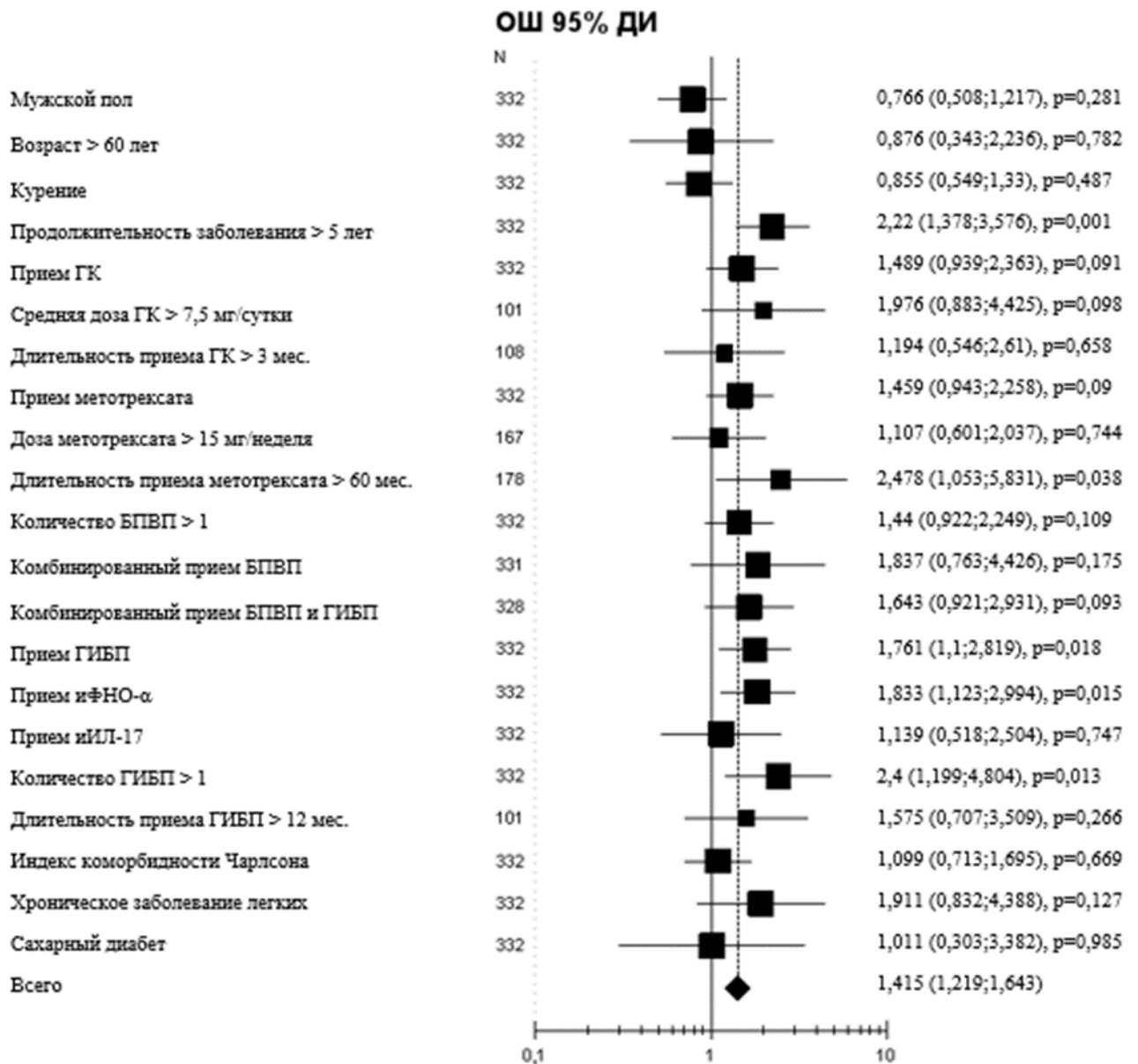


Рисунок 2 – Факторы риска развития инфекций ЛОР-органов

Кроме того, большая продолжительность заболевания ассоциировалась с риском развития герпес-вирусных инфекций (ОШ 1,988, 95%-й ДИ 1,247–3,168; $p = 0,004$), инфекций глаз (ОШ 2,817, 95%-й ДИ 1,321–6,008; $p = 0,007$), инфекций кожи (ОШ 11,55, 95%-й ДИ 1,533–87,027; $p = 0,018$). Риск развития герпес-вирусных инфекций был выше у больных с коморбидными состояниями (ОШ 1,715, 95%-й ДИ 1,11–2,649; $p = 0,015$), инфекций кожи (абсцесс/флегмона) – у больных, получавших терапию несколькими БПВП как последовательно, так и в комбинации (ОШ 2,518, 95%-й ДИ 1,044–6,076; $p = 0,04$), кишечных инфекций – у пациентов, леченных иФНО- α (ОШ 35,575, 95%-й ДИ 1,982–638,409; $p = 0,015$).

У 53 пациентов были зарегистрированы 63 случая СКИ (Рисунок 3).

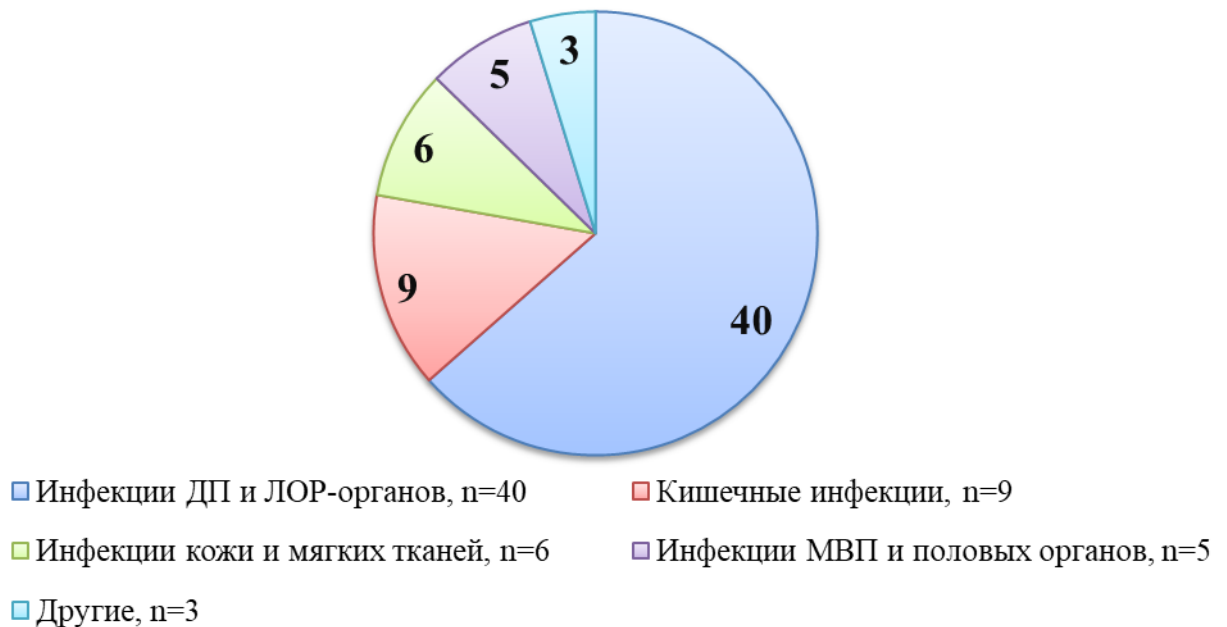


Рисунок 3 – Структура СКИ у больных СПА

Как следует из представленной диаграммы, в структуре СКИ отмечено значимое преобладание инфекций ДП и ЛОР-органов (63,5%, $p = 0,0024$), включавших в том числе 23 случая инфекций НДП.

Выявлено значимое нарастание случаев СКИ среди пациентов, получавших терапию ГИБП, по сравнению с больными без ГИБП (22,5% и 13% соответственно, $p = 0,038$). Прием ГИБП в целом и иФНО- α в частности были независимыми факторами риска развития СКИ (Рисунок 4).

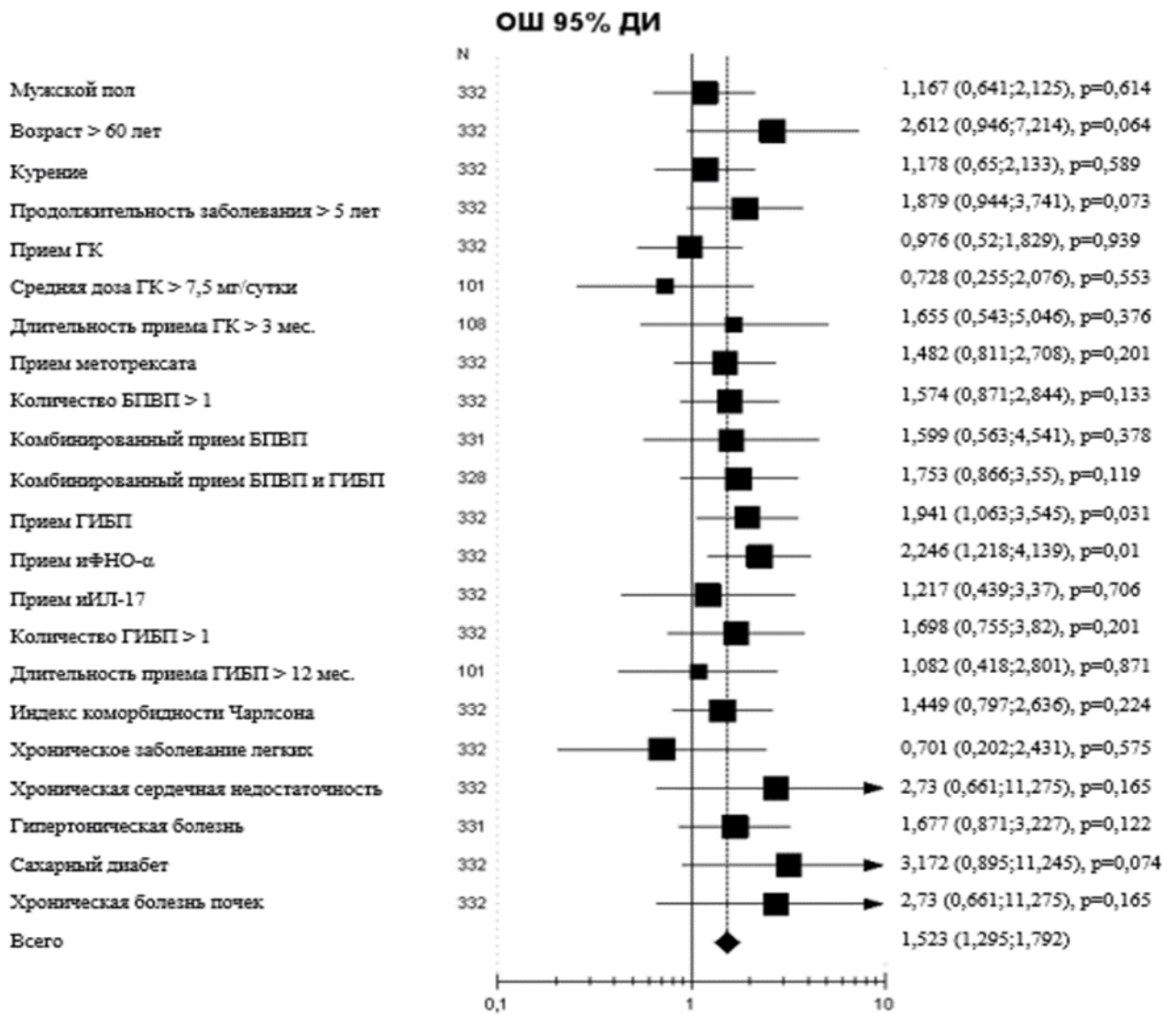


Рисунок 4 – Факторы риска развития СКИ у больных СпА

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о нарастании частоты КИ у больных СпА, получавших иммуносупрессивную терапию, особенно ГИБП. Главенствующая роль инфекций ДП и ЛОР-органов в структуре КИ в целом и СКИ в частности обуславливают необходимость проведения исследований по вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа у этой когорты пациентов.

3.2 Эффективность, иммуногенность и безопасность инактивированной трёхвалентной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

3.2.1 Клиническая эффективность вакцины

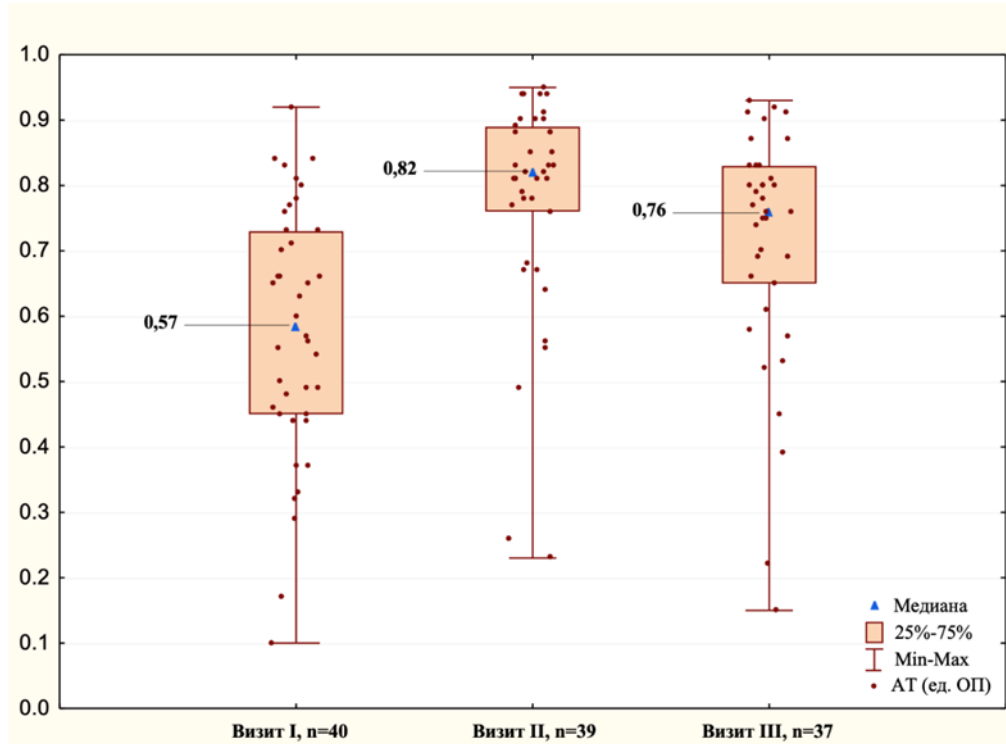
Клиническая эффективность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины была оценена у 39 (93%) из 42 включенных в исследование пациентов с АС и ПсА. За время наблюдения эпизоды гриппа или ГПЗ отсутствовали у 37 (94,9%) пациентов. У двух пациентов с АС в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. зарегистрировано два случая, отвечающих критериям ГПЗ. При этом наблюдалось развитие лихорадки до 38,5 °С, сопровождающейся общими симптомами (слабость, недомогание, головная боль, миалгии, артралгии) и кашлем, у одного больного также наблюдались anosmia и дисгевзия. В первом случае экспресс-тест на SARS-CoV-2 был отрицательным, во втором – указанное исследование не выполнялось, ПЦР-исследования на SARS-CoV-2, равно как на вирусы гриппа А и В не проводились ни в одном случае. Вышеуказанные симптомы у обоих пациентов полностью купировались на фоне симптоматической терапии в течение 7–10 дней. Тем не менее, учитывая эпидемическую обстановку, в первую очередь широкую распространенность COVID-19 в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг., сходность симптомов двух заболеваний, а также отсутствие лабораторной идентификации возбудителя гриппа, трактовка вышеуказанных случаев представляется неоднозначной.

Среди лиц контрольной группы случаев гриппа или ГПЗ в течение периода наблюдения не отмечалось.

3.2.2. Иммуногенность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом в сравнении с группой контроля

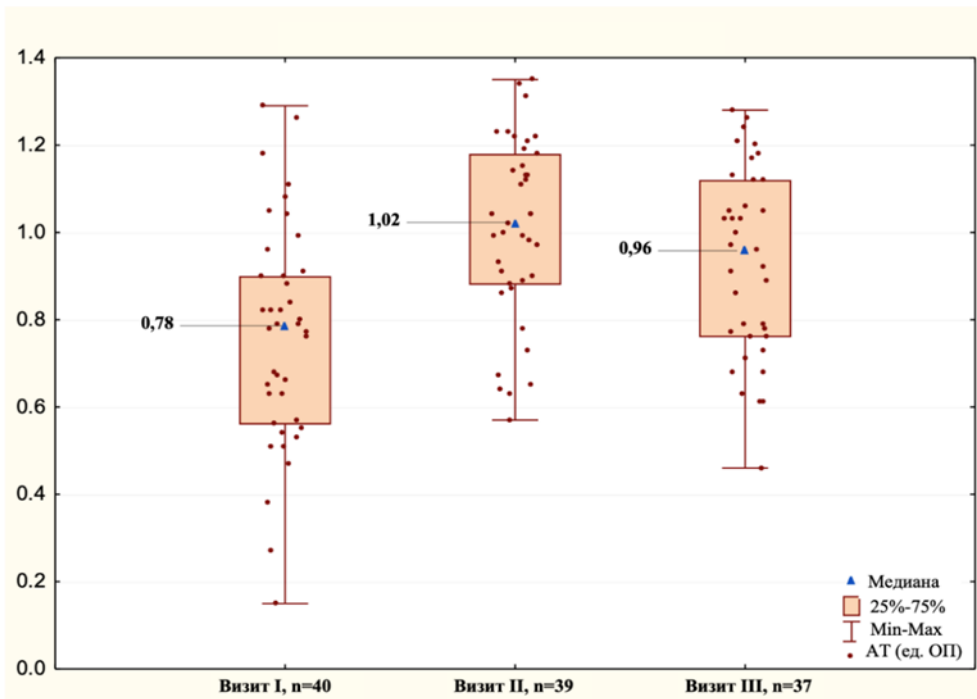
После вакцинации отмечено значимое нарастание уровня АТ (ед. ОП) к ГА гриппа А (H1N1), А (H3N2), гриппу В (Рисунки 5, 6, 7). Пиковый иммунный ответ

среди больных АС и ПсА зафиксирован на визите II. К визиту III отмечалось некоторое снижение иммунного ответа, однако, уровень АТ оставался достоверно выше исходного для всех штаммов вируса гриппа.



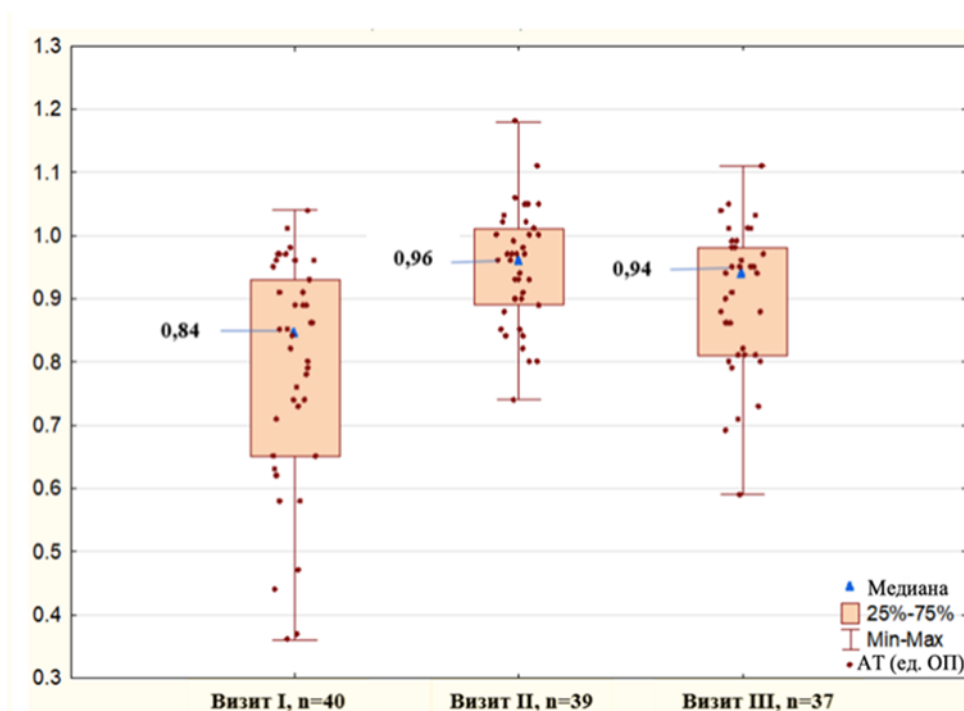
Примечание: $p_{I-II} = 0,000001$, $p_{I-III} = 0,000004$

Рисунок 5 – Динамика уровня АТ к ГА гриппа А (H1N1) у больных АС и ПсА в течение периода наблюдения, ед. ОП



Примечание – $p_{I-II} = 0,000001$, $p_{I-III} = 0,000001$

Рисунок 6 – Динамика уровня АТ к ГА гриппа А (H3N2) у больных АС и ПсА в течение периода наблюдения, ед. ОП



Примечание – $p_{I-II} = 0,000001$, $p_{I-III} = 0,000038$

Рисунок 7 – Динамика уровня АТ к ГА вируса гриппа В у больных АС и ПсА в течение периода наблюдения, ед. ОП

Сходная динамика уровня АТ наблюдалась в КГ (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика уровня АТ к ГА гриппа А (H1N1), А (H3N2), В в КГ в течение периода наблюдения, ед. ОП, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| | <i>n</i> , чел. | <i>H1N1</i> | <i>H3N2</i> | <i>B</i> |
|-----------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Визит I | 22 | 0,88 [0,6;1,17] ^а | 0,77 [0,55;1,0] ^{в,г} | 0,88 [0,8;1,0] ^{е,ж} |
| Визит II | 21 | 1,11 [0,84;1,22] ^{а,б} | 1,11 [0,68;1,19] ^{в,д} | 0,98 [0,84;1,07] ^{е,з} |
| Визит III | 19 | 1,07 [0,7;1,18] ^б | 0,89 [0,6;1,16] ^{г,д} | 0,9 [0,82;1,02] ^{ж,з} |

Примечание – а, б, в, г, д, е, з, ж – $p < 0,05$ (парное сравнение значений)

В КГ исходный уровень АТ к гриппу А (H1N1) был выше, чем в группе больных АС и ПсА ($p = 0,0006$), в ходе дальнейшего наблюдения данные различия сохранялись ($p_{II} = 0,0002$, $p_{III} = 0,006$). Уровень АТ к гриппу А (H3N2) и гриппу В был сопоставим между группами на всех трех визитах.

В группе пациентов с АС и ПсА «ответчиками» на вакцину по штамму H1N1 были 14 человек, H3N2 – 22, гриппа В – 8. Количество «ответчиков» по гриппу А

(H3N2) был достоверно выше, чем по гриппу В ($p = 0,004$).

В КГ эти значения составили 5, 6 и 1 человек, соответственно. Как и в группе пациентов с АС и ПсА, в КГ количество «ответчиков» по гриппу А (H3N2) был достоверно выше, чем по гриппу В ($p = 0,03$).

Количество «ответчиков» между КГ и группой пациентов с АС и ПсА по всем исследуемым штаммам достоверно не отличалось.

3.2.3 Иммуногенность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

Динамика АТ у больных АС в сравнении с больными ПсА отражена в Таблице 11.

Таблица 11 – Динамика уровня АТ у больных АС в сравнении с больными ПсА в течение периода наблюдения, ед. ОП, $M \pm \sigma$

| Группы | | Визит I, n = 40 | Визит II, n = 39 | Визит III, n = 37 |
|--|-----|------------------------|------------------|-------------------|
| А (H1N1) | АС | 0,60±0,20 | 0,79±0,15 | 0,72±0,18 |
| | ПсА | 0,52±0,18 | 0,74±0,21 | 0,69±0,19 |
| А (H3N2) | АС | 0,80±0,26 | 1,00±0,21 | 0,92±0,22 |
| | ПсА | 0,69±0,25 | 1,01±0,21 | 0,95±0,23 |
| В | АС | 0,82±0,19 ^a | 0,97±0,08 | 0,91±0,12 |
| | ПсА | 0,73±0,13 ^a | 0,90±0,10 | 0,88±0,09 |
| <i>Примечание – ^a – p = 0,03 (парное сравнение)</i> | | | | |

Уровень АТ к гриппу А H1N1 и H3N2 достоверно не отличался в обеих группах на всех визитах. Уровень АТ к вирусу гриппа В на исходном визите был значимо ниже у больных ПсА в сравнении с больными АС. Уровень поствакцинальных АТ был сопоставим между группами.

Динамика АТ у больных АС и ПсА в зависимости от активности заболевания на исходном визите отражена в Таблице 12.

Уровень АТ к вирусу гриппа А (H1N1) на исходном визите был значимо выше у больных, имеющих низкую активность заболевания. Уровень поствакцинальных АТ был сопоставим между группами.

Динамика уровня АТ (ед. ОП) у больных АС и ПсА в зависимости от терапии, проводимой на исходном визите, отражена в Таблице 13 и Таблице 14.

Таблица 12 – Динамика уровня АТ у больных АС и ПсА в зависимости от активности заболевания в течение периода наблюдения, ед. ОП, М±σ

| Группы | | Визит I, n = 40 | Визит II, n = 39 | Визит III, n = 37 |
|--|-------------------------|------------------------|------------------|-------------------|
| Грипп А (H1N1) | BASDAI ≥ 4 / DAPSA > 14 | 0,48±0,19 ^a | 0,74±0,19 | 0,67±0,20 |
| | BASDAI < 4 / DAPSA ≤ 14 | 0,63±0,18 ^a | 0,79±0,16 | 0,73±0,17 |
| Грипп А (H3N2) | BASDAI ≥ 4 / DAPSA > 14 | 0,71±0,31 | 0,98±0,22 | 0,92±0,22 |
| | BASDAI < 4 / DAPSA ≤ 14 | 0,79±0,23 | 1,02±0,21 | 0,94±0,22 |
| Грипп В | BASDAI ≥ 4 / DAPSA > 14 | 0,75±0,23 | 0,95±0,10 | 0,90±0,09 |
| | BASDAI < 4 / DAPSA ≤ 14 | 0,81±0,15 | 0,95±0,09 | 0,90±0,13 |
| <i>Примечание</i> ^a – p = 0,03 (парное сравнение) | | | | |

Таблица 13 – Динамика уровня АТ у больных АС и ПсА в зависимости от наличия иммуносупрессивной терапии на исходном визите, ед. ОП, М±σ

| Группы | | Визит I, n = 40 | Визит II, n = 39 | Визит III, n = 37 |
|--|----------------------------|-----------------|------------------|------------------------|
| Грипп А (H1N1) | НПВП ± СУЛЬФ | 0,62±0,16 | 0,82±0,09 | 0,75±0,13 |
| | Иммуносупрессивная терапия | 0,56±0,21 | 0,76±0,19 | 0,70±0,20 |
| Грипп А (H3N2) | НПВП ± СУЛЬФ | 0,81±0,20 | 1,08±0,14 | 1,00±0,19 |
| | Иммуносупрессивная терапия | 0,74±0,28 | 0,97±0,23 | 0,90±0,22 |
| Грипп В | НПВП ± СУЛЬФ | 0,87±0,10 | 0,96±0,08 | 0,96±0,07 ^a |
| | Иммуносупрессивная терапия | 0,76±0,20 | 0,94±0,10 | 0,88±0,12 ^a |
| <i>Примечание</i> – ^a – p = 0,04 (парное сравнение) | | | | |

Таблица 14 – Динамика уровня АТ у больных АС и ПсА в зависимости от различных видов иммуносупрессивной терапии, проводимой на исходном визите, ед. ОП, М±σ

| Группы | | Визит I | Визит II | Визит III |
|------------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|
| Грипп А (H1N1) | иФНО-α | 0,65±0,16 | 0,80±0,13 | 0,69±0,19 |
| | иИЛ17 | 0,72±0,11 | 0,86±0,07 | 0,81±0,08 |
| | иФНОα ± МТ/ЛЕФ | 0,35±0,03 | 0,81±0,06 | 0,76±0,01 |
| | иИЛ17 ± МТ/ЛЕФ | 0,43±0,09 | 0,73±0,20 | 0,70±0,18 |
| | МТ | 0,34±0,25 | 0,53±0,33 | 0,48±0,34 |
| | ЛЕФ | 0,68±0,21 | 0,75±0,18 | 0,75±0,15 |
| Грипп А (H3N2) | иФНО-α | 0,75±0,18 | 0,91±0,22 | 0,75±0,18 |
| | иИЛ17 | 0,98±0,25 | 1,10±0,22 | 1,05±0,20 |
| | иФНОα ± МТ/ЛЕФ | 0,47±0,12 | 0,94±0,06 | 0,78±0,01 |
| | иИЛ17 ± МТ/ЛЕФ | 0,60±0,17 | 0,92±0,20 | 0,84±0,17 |
| | МТ | 0,53±0,38 | 0,83±0,30 | 0,86±0,29 |
| | ЛЕФ | 0,97±0,16 | 1,17±0,06 | 1,14±0,09 |
| Грипп В | иФНО-α | 0,74±0,17 | 0,92±0,07 | 0,80±0,14 |
| | иИЛ17 | 0,98±0,05 | 1,05±0,08 | 0,99±0,09 |
| | иФНОα ± МТ/ЛЕФ | 0,42±0,07 | 0,92±0,03 | 0,81±0,11 |
| | иИЛ17 ± МТ/ЛЕФ | 0,76±0,13 | 0,97±0,10 | 0,92±0,10 |
| | МТ | 0,64±0,23 | 0,84±0,10 | 0,83±0,10 |
| | ЛЕФ | 0,74±0,11 | 0,92±0,06 | 0,85±0,04 |
| <i>Примечание</i> – p ≥ 0,05 | | | | |

В течение периода наблюдения у 8 пациентов имело место изменение схемы лечения: у 3 – между I и II визитами, у 5 – между II и III визитами. Данные изменения носили разнообразный характер. В частности, между I и II визитами одному пациенту, получавшему иИЛ17 + СУЛЬФ, ГИБП был отменен, у одного пациента, находящегося на комбинированной терапии иИЛ17 и МТ, был отменен МТ, одному пациенту ЛЕФ был заменен на МТ. Двум пациентам к III визиту к терапии был добавлен ГИБП, двум – произведена замена одного класса ГИБП на другой, у одного пациента иммуносупрессивная терапия была полностью отменена.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния активности воспалительного процесса, а также различных видов терапии, проводимой больным АС и ПсА к моменту вакцинации от гриппа, на динамику уровня поствакцинальных АТ.

В Таблицах 15, 16, 17 представлен анализ пациентов – «ответчиков» и «неответчиков».

Таблица 15 – Характеристика пациентов с АС и ПсА в зависимости от поствакцинального ответа к ГА вируса гриппа А (H1N1)

| Параметры | Пациенты «ответчики», n = 14 | Пациенты «неответчики», n = 24 | P |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Пол (м/ж), n (%) | 12 (85,7) / 2 (14,3) | 20 (83,3) / 4 (16,7) | ≥ 0,05 |
| Возраст, лет, M±σ | 39,1±8,6 | 41,5±11,8 | ≥ 0,05 |
| Возрастные категории, n (%): | | | |
| < 45 лет | 11 (78,6) | 13 (54,2) | ≥ 0,05 |
| ≥ 45 лет | 3 (21,4) | 11 (45,8) | |
| Диагноз: АС/ПсА, n | 8 (57,1) / 6 (42,9) | 19 (79,2) / 5 (20,8) | ≥ 0,05 |
| Длительность АС и ПсА, лет, Me [25-й; 75-й перцентили] | 6 [5; 14] | 12 [5; 26] | ≥ 0,05 |
| Категории длительности АС и ПсА, n (%): | | | |
| ≤ 10 лет | 10 (71,4) | 11 (45,8) | ≥ 0,05 |
| > 10 лет | 4 (28,6) | 13 (54,2) | |
| Категории активности АС и ПсА, n (%): | | | |
| BASDAI ≥ 4, DAPSA > 14 | 6 (42,9) | 6 (25,0) | ≥ 0,05 |
| BASDAI < 4, DAPSA ≤ 14 | 8 (57,1) | 18 (75,0) | |
| Терапия на визите I, n (%): | | | |
| иммуносупрессивная терапия | 9 (64,3) | 17 (70,8) | ≥ 0,05 |
| НПВП ± СУЛЬФ | 5 (35,7) | 7 (29,2) | |

Таблица 16 – Характеристика пациентов с АС и ПсА в зависимости от поствакцинального ответа к ГА вируса гриппа H3N2

| Параметры | Пациенты «ответчики», n = 22 | Пациенты «неответчики», n = 17 | p |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Пол (м/ж), n (%) | 20 (90,9) / 2 (9,1) | 13 (76,5) / 4 (23,5) | ≥ 0,05 |
| Возраст, лет, M±σ | 40,7±10,5 | 40,8±10,9 | ≥ 0,05 |
| Возрастные категории, n (%): <45 лет ≥45 лет | 16 (72,7) 6 (27,3) | 9 (52,9) 8 (47,1) | ≥ 0,05 |
| Диагноз: АС/ПсА, n | 14 (63,6) / 8 (36,4) | 13 (76,5) / 4 (23,5) | ≥ 0,05 |
| Длительность АС и ПсА, лет, Me [25-й;75-й перцентили] | 6 [5;14] | 18 [8;28] | ≥ 0,05 |
| Категории длительности АС и ПсА, n (%): ≤ 10 лет > 10 лет | 15 (68,2) 7 (31,8) | 7 (41,2) 10 (58,8) | ≥ 0,05 |
| Категории активности АС и ПсА, n (%): BASDAI ≥ 4, DAPSA > 14 BASDAI < 4, DAPSA ≤ 14 | 7 (31,8) 15 (68,2) | 6 (35,3) 11 (64,7) | ≥ 0,05 |
| Терапия на визите I, n (%): иммуносупрессивная терапия НПВП ± СУЛЬФ | 14 (63,6%) 8 (36,4%) | 13 (76,5%) 4 (23,5%) | ≥ 0,05 |

Таблица 17 – Характеристика пациентов с АС и ПсА в зависимости от поствакцинального ответа к ГА вируса гриппа В

| Параметры | Пациенты «ответчики», n = 8 | Пациенты «неответчики», n = 28 | p |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Пол (м/ж), n (%) | 6 (75,0) / 2 (25,0) | 24 (85,7) / 4 (14,3) | ≥ 0,05 |
| Возраст, лет, M±σ | 38,4±7,2 | 41,7±11,7 | ≥ 0,05 |
| Возрастные категории, n (%): < 45 лет ≥ 45 лет | 6 (75,0) 2 (25,0) | 16 (57,1) 12 (42,9) | ≥ 0,05 |
| Диагноз: АС/ПсА, n | 5 (62,5) / 3 (37,5) | 21 (75,0) / 7 (25,0) | ≥ 0,05 |
| Длительность АС и ПсА, лет, Me [25-й;75-й перцентили] | 6 [4; 6] | 10 [5; 24] | ≥ 0,05 |
| Категории длительности АС и ПсА, n (%): ≤ 10 лет > 10 лет | 6 (75,0) 2 (25,0) | 14 (50,0) 14 (50,0) | ≥ 0,05 |
| Категории активности АС и ПсА, n (%): BASDAI ≥ 4, DAPSA > 14 BASDAI < 4, DAPSA ≤ 14 | 4 (50,0) 4 (50,0) | 8 (28,6) 20 (71,4) | ≥ 0,05 |
| Терапия на визите I, n (%): иммуносупрессивная терапия НПВП ± СУЛЬФ | 7 (87,5) 1 (12,5) | 18 (64,3) 10 (35,7) | ≥ 0,05 |

Таким образом, достоверных отличий в частоте «ответчиков» и «неответчиков», исходя из демографических характеристик, нозологической формы, продолжительности ревматологического заболевания, активности АС и ПсА на исходном визите, а также наличия или отсутствия иммуносупрессивной терапии на момент введения противогриппозной вакцины, выявлено не было.

3.2.4 Безопасность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

Значимых отличий в частоте ПВР среди больных СпА и КГ отмечено не было. Местные ПВР отмечены у 7,1% больных СпА и у 5,8% человек в КГ: по 3 человека в каждой группе сообщили о боли в руке в течение 2-х дней. У одного пациента с АС и одного испытуемого из КГ наблюдалось развитие гиперемии до 2 см в диаметре в месте введения вакцины. Все имеющиеся местные ПВР регрессировали самостоятельно в течение 1–3 дней после вакцинации. Системных ПВР ни в одной из групп не наблюдалось.

Негативного влияния вакцинации на динамику маркеров острой фазы воспаления не отмечалось. Небольшое увеличение показателей СОЭ и СРБ спустя 6 мес. после введения инактивированной трехвалентной гриппозной сплит-вакцины не превышало исходных значений (Таблица 18).

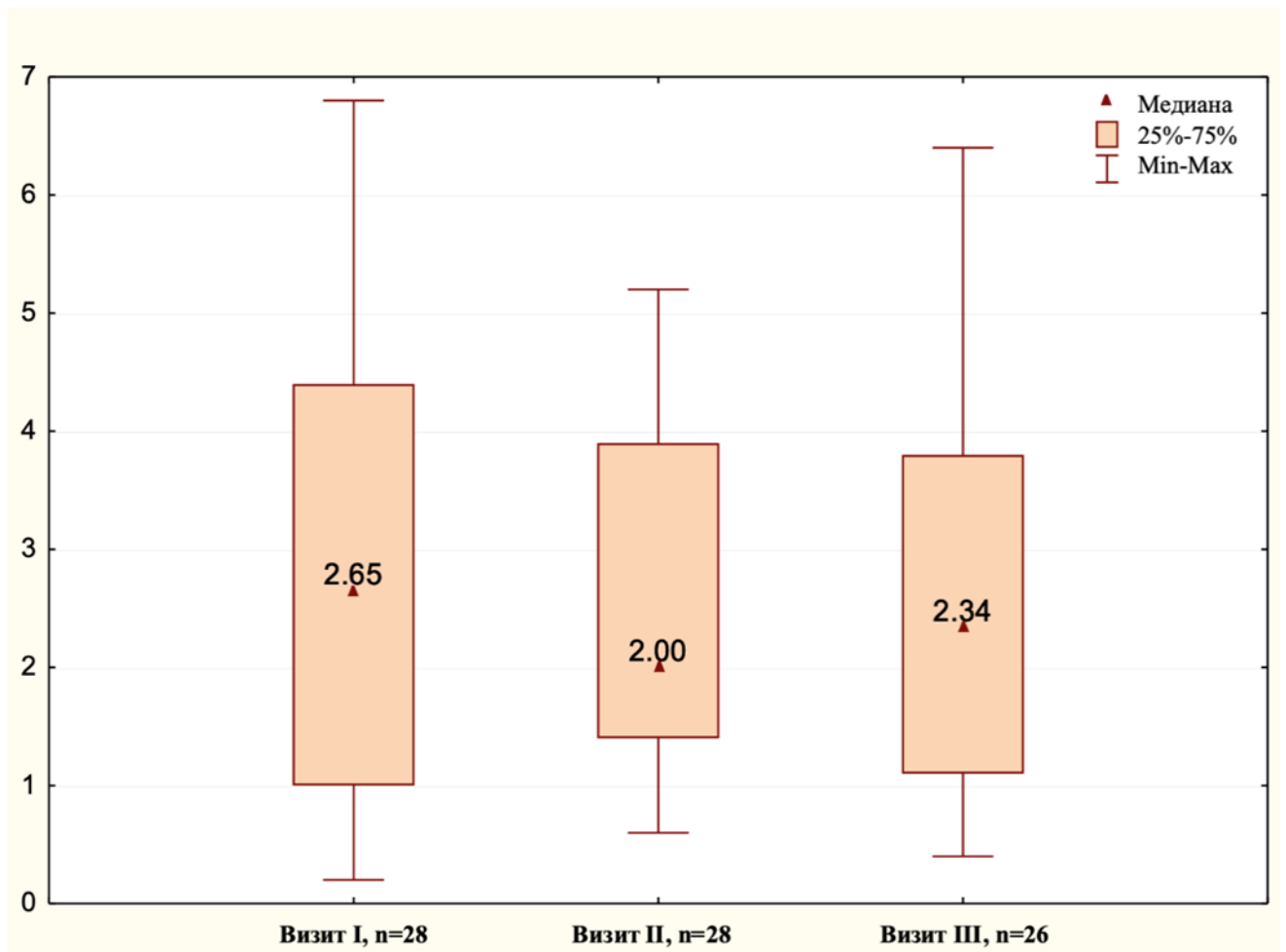
Таблица 18 – Динамика маркеров острой фазы воспаления у больных АС и ПсА на протяжении 6 месяцев наблюдения, Ме [25-й и 75-й перцентили]

| <i>Показатель</i> | <i>Визит I</i> | <i>Визит II</i> | <i>Визит III</i> |
|--|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| СОЭ, мм/ч | 7,0 [4,0; 16,0] ^а | 6,0 [2,0; 11,0] ^{а,б} | 7,0 [4,0; 13,0] ^б |
| СРБ, мг/л | 2,2 [0,6; 5,6] ^в | 1,8 [0,7; 5,2] ^{в,г} | 2,4 [0,9; 4,9] ^г |
| <i>Примечание – а, б, в, г – p ≥ 0,05 (парное сравнение)</i> | | | |

Титры АНФ до вакцинации у больных АС и ПсА колебались от 1/160 до 1/640. Статистически значимой динамики этого маркера аутоиммунитета в группе пациентов ко II визиту после вакцинации отмечено не было. У 11 больных отмечалось нарастание титра АНФ ко II визиту: у 4 пациентов, исходно отрицательных по

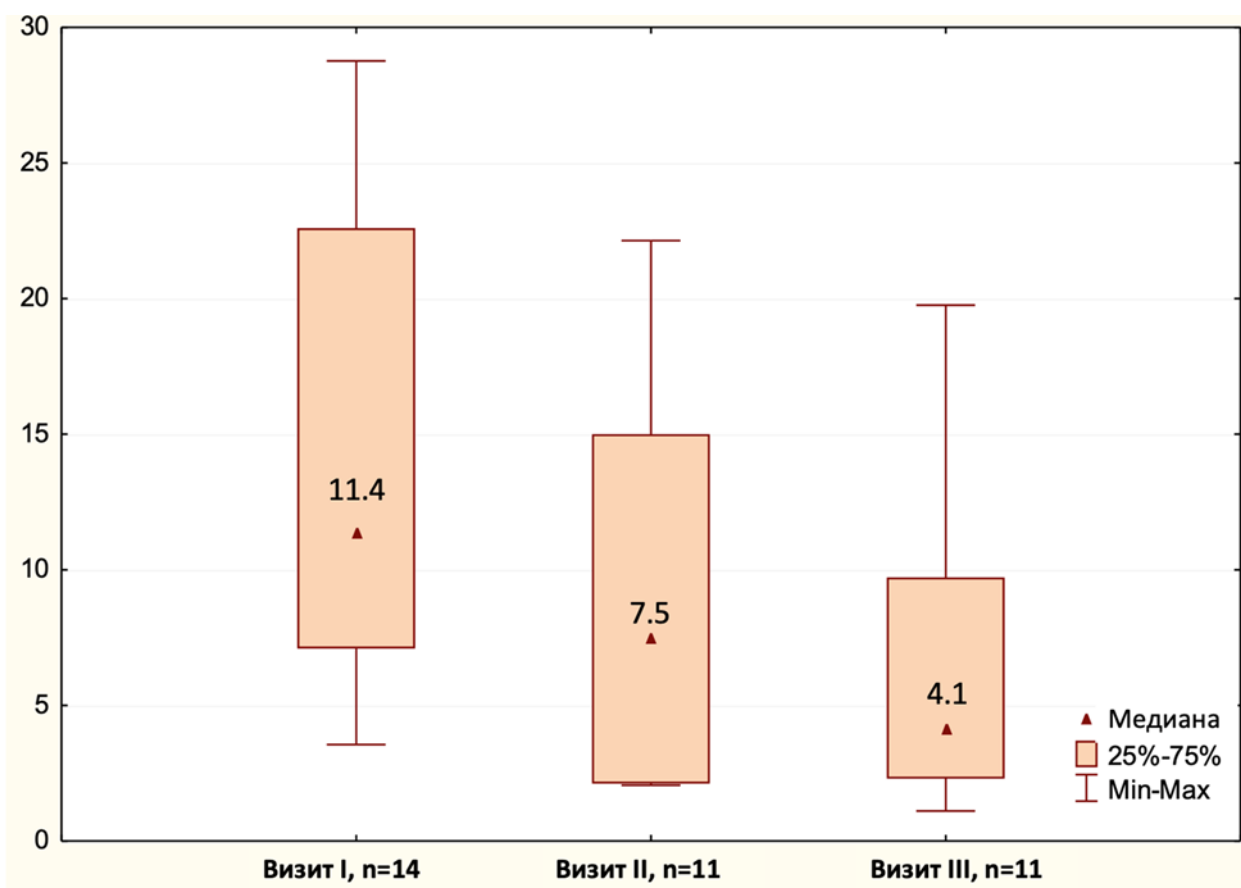
АНФ, отмечено нарастание титра до 1/160, у 1 – до 1/640, у 4 больных исходно позитивных по АНФ отмечено нарастание титра вдвое, у 2 – в 4 раза. У всех больных данной группы терапия на II визите не отличалась от исходной. Дальнейшая динамика титра АНФ в группе пациентов с выявленным возрастанием ко II визиту была следующей: у 4 человек из 11 к III визиту титр АНФ сохранился прежним, у 2 – наблюдалось снижение, у 4 – титр АНФкратно увеличился с колебанием значений от 1/320 до 1/1280, один пациент выбыл из исследования после II визита. 4 пациента, у которых в процессе наблюдения как минимум, однократно выявлялся высокопозитивный АНФ (1/1280), получали иФНО- α .

Динамика показателей активности АС и ПсА отражена на Рисунках 8 и 9.



Примечание – $p_{I-II-III} \geq 0,05$

Рисунок 8 – Динамика индекса BASDAI у больных АС на протяжении периода наблюдения



Примечание: $p_{I-II, I-III} \geq 0,05$

Рисунок 9 – Динамика индекса DAPSA у больных ПсА на протяжении периода наблюдения

Случаев обострения заболевания, а также появления новых клинически значимых аутоиммунных феноменов после введения противогриппозной вакцины у больных АС и ПсА не отмечалось. Ко II визиту отмечено снижение обоих индексов, к III визиту наблюдалось некоторое повышение индекса BASDAI, в то время как индекс DAPSA продолжил снижаться, однако, достоверных отличий между визитами выявлено не было. Три пациента на момент введения противогриппозной вакцины имели распространенный псориаз. Как местных, так и системных ПВП среди данных больных не наблюдалось. Нарастание тяжести псориаза согласно индексу PASI не отмечено ни у одного больного. У 2 пациентов с распространенным псориазом на исходном визите одновременно была инициирована комбинированная терапия иИЛ-17 + МТ, что позволило достичь лекарственной ремиссии псориаза у одного больного, у другого – $BSA \leq 3\%$ к заключительному визиту.

Таким образом, у больных АС и ПсА показана высокая клиническая эффек-

тивность, достаточная иммуногенность и безопасность инактивированной трехвалентной вакцины против гриппа на протяжении трех эпидемических сезонов.

3.3 Эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

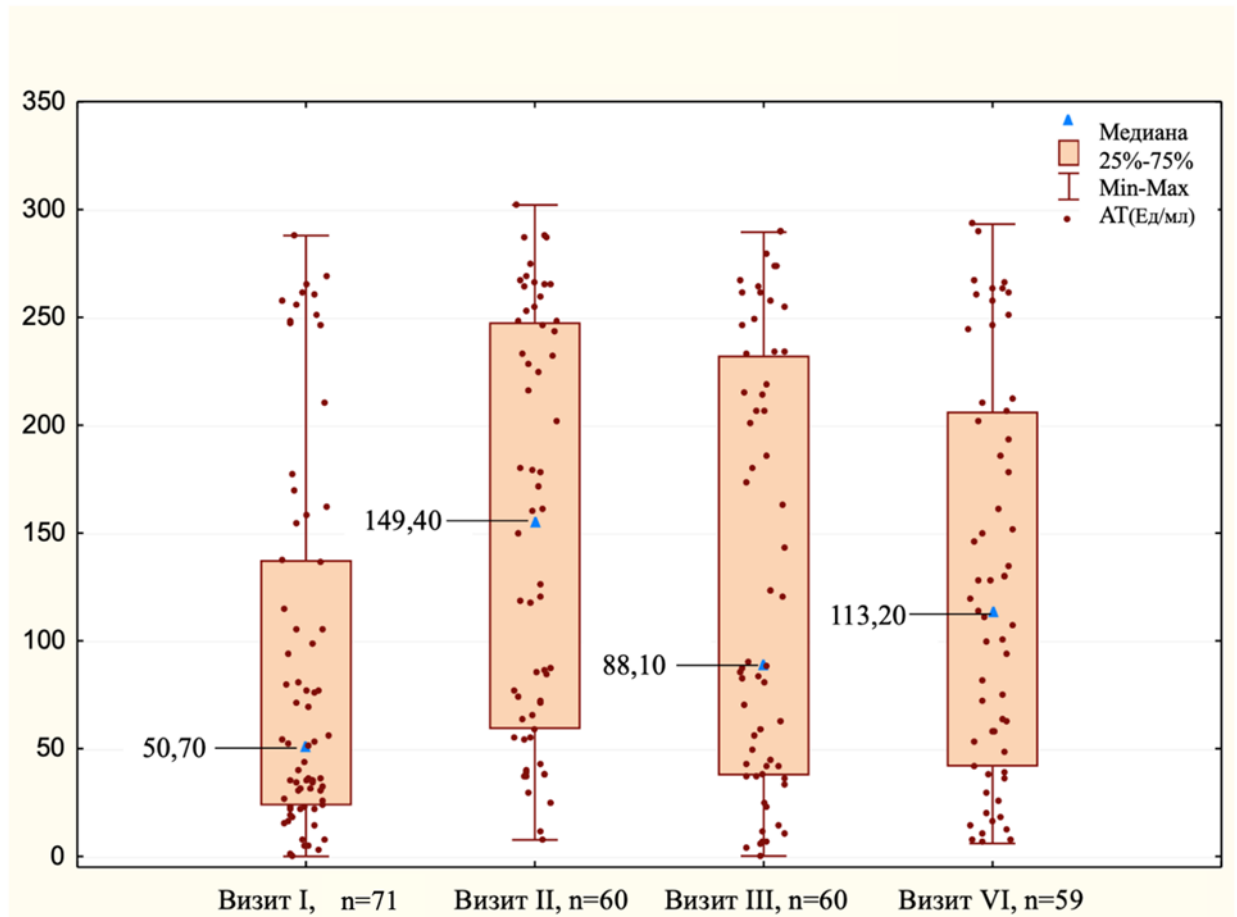
3.3.1 Эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

У 98,7% пациентов (75 из 76 человек) вакцинация ППВ-23 оказалась эффективной: за время наблюдения клинических и рентгенологических симптомов инфекций НДП зарегистрировано не было. У одного больного ПсА, 37 лет, получающего терапию МТ 20 мг/нед., через 3 недели после вакцинации ППВ-23 документировано развитие двусторонней полисегментарной пневмонии, подтвержденной методом компьютерной томографии. Результат ПЦР-исследования SARS-CoV-2 был отрицательным. Бактериологическое исследование мокроты, а также бронхоальвеолярной жидкости на бактериальную инфекцию не проводились. Больной был госпитализирован. На фоне антибактериальной терапии (амоксциллин + клавулановая кислота) отмечено разрешение пневмонии.

Среди лиц КГ оценка эффективности была выполнена у 68 человек из 69. В течение года после введения ППВ-23 двое участников КГ в исходе ОРВИ на фоне сохраняющейся субфебрильной температуры отметили присоединение кашля с мокротой, купированные приемом антибактериальных препаратов. При этом диагноз острого бронхита или пневмонии не был выставлен ни в одном случае.

3.3.2 Иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом в сравнении с группой контроля

В группе больных АС и ПсА после вакцинации отмечено значимое нарастание уровня АТ (Ед/мл) к пневмококку (Рисунок 10).



Примечание – $p_{I-II, I-III, I-IV} \leq 0,002$

Рисунок 10 – Динамика уровня АТ к пневмококку у больных АС и ПсА в течение периода наблюдения, Ед/мл

Пиковый иммунный ответ среди больных АС и ПсА зафиксирован на визите II. К визиту III отмечалось некоторое снижение иммунного ответа ($p_{II-III} = 0,318$), однако к визиту IV различия вновь достигли статистической значимости ($p_{II-IV} = 0,001$). Таким образом, спустя 12 мес. после введения ППВ-23 уровень АТ у больных АС и ПсА оставался значимо (более чем в 2 раза) выше исходного.

Динамика уровня АТ к пневмококку в КГ отражена в Таблице 19.

Таблица 19 – Динамика уровня АТ к пневмококку в КГ в течение периода наблюдения, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

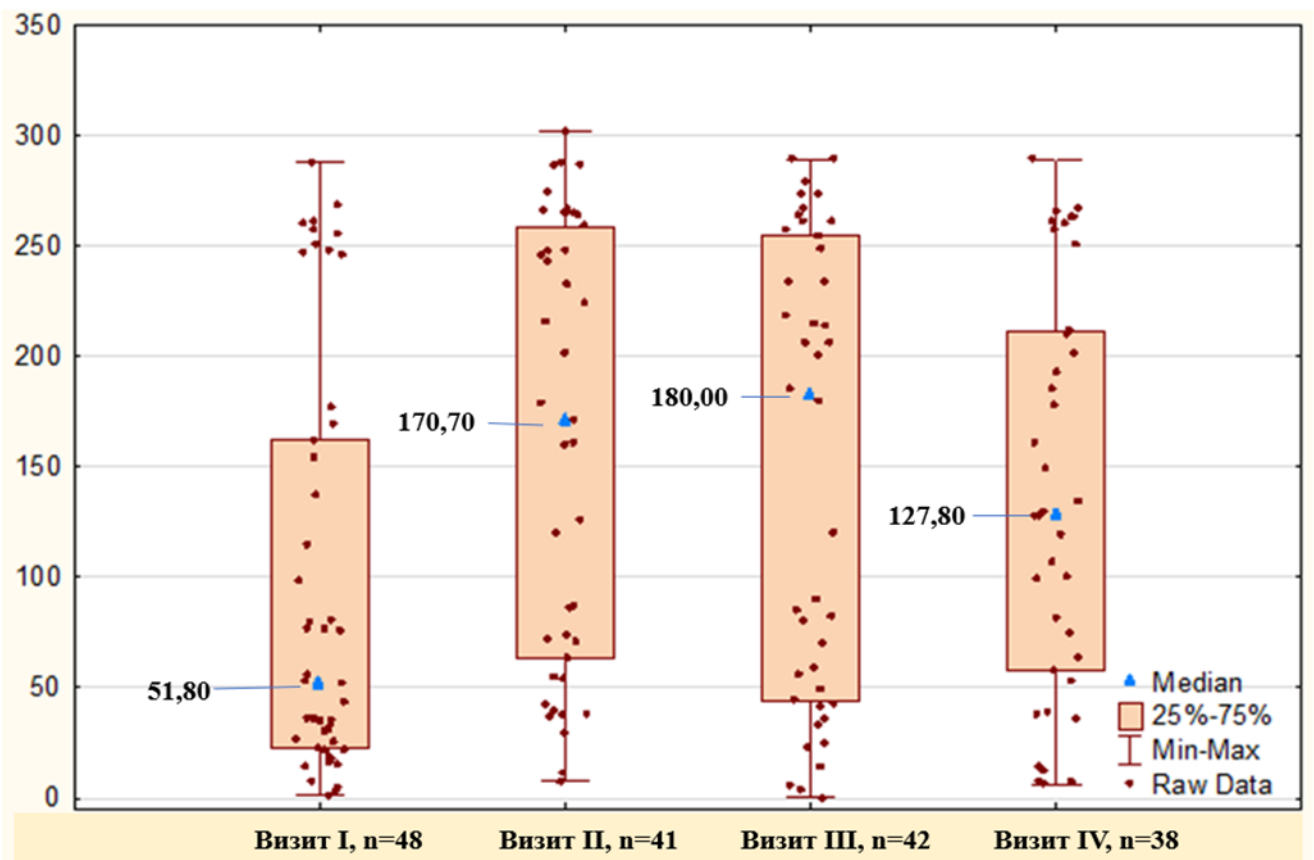
| | Визит I, n = 51 | Визит II, n = 45 | Визит III, n = 43 | Визит IV, n = 41 |
|--|--|---|---|--------------------------|
| Уровень АТ | 27,70 [11,30; 74,90] ^{а,б} | 47,20 [25,70; 115,30] ^{а,в} | 53,10 [21,40; 155,50] ^{б,в} | 73,70 [21,66; 109,40] |
| Примечание – а, б, в – $p < 0,05$ (парное сравнение) | | | | |

В группе больных АС и ПсА исходный уровень АТ к пневмококку был значительно выше, чем в КГ ($p = 0,015$), при этом достоверные различия сохранялись на II и IV визитах ($p_{II} < 0,001$, $p_{IV} = 0,012$). В отличие от больных АС и ПсА, в КГ динамика титра поствакцинальных АТ имела более плавный характер – статистически достоверное нарастание отмечалось как на визите II по сравнению с I, так и на визите III по сравнению со II ($p = 0,04$).

Количество «ответчиков» на ППВ-23 среди больных АС и ПсА составило 39 человек (66,1%) и значимо не отличалось от КГ (67,4%, 29 человек), $p = 0,89$.

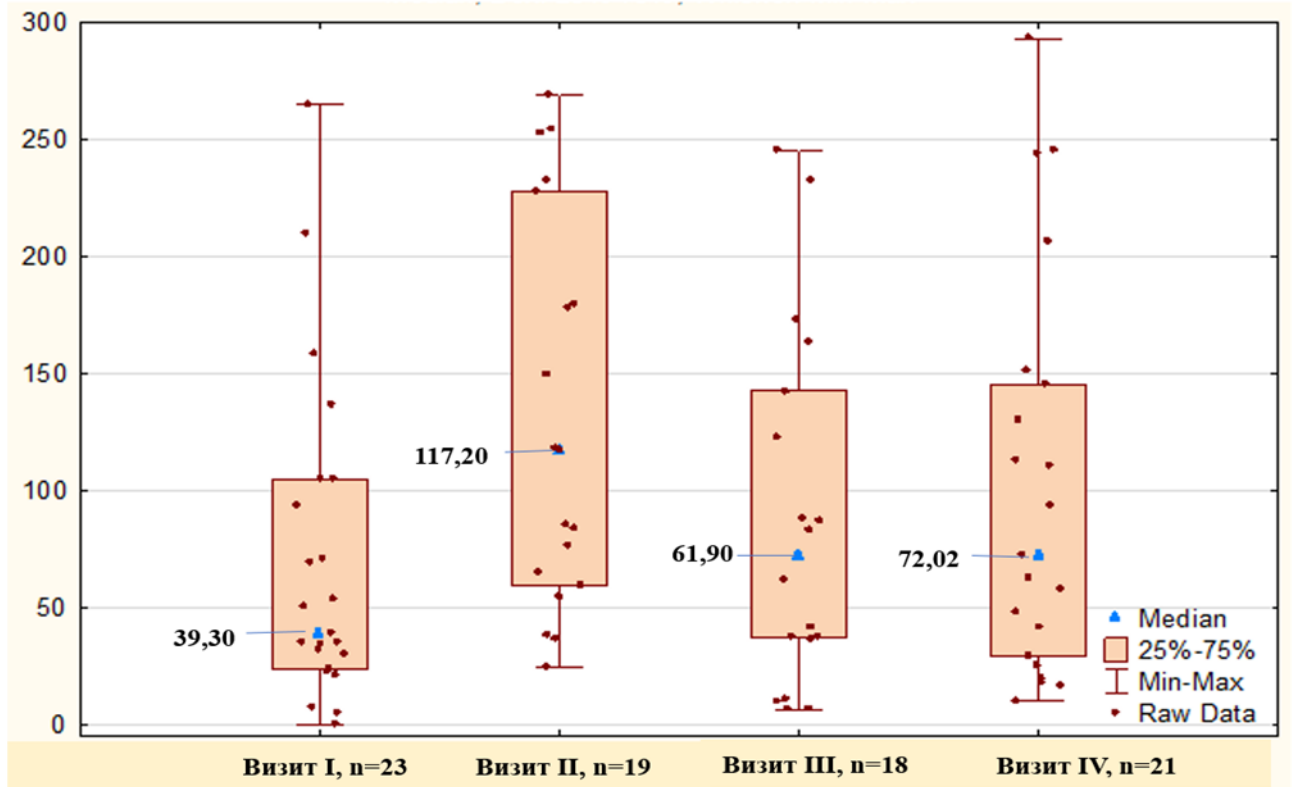
3.3.3 Иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

Динамика уровня АТ у больных АС и ПсА в отдельности отражена на Рисунках 11 и 12.



Примечание – $p_{I-II, I-III, I-IV} \leq 0,01$ (парное сравнение значений)

Рисунок 11 – Динамика уровня АТ к пневмококку у больных АС, Ед/мл



Примечание – $p_{I-II} = 0,007$, $p_{I-III, I-IV} \geq 0,05$ (парное сравнение значений)

Рисунок 12. Динамика уровня АТ к пневмококку у больных ПсА, Ед/мл

Динамика уровня поствакцинальных АТ к пневмококку в группах больных АС и ПсА была различной: так, в группе больных АС отмечалось постепенное нарастание концентрации с достижением максимальных значений к 3 мес. после вакцинации. У больных ПсА «пиковый» иммунный ответ пришелся на визит II, а к визиту III отмечено снижение уровня поствакцинальных АТ с достижением статистически достоверных отличий между группами ($p = 0,04$). При сравнении пациентов с АС и ПсА, явившихся на визит III, статистически достоверных отличий по исходным демографическим характеристикам, активности основного РЗ выявлено не было. Больные ПсА на визите I значимо чаще получали монотерапию МТ/ЛЕФ, чем больные АС (44,4% и 14,6% соответственно, $p = 0,01$). На визите II больные АС значимо чаще получали монотерапию ГИБП, чем больные ПсА (46,3% и 27,8% соответственно, $p = 0,04$).

Динамика уровня АТ к пневмококку у больных АС и ПсА в зависимости от активности заболевания на исходном визите отражена в Таблице 20.

Таблица 20 – Динамика уровня АТ к пневмококку у больных АС и ПсА с различной активностью заболевания на исходном визите на протяжении периода наблюдения, Ед/мл, Ме [25-й, 75-й перцентили]

| | <i>Визит I, n = 71</i> | <i>Визит II, n = 60</i> | <i>Визит III, n = 60</i> | <i>Визит IV, n = 59</i> |
|--|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| BASDAI \geq 4 / DAPSA > 14 | 51,8 [25,8; 136,2] | 161,1 [70,4; 245,7] | 142,7 [41,8; 233,7] | 129,6 [62,3; 206,3] |
| BASDAI < 4 / DAPSA \leq 14 | 43,6 [23,6; 158,3] | 117,2 [53,8; 252,6] | 80,1 [36,7; 206,6] | 72,0 [17,5; 160,9] |
| <i>Примечание – p \geq 0,05</i> | | | | |

Активность заболевания на исходном визите не оказывала значимого влияния на динамику уровня АТ к пневмококку.

Динамика уровня АТ к пневмококку (Ед/мл) у больных АС и ПсА в зависимости от терапии, проводимой на исходном визите, отражена в Таблицах 21 и 22.

Таблица 21 – Динамика уровня АТ к пневмококку у больных АС и ПсА в зависимости от наличия иммуносупрессивной терапии на исходном визите, Ед/мл, Ме [25-й, 75-й перцентили]

| | <i>Визит I, n = 71</i> | <i>Визит II, n = 60</i> | <i>Визит III, n = 60</i> | <i>Визит IV, n = 59</i> |
|--|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| НПВП \pm СУЛЬФ | 35,2 [18,7; 169,7] | 170,7 [63,6; 264,0] | 49,1 [22,60; 185,40] | 127,5 [38,6; 260,0] |
| Иммуносупрессивная терапия | 52,6 [30,3; 136,2] | 149,4 [59,0; 245,7] | 89,68 [41,80; 233,60] | 110,6 [41,6; 192,8] |
| <i>Примечание – p \geq 0,05</i> | | | | |

Таблица 22 – Динамика уровня АТ к пневмококку у больных АС и ПсА, получающих различную иммуносупрессивную терапию на исходном визите, на протяжении периода наблюдения, Ед/мл, Ме [25-й, 75-й перцентили]

| | <i>Визит I</i> | <i>Визит II</i> | <i>Визит III</i> | <i>Визит IV</i> |
|--|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| иФНО- α | 114,0 [36,1; 162,0] | 179,9 [149,4; 245,7] | 173,3 [80,1; 233,6] | 107,1 [47,7; 185,5] |
| иИЛ-17 | 51,8 [17,8; 76,4] | 73,5 [39,4; 228,0] | 69,5 [61,9; 206,6] | 99,8 [11,9; 149,4] |
| иФНО α + МТ/ЛЕФ | 34,7 [31,4; 104,7] | 179,1 [37,2; 254,9] | 218,9 [206,0; 257,0] | 192,8 [160,9; 201,9] |
| иИЛ-17 + МТ/ЛЕФ | 30,3 [30,3; 70,8] | 59,0 | 37,0 [37,0; 37,1] | 58,0 [58,0; 93,9] |
| МТ | 36,0 [34,0; 137,5] | 85,3 [54,4; 252,6] | 88,1 [41,2; 254,6] | 113,2 [24,9; 209,9] |
| ЛЕФ | 1,0 [1,0; 53,4] | 36,4 [36,4; 65,4] | 6,3 [6,3; 82,9] | 29,0 [29,0; 41,6] |
| <i>Примечание – p \geq 0,05</i> | | | | |

В течение месяца после введения ППВ-23 у 8 больных АС и 5 больных ПсА имело место изменение схемы лечения: у 11 пациентов иммуносупрессивная терапия была усилена за счет добавления ГИБП (8 человек), у 2 – за счет добавления сБПВП (2 – МТ, 1 – ЛЕФ), у одного пациента иИЛ-17 был заменен на иФНО- α , у одного пациента – был отменен ЛЕФ. В течение 2-го и 3-го мес. после вакцинации изменение схемы лечения наблюдалось у 4 пациентов – у всех к терапии добавлен ГИБП. В течение последующих 9 мес. изменение схемы лечения произошло у 14 пациентов: у 4 пациентов терапия была усилена за счет добавления ГИБП, у 4 была произведена замена одного класса ГИБП на другой, у 6 – иммуносупрессивная терапия была полностью отменена. Значимых отличий в динамике уровня поствакцинальных АТ у больных с усилением иммуносупрессивной терапии и без такового выявлено не было. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния активности воспалительного процесса, а также различных видов терапии, проводимой больным АС и ПсА на момент введения ППВ-23, на концентрацию поствакцинальных АТ. С другой стороны, выявленные различия у больных АС и ПсА не позволяют исключить негативного влияния терапии МТ и ЛЕФ на иммунный ответ, что требует подтверждения в более крупных исследованиях. В Таблице 23 представлен анализ пациентов – «ответчиков» и «неответчиков». Таким образом, достоверных отличий в частоте «ответчиков» и «неответчиков», исходя из демографических характеристик, нозологической формы, продолжительности ревматологического заболевания, активности АС и ПсА на исходном визите, а также наличия или отсутствия иммуносупрессивной терапии на момент введения ППВ-23 выявлено не было.

Таблица 23 – Характеристика пациентов с АС и ПсА в зависимости от поствакцинального ответа к ППВ-23

| <i>Параметры</i> | <i>Пациенты «ответчики», n = 39</i> | <i>Пациенты «неответчики», n = 20</i> | <i>p</i> |
|--------------------------------|---|---|-------------|
| Пол (м/ж), n (%) | 29 (74,4) / 10 (25,6) | 13 (65,0) / 7 (35,0) | $\geq 0,05$ |
| Возраст, лет, М \pm σ | 41,3 \pm 11,6 | 42,0 \pm 12,2 | $\geq 0,05$ |
| Возрастные категории, n (%): | | | |
| < 45 лет | 26 (66,7) | 13 (65,0) | $\geq 0,05$ |
| ≥ 45 лет | 13 (33,3) | 7 (35,0) | |

Продолжение таблицы 23

| Параметры | Пациенты «ответчики», n = 39 | Пациенты «неответчики», n = 20 | p |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Диагноз: АС/ПсА, n | 26 (67,7) / 13 (33,3) | 12 (60,0) / 8 (40,0) | ≥ 0,05 |
| Длительность АС и ПсА, лет, Me [25-й;75-й перцентили] | 9 [6;18] | 8 [4;12] | ≥ 0,05 |
| Категории длительности АС и ПсА, n (%): ≤ 10 лет > 10 лет | 20 (51,3) 19 (48,7) | 11 (50,0) 9 (45,95) | ≥ 0,05 |
| Категории активности АС и ПсА, n (%): BASDAI ≥ 4, DAPSA > 14 BASDAI < 4, DAPSA ≤ 14 | 26 (89,7) 13 (33,3) | 12 (60,0) 8 (40,0) | ≥ 0,05 |
| Терапия на визите I, n (%): иммуносупрессивная терапия НПВП ± СУЛЬФ | 25 (64,1) 14 (35,9) | 14 (70,0) 6 (30,0) | ≥ 0,05 |

3.3.4 Безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

Развитие ПВР после введения ППВ-23 отмечено у 18 (23,7%) больных СПА и у 15 (21,7%) человек в КГ (Таблица 24).

Таблица 24 – ПВР, возникшие после введения ППВ-23 у больных СПА и в КГ

| Описание ПВР | СПА, n (%) | КГ, n (%) | Степень выраженности |
|--|------------|-----------|----------------------|
| Местные ПВР: | | | |
| Болезненность в месте введения ППВ-23 продолжительностью от 1 до 7 дней | 8 (10,5) | 8 (11,6) | слабая |
| Болезненность, инфильтрат и гиперемия < 2,5 см в диаметре в месте введения ППВ-23, разрешившиеся в течение 7 дней | 4 (5,3) | 2 (2,9) | слабая |
| Болезненность, инфильтрат и гиперемия от 2,5 см до 5 см в диаметре в месте введения ППВ-23, разрешившиеся в течение 7 дней | 0 | 2 (2,9) | умеренная |
| Болезненность, инфильтрат и гиперемия ≥ 5 см в диаметре в месте введения ППВ-23, разрешившиеся в течение 7 дней | 4 (5,3) | 2 (2,9) | сильная |
| Системные ПВР: | | | |
| Повышение температуры тела < 37,5°C в течение суток после введения ППВ-23 | 2 (2,6) | 0 | слабая |
| Субфебрилитет в течение двух суток после введения ППВ-23 | 2 (2,6) | 2 (2,9) | умеренная |
| Фебрильная лихорадка в течение трех суток после введения ППВ-23 | 2 (2,6) | 2 (2,9) | сильная |
| Диарея в течение суток после введения ППВ-23 | 1 (1,3) | 0 | слабая |
| Слабость в течение суток после введения ППВ-23 | 1 (1,3) | 0 | слабая |
| Синовит коленного сустава | 1 (1,3) | 0 | слабая |

Большинство ПВР у больных СПА и КГ были местными, носили легкий или умеренный характер. У трех больных ПсА и одного больного АС наблюдалось развитие выраженной местной реакции в виде боли в руке, инфильтрата и гиперемии кожи от 8 до 15 см в диаметре, сопровождавшиеся у двух пациентов субфебрилитетом в течение 2 дней, у двух других – фебрильной лихорадкой в течение 3 дней. Аналогичная выраженная местная реакция, сопровождающаяся фебрильной лихорадкой в течение 3 дней, наблюдалась у двух человек в КГ. В 5 из 6 указанных случаев симптомы были полностью купированы после назначения парацетамола и антигистаминных препаратов, один участник КГ с целью уменьшения выраженности симптоматики на 3-и сутки принимал метилпреднизолон 8 мг без предварительного согласования с врачом-исследователем. Один пациент с ПсА в течение суток после введения ППВ-23 отмечал диарею (до 4 раз), сопровождающуюся общей слабостью и повышением температуры до 37,2 °С, которые купировались самостоятельно. У одной пациентки 62 лет с АС, находящейся в безмедикаментозной ремиссии, на 5 сутки после введения ППВ-23 зафиксировано развитие синовита правого коленного сустава (подтвержденного данными ультразвукового исследования), купированного внутрисуставным введением бетаметазона 1 мл, в течение последующих 12 мес. наблюдения рецидивов синовита не отмечалось.

Статистически значимых отличий в частоте ПВР (как местных, так и системных) между пациентами с АС и ПсА и участниками КГ не наблюдалось ($p > 0,05$).

Клиническая характеристика больных АС и ПсА, у которых наблюдалось развитие ПВР, отражена в Таблицах 25 и 26.

Таблица 25 – Клиническая характеристика больных АС и ПсА, у которых наблюдалось развитие местных ПВР

| <i>Параметры</i> | <i>Наличие местных ПВР, n = 16</i> | <i>Отсутствие местных ПВР, n = 60</i> | <i>p</i> |
|------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-------------|
| Пол (м/ж), n (%) | 13 (81,2) / 3 (18,8) | 42 (70,0) / 18 (30,0) | $\geq 0,05$ |
| Возраст, лет, $M \pm \sigma$ | 40,2 \pm 7,4 | 41,9 \pm 12,4 | $\geq 0,05$ |
| Возрастные категории, n (%): | | | |
| < 45 лет | 12 (75,0) | 38 (63,3) | $\geq 0,05$ |
| ≥ 45 лет | 4 (25,0) | 22 (36,7) | |
| Диагноз: АС/ПсА, n | 9 (56,2) / 7 (43,8) | 41 (68,3) / 19 (31,7) | $\geq 0,05$ |

Продолжение таблицы 25

| <i>Параметры</i> | <i>Наличие местных ПВР, n = 16</i> | <i>Отсутствие местных ПВР, n = 60</i> | <i>p</i> |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Площадь поражения кожи псориазом (BSA): BSA < 3% (ограниченный), n (%) BSA ≥ 3% (распространенный), n (%) | 3 (18,8) 4 (25) | 11 (18,3) 7 (11,7) | ≥ 0,05 |
| Категории активности АС и ПсА, n (%): BASDAI ≥ 4, DAPSA > 14 BASDAI < 4, DAPSA ≤ 14 | 12 (75,0) 4 (25,0) | 33 (55,0) 27 (45,0) | ≥ 0,05 |
| Терапия на визите I, n (%): иммуносупрессивная терапия НПВП±СУЛЬФ | 10 (62,5) 6 (37,5) | 40 (66,7) 20 (33,3) | ≥ 0,05 |

Таблица 26 – Клиническая характеристика больных АС и ПсА, у которых наблюдалось развитие системных ПВР

| <i>Параметры</i> | <i>Наличие системных ПВР, n = 9</i> | <i>Отсутствие системных ПВР, n = 67</i> | <i>p</i> |
|---|-------------------------------------|---|----------|
| Пол (м/ж), n (%) | 7 (77,8) / 2 (22,2) | 48 (71,7) / 19 (28,3) | ≥ 0,05 |
| Возраст, лет, M±σ | 45,7±12,3 | 40,9±11,4 | ≥ 0,05 |
| Возрастные категории, n (%): < 45 лет ≥ 45 лет | 5 (55,6) 4 (44,4) | 45 (67,2) 22 (32,8) | ≥ 0,05 |
| Диагноз: АС/ПсА, n | 5 (55,6) / 4 (44,4) | 45 (67,2) / 22 (32,8) | ≥ 0,05 |
| Площадь поражения кожи псориазом (BSA): BSA < 3% (ограниченный), n (%) BSA ≥ 3% (распространенный), n (%) | 3 (33,3) 1 (11,1) | 11 (16,4) 10 (14,9) | ≥ 0,05 |
| Категории активности АС и ПсА, n (%): BASDAI ≥ 4, DAPSA > 14 BASDAI < 4, DAPSA ≤ 14 | 7 (77,8) 2 (22,2) | 29 (43,3) 38 (56,7) | ≥ 0,05 |
| Терапия на визите I, n (%): иммуносупрессивная терапия НПВП±СУЛЬФ | 7 (77,8) 2 (22,2) | 43 (64,2) 24 (35,8) | ≥ 0,05 |

Негативного влияния вакцинации на динамику показателей острой фазы воспаления выявлено не было, напротив наблюдалось их снижение с достижением статистически значимого уменьшения к визиту IV (Таблица 27).

Таблица 27 – Динамика маркеров острой фазы воспаления у больных АС и ПсА на протяжении 12 месяцев наблюдения, Me [25-й и 75-й перцентили]

| <i>Показатель</i> | <i>Визит I</i> | <i>Визит II</i> | <i>Визит III</i> | <i>Визит IV</i> |
|--|-------------------------------|-----------------|------------------|------------------------------|
| СОЭ, мм/ч | 12,0 [7,0; 20,0] ^a | 9,0 [4,0; 18,0] | 6,0 [3,0; 16,0] | 5,0 [2,0; 13,0] ^a |
| СРБ, мг/л | 4,5 [2,0; 13,10] ^б | 3,6 [1,2; 7,3] | 2,0 [0,7; 5,5] | 1,9 [0,7; 4,8] ^б |
| <i>Примечание – а, б – p = 0,01 (парное сравнение)</i> | | | | |

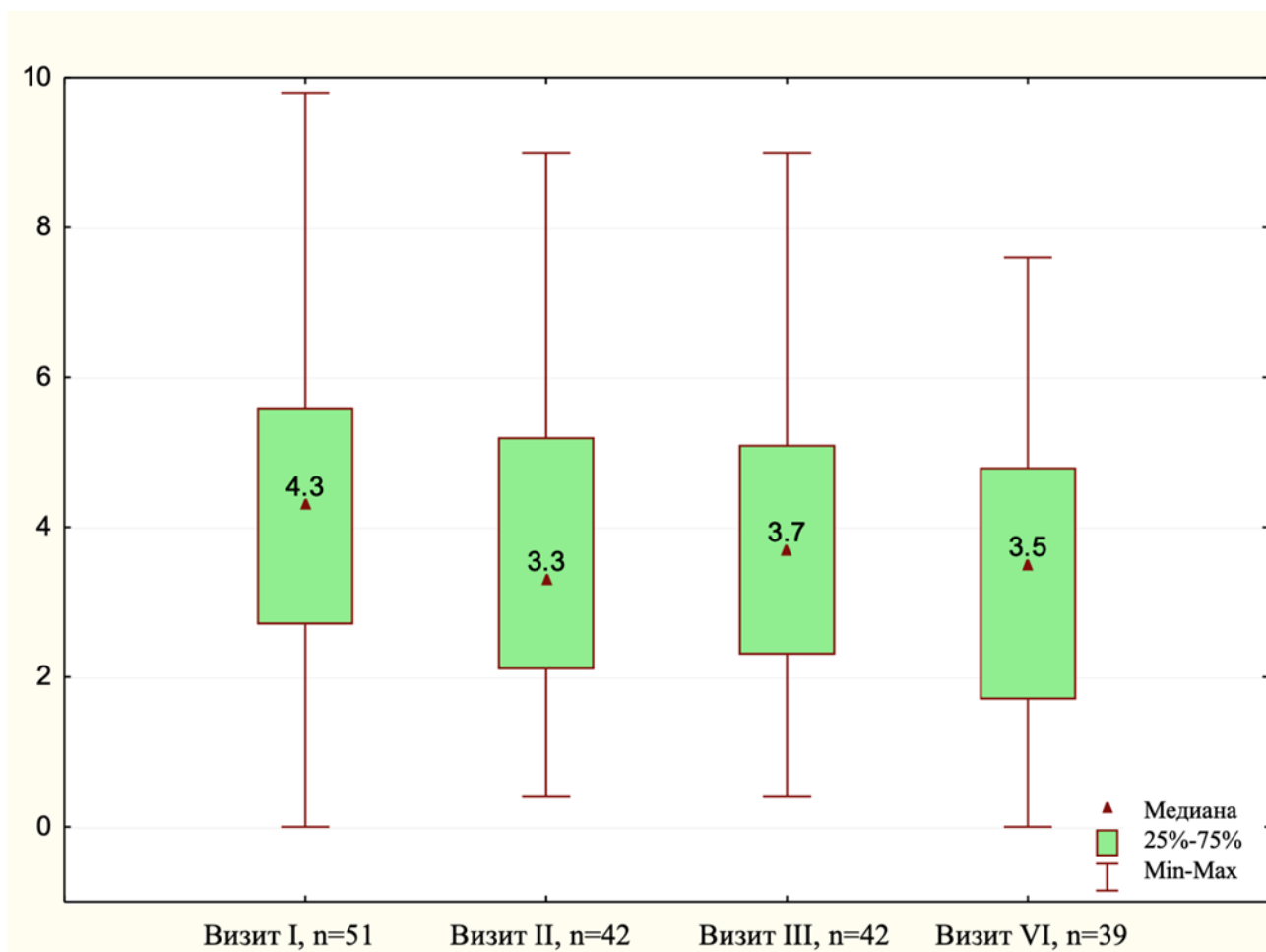
Содержание АНФ в крови у пациентов с АС и ПсА определялось до вакцинации и на каждом визите после.

У 51 пациента на момент введения вакцины АНФ отсутствовал, у 18 пациентов титр составил 1/160, у 6 – 1/320, у одного – 1/640. Титр АНФ на визите II не превышал 1/320, на III и IV визитах – 1/640.

Статистически значимой динамики этого маркера аутоиммунитета в группе пациентов с АС и ПсА ко II визиту после вакцинации отмечено не было. У 5 больных отмечалось нарастание титра АНФ ко II визиту: у 4 пациентов, исходно отрицательных по АНФ, отмечено нарастание титра до 1/160, у 1 – до 1/320.

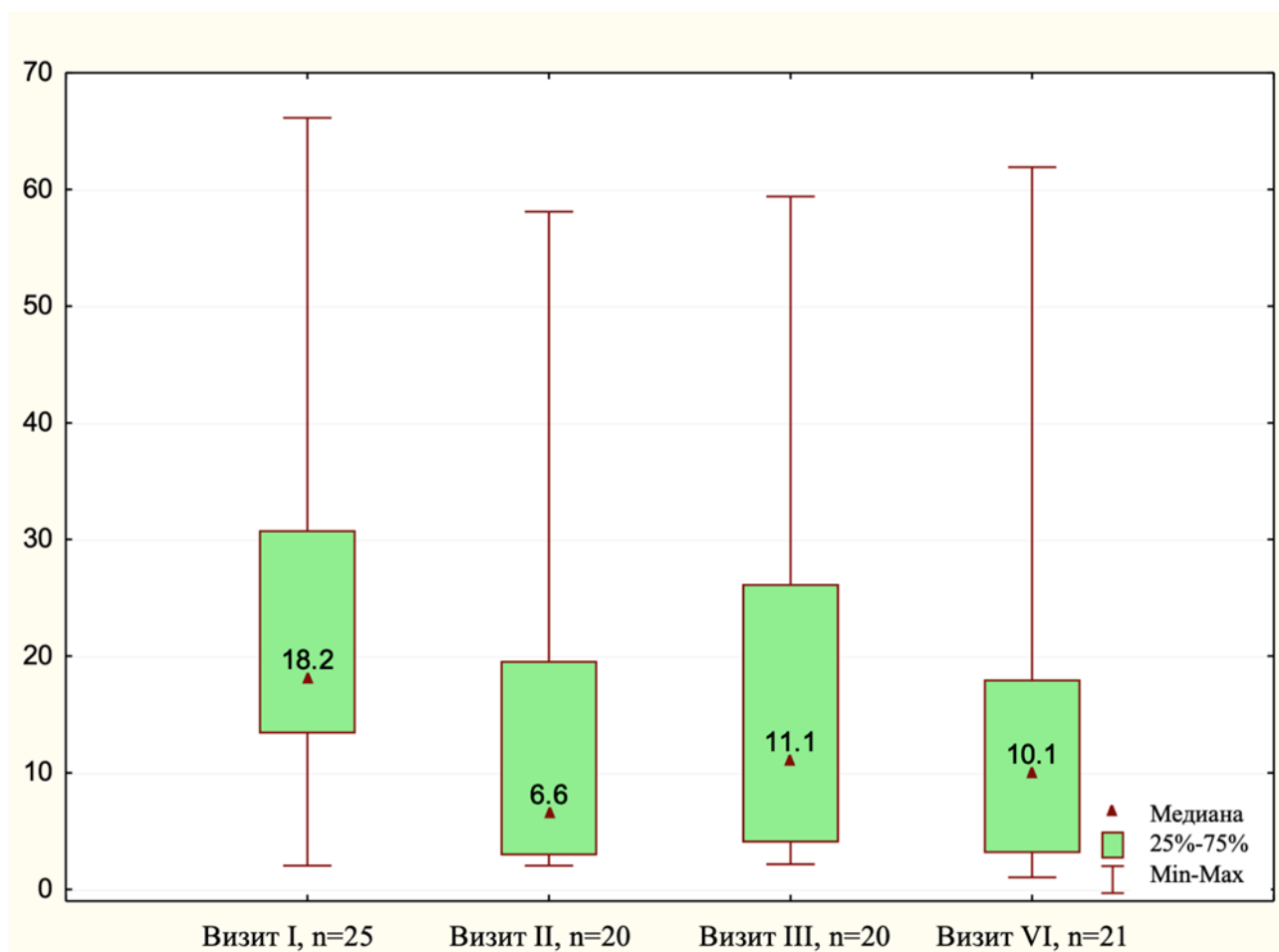
Дальнейшего нарастания титра АНФ в данной группе пациентов выявлено не было. Случаев появления новых клинически значимых аутоиммунных феноменов после введения ППВ-23 у больных АС и ПсА не отмечалось.

Динамика показателей активности АС и ПсА отражена на Рисунках 13 и 14.



Примечание: $p_{I-II, I-III, I-IV} \geq 0,05$

Рисунок 13 – Динамика индекса BASDAI у больных АС на протяжении периода наблюдения



Примечание: pI-II = 0,03, pI-III, I-IV \geq 0,05

Рисунок 14 – Динамика индекса DAPSA у больных ПсА на протяжении периода наблюдения

Данные, представленные на Рисунках 13 и 14, свидетельствуют об отсутствии какого-либо значимого негативного влияния вакцинации ППВ-23 на активность АС и ПсА.

Увеличение площади поражения кожи псориазом, а также тяжести псориаза не отмечено ни у одного больного.

В течение месяца после введения ППВ-23 обострение заболевания наблюдалось у двух больных АС 28 и 25 лет.

В клинической картине заболевания первой больной доминировали симптомы артрита периферических суставов. На момент включения в исследование пациентка получала монотерапию НПВП (СУЛЬФ был отменен за 2 мес. до вакцина-

ции в связи с развитием аллергической реакции). При первичном осмотре диагностирован артрит правого коленного сустава, а значение индекса BASDAI составило 2,7, ASDAS СРБ – 2, показатели СОЭ и СРБ были в норме (17 мм/ч по Вестергрену и 4,4 мг/л соответственно). Больной была проведена пункция правого коленного сустава с эвакуацией синовиальной жидкости и последующим внутрисуставным введением бета-метазона 1 мл, назначен прием ЛЕФ в дозе 20 мг в день. Через 3 недели после вакцинации – рецидив артрита коленных суставов, повышение температуры тела до 38 °С, общая слабость, СОЭ 46 мм/ч по Вестергрену, СРБ 20,1 мг/л. Обследована терапевтом по месту жительства, состояние расценено как обострение АС, к терапии добавлен метилпреднизолон в дозе 8 мг в день, на фоне которого лихорадка и артриты коленных суставов полностью купированы, отмечена нормализация лабораторных показателей воспаления. К 3-му визиту значение индекса BASDAI у данной больной составило 0,8, ASDAS СРБ 0,9 (низкая активность), периферические артриты полностью отсутствовали.

У другого пациента, имеющего низкую активность АС (BASDAI = 1,6) и нормальные острофазовые воспалительные показатели (СОЭ 11 мм/ч по Вестергрену, СРБ 4 мг/л), получавшего терапию СУЛЬФ 2 гр в день в комбинации с НПВП, через 3 недели после введения ППВ-23 отмечено обострение хронического иридоциклита левого глаза, купированное ретробульбарным введением бетаметазона. Из анамнеза известно, что впервые острый иридоциклит левого глаза возник в 2019 году, был купирован ретробульбарным введением бетаметазона. В течение года до вакцинации обострения иридоциклита отсутствовали. После описанного ранее рецидива через 3 недели после введения ППВ-23 за период наблюдения рецидив иридоциклита отмечен однократно через 11 мес. после вакцинации ППВ-23. Учитывая развитие осложнений (макулярный отек, снижение зрения на левый глаз), больной был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где ему была инициирована терапия ГИБП (цертолизумаба пэгол). Таким образом, у больных АС и ПсА продемонстрированы высокая клиническая эффективность, достаточная иммуногенность и безопасность ППВ-23. Негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания, а также возникновения новых аутоиммунных расстройств не

отмечалось. Связь вакцинации и двух случаев обострения АС на фоне недостаточной терапии по всей видимости носит «вероятный» характер.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В наступившем XXI веке, несмотря на разнообразие подходов к диагностике и лечению, значимость инфекционных заболеваний не уменьшается. Яркой иллюстрацией может быть пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19): возникшая как локальная вспышка в декабре 2019 г. в г. Ухане (провинция Хубэй, КНР) инфекция быстро распространилась по миру, став чрезвычайной ситуацией мирового масштаба. Помимо повсеместного проведения санитарно-эпидемиологических мероприятий, разработки протоколов лечения, в кратчайшие сроки были созданы вакцины, ставшие эффективным инструментом борьбы с тяжелым течением COVID-19.

Результаты нашей работы, а также данные зарубежных исследований подчеркивают необходимость изучения проблемы инфекционных заболеваний у больных ИВРЗ. В частности, заболеваемость КИ при РА в 1,5–2 раза превышает популяционную, кроме того, инфекционные заболевания являются второй по частоте причиной смерти этих пациентов. У больных системной красной волчанкой (СКВ) также отмечается высокий риск летального исхода в связи с инфекциями различной природы и локализации [140]. Профиль инфекционной безопасности нередко является определяющим фактором при выборе антиревматической терапии. Кроме того, инфекционные заболевания могут выполнять триггерную или патогенетическую функцию в развитии РЗ, например, в случае развития реактивного артрита или острой ревматической лихорадки. Мониторинг и предотвращение инфекционной патологии у пациентов с РЗ является одной из приоритетных задач, согласно рекомендациям EULAR [61]. Вместе с тем указанная проблематика у больных СПА изучена недостаточно, а имеющиеся в литературе данные в значительной степени ограничены результатами РКИ, которые, зачастую, имеют краткосрочный период наблюдения и предполагают строгий отбор пациентов, таким образом не позволяя в полной мере оценить заболеваемость КИ различной природы и локализации. Основной целью крупных проспективных исследований с использованием регистров больных ИВРЗ является оценка частоты, структуры, а также факторов риска СКИ, ассоциированных с высокой летальностью, в то время как развитие наиболее частых в рутинной клинической практике КИ остается малоизученным.

Лидирующее место в структуре КИ у больных различными ИВРЗ занимают инфекции ДП. Согласно результатам исследования, проведенного среди ревматологических больных, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, пневмония была наиболее частой СКИ и встречалась у 62,9% больных РА, 62,5% пациентов с системной склеродермией и у 61,9% страдающих СКВ [7]. Согласно данным А. Wakabayashi, у больных РА пневмонии наиболее часто ассоциируются с пневмококком – 18,3%, реже встречаются пневмонии, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%), *Haemophilus influenzae* (9,9%), *Mycoplasma pneumoniae* и вирусом гриппа (по 8,5%) [124]. Вакцинация остается одним из наиболее эффективных методов профилактики инфекционных заболеваний, однако вопросы эффективности и безопасности не теряют своей актуальности для больных ИВРЗ, особенно в аспекте постоянно обновляющегося спектра используемых лекарственных средств, а также изобретения новых вакцин.

Важность вышеизложенного подчеркивает актуальность результатов настоящего исследования.

Дизайн исследования был выбран в соответствии с задачами работы. Ретроспективная часть – опрос больного с последующим заполнением анкеты и изучением медицинской документации, даёт представление о частоте и структуре инфекционной патологии на протяжении всего периода развития ИВРЗ. Учитывая потенциальные ограничения к проведению крупного открытого проспективного мультицентрового исследования в виде значительных материальных затрат и привлечения большого количества кадровых ресурсов, но позволившего бы наиболее точно оценить вклад таких динамически меняющихся показателей как активность ИВРЗ или динамика маркеров воспаления, а также особенностей эпидемической ситуации на течение и исход КИ, с нашей точки зрения выбранный в данной работе дизайн исследования представляется оптимальным. Когорта пациентов, включенных в первую часть исследования, представляла собой характерную для данной группы заболеваний популяцию с преобладанием мужчин молодого возраста, у большинства из которых отсутствовали хронические неревматические заболевания. У больных, имеющих хронические коморбидные заболевания, наиболее часто

встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, что характерно для больных ИВРЗ в целом. В меньшей степени, но достаточно часто по сравнению с другими хроническими неревматическими заболеваниями, встречались заболевания ЖКТ, что, по всей вероятности, связано с широким использованием НПВП у данных больных. Остальная коморбидная патология наблюдалась менее чем у 10% опрошенных. С целью оценки влияния различных видов антиревматической терапии на частоту и структуру КИ нами были выделены три группы пациентов. Первую группу составили больные, получавшие комбинированную иммуносупрессивную терапию, характеризующуюся, по данным литературы, наибольшей частотой КИ (ГИБП ± БПВП/ГК). Во вторую группу (БПВП ± ГК) вошли пациенты, получавшие МТ и/или ЛЕФ в качестве монотерапии или в комбинации с ГК, а также больные, получавшие СУЛЬФ в комбинации с ГК, т.е. лекарственные схемы, которым свойственна сравнительно меньшая частота инфекционных НЯ. Пациенты третьей группы принимали препараты (НПВП ± СУЛЬФ), для которых инфекционные НЯ не характерны. Иную антиревматическую терапию больные этой группы не получали. Группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим характеристикам (пол и возраст), в то время как наибольшая продолжительность заболевания наблюдалась среди пациентов, получающих терапию ГИБП, что вполне закономерно, учитывая рекомендации по лечению данных пациентов, предполагающих использование ГИБП в качестве «второй» линии терапии. Согласно нашим данным, ведущей локализацией КИ у больных СпА среди всех подгрупп терапии является респираторный тракт, что подтверждается также результатами ряда зарубежных исследований [28; 105]. Близкое по дизайну исследование, проведенное немецкими учеными в 2022 году, включавшее 330 больных СпА, которым было предложено заполнение унифицированной анкеты на предмет развития инфекций ДП в течение предшествующих двух лет, продемонстрировало сходную частоту инфекций ВДП (39,3%) и НДП (31,1%) [60]. Аналогичная частота инфекций ДП (38,4%) продемонстрирована в ретроспективном исследовании V. Germano и соавт., включавшем объединенную когорту больных РА, АС и ПсА (n = 341) [63]. Напротив, согласно данным крупного мета-анализа L. Ну и соавт., включавшего 49

РКИ, частота инфекций ВДП среди больных СПА, получавших ГИБП, составила 7,30%, в группе плацебо – 6,78%, что гораздо меньше частоты КИ аналогичной локализации, продемонстрированной в нашем исследовании. С нашей точки зрения, полученные результаты наиболее вероятно связаны с краткосрочным характером ряда РКИ [71]. Мы отметили учащение ОРВИ среди больных СПА, получающих иммуносупрессивную терапию. Сопоставление указанного положения с результатами зарубежных исследователей затруднительно прежде всего в связи с различной трактовкой данного термина в отечественной и зарубежной литературе. Однако имеются данные о нарастании частоты ГПЗ, а также острого назофарингита на фоне терапии ГИБП у больных СПА. В частности, по данным L. Ни и соавт. [71], терапия ГИБП и тБПВП повышала риск развития острого назофарингита по сравнению с плацебо в 1,25 раз ($p < 0,001$). В нашем исследовании факторы, ассоциированные с развитием инфекций ДП и ЛОР-органов, включали как общепопуляционные, так и связанные непосредственно с самим заболеванием и проводимой иммуносупрессивной терапией. Во многом они оказались сходными с факторами, описанными в ранее упоминавшейся работе N. Frede и соавт. (наличие хронического заболевания легких и предшествовавшая терапия ГИБП), в исследованиях V. Germano и соавт. и L. Ни и соавт. (терапия иФНО- α) [60; 63; 71]. Представляются вполне закономерными полученные нами данные об ассоциации риска развития инфекций НДП и значения индекса коморбидности Чарлсона ≥ 1 , что свидетельствует о более низком риске развития инфекций НДП у молодых пациентов, не имеющих хронических заболеваний.

По данным литературы, вторыми по распространенности у больных СПА являются инфекции кожи и мочеполовой системы [105; 125]. В нашем исследовании подавляющее большинство герпес-вирусных инфекций, а также микозов, являющихся наиболее частыми КИ после инфекций ДП и ЛОР-органов, ограничивались поражением кожи и слизистых оболочек. Частота инфекций МВП составила 17,5%, половых органов – 7,5%, что сходно с данными, полученными V. Germano и соавт. [63], в исследовании которых среди 341 пациента с ИВРЗ (РА, АС и ПсА) инфекции мочеполовой системы встречались с частотой 33,5%.

В нашем исследовании частота оппортунистических инфекций, включая HZ, гепатиты В и С, ТБ, была низкой, однако, учитывая их потенциальную тяжесть, следует подчеркнуть важность своевременного скрининга и профилактики данных КИ. В нашем исследовании все выявленные случаи HZ были представлены кожными формами, что согласуется с данными литературы, касающимися больных СПА. Важно подчеркнуть, что в нашем исследовании частота HZ увеличивалась по мере усиления иммуносупрессивной терапии, при этом максимальная частота HZ отмечалась в группе пациентов, принимавших ГИБП. S. Wong и соавт. также сообщили об ассоциации риска развития HZ и применения иммуносупрессантов – МТ, ЛЕФ, ИНФ, при этом прием ИНФ повышал риск развития кожного HZ у больных СПА в наибольшей степени (ОР 9,60, 95%-й ДИ 1,25–73,51; $p = 0,03$) [134]. D. Lim и соавт. [81] также отметили более высокую частоту HZ среди пациентов с АС, получающих иФНО- α и сБПВП, по сравнению с монотерапией НПВП. В нашем исследовании не было выявлено ассоциации между возрастом и коморбидной патологией, описанной в качестве факторов риска развития HZ у пациентов с ИВРЗ, что отчасти можно объяснить особенностями исследуемой популяции (преобладание молодых пациентов, не имеющих хронических коморбидных заболеваний). Вместе с тем, по нашим данным, продолжительность заболевания ассоциировалась с риском развития герпес-вирусных инфекций в целом, что также отмечено в некоторых исследованиях [27]. Хорошо известно, что риск развития ТБ тесно связан с его распространением в популяции, однако он может быть повышен у пациентов, получающих иФНО- α [79; 95; 116], особенно ИНФ [137]. Это положение отчасти нашло подтверждение в нашем исследовании, в котором 2 из 3 пациентов с клинически манифестным ТБ получали терапию ИНФ. Мы посчитали не совсем корректным отнесение единственного случая микст-пневмонии (согласно выписке из медицинской документации) к инвазивной грибковой инфекции ввиду отсутствия объективных критериев для постановки такого диагноза (т.е. выделение *Candida spp* в мокроте больного, а не в биоптате легкого или плевральной жидкости, при диссеминированном кандидозе – высев из крови). Вместе с тем необходимо отме-

тить ряд факторов, имевшихся у данного пациента и предрасполагавших к осложненному течению COVID-19 [65; 102]: пожилой возраст (70 лет), курение, сопутствующая кардиоваскулярная патология (ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, функциональный класс 2, состояние после аортокоронарного шунтирования, гипертоническая болезнь 3-й степени, нарушение ритма сердца). Кроме того, терапия основного РЗ включала, помимо СУЛЬФ, прием преднизолона в дозе 10 мг в сутки.

Частота СКИ у больных СпА, по нашим данным, составила 15,96%, что фактически в два раза превышает описанную в литературе [28; 125]. Наиболее вероятно, это обусловлено тем фактом, что в нашем исследовании анамнез СКИ у больных СпА оценивался в течение всего периода ИВРЗ, медиана которого составила 9 лет, в то время как средний период наблюдения в двух ранее упомянутых крупных исследованиях не превышал четырех лет. С другой стороны, в нашем исследовании, в отличие от более ранних работ, фигурирует тяжелый COVID-19, что могло быть причиной нарастания частоты СКИ в целом. Вместе с тем представленная нами структура СКИ, полученная на российской когорте больных СпА, в значительной степени схожа с описанной зарубежными авторами [28; 45; 63; 125]: лидирующее место занимали инфекции НДП и ЛОР-органов, с меньшей частотой встречались кишечные инфекции и инфекции кожи. Терапия ГИБП, в частности иФНО- α , по нашим данным, может приводить к увеличению частоты СКИ у больных СпА, что согласуется с данными зарубежной литературы [45; 63; 90]. Вместе с тем, согласно разным исследователям, риск развития СКИ при применении иФНО- α колеблется в широких пределах – от незначительно повышенного в когорте больных аксСпА [125] до достигающего 3 и более раз в объединенной когорте пациентов с РА, АС и ПсА [78]. Полученные нами результаты, согласно которым терапия иФНО- α повышала риск развития СКИ у больных СпА (ОШ 2,25, 95 % ДИ 1,218–4,139; $p = 0,01$), сходны с данными Бразильского регистра ГИБП, включавшего 1121 пациента с РА и 577 больных СпА, где СКИ чаще встречались в группе пациентов, принимавших иФНО- α (ОШ 2,96, 95%-й ДИ 2,01–4,36) [105]. В качестве дру-

гих факторов риска СКИ у больных СПА описаны возраст и коморбидные состояния [28; 46; 63], а также прием ГК [28; 45; 63], однако в нашем исследовании указанных ассоциаций выявлено не было. Наиболее вероятными причинами этого могут быть доминирование в нашей работе молодых пациентов, не имеющих хронических заболеваний, кроме СПА, краткосрочная терапия ГК, а также редкость назначения высоких доз ГК. Рядом авторов [28; 42] отмечено нарастание частоты СКИ у больных ПсА, по сравнению с больными АС. Кроме того, G. Burmester и соавт. [42] и L. Quartuccio и соавт. [107] выявили отличия в частоте отдельных СКИ между пациентами с АС и ПсА, носящие, однако, противоречащий друг другу характер. В нашем исследовании указанных отличий выявлено не было.

В качестве одного из факторов риска развития КИ при ИВРЗ рассматривается фактор времени. В частности, в Итальянском регистре GISEA частота СКИ среди больных СПА была наибольшей в первые 12 мес. терапии иФНО- α [28]. В нашей работе, напротив, риск развития КИ (инфекции нижних ДП и ЛОР-органов, герпес-вирусные инфекции, инфекции глаз и кожи) нарастал с увеличением продолжительности заболевания. С нашей точки зрения, полученную ассоциацию можно объяснить прогрессированием ИВРЗ, а также увеличением времени воздействия такого фактора как проводимая иммуносупрессивная терапия.

Таким образом, данные, полученные в первой части нашего исследования, продемонстрировали высокую частоту инфекций нижних ДП и ЛОР-органов у больных СПА, получающих иммуносупрессивную терапию, в частности ГИБП. По данным литературы, в качестве ведущих возбудителей КИ данной локализации у больных СПА выступают вирус гриппа и пневмококк. Вакцинация против гриппа и пневмококка зарекомендовала себя как эффективный и безопасный метод профилактики инфекционных заболеваний, вызываемых данными возбудителями, а также связанных с ними осложнений среди всего населения. Она же представляется оптимальным инструментом уменьшения бремени инфекционных заболеваний у больных ИВРЗ в целом и СПА в частности. Однако наши собственные данные свидетельствуют о крайне низком уровне охвата вакцинацией против гриппа и пневмококка среди больных СПА. Так, ежегодную вакцинацию против гриппа получали

лишь 27 из 332 опрошенных и только 13 пациентов были привиты против пневмококковой инфекции. Сходные неутешительные данные продемонстрированы и в зарубежных работах. Исследование COMOSPA продемонстрировало субоптимальную частоту вакцинации больных СпА, получающих терапию ГИБП, показав, что только 17,3% были вакцинированы против пневмококка в течение последних 5 лет, а 30% получили вакцину против гриппа в течение последних 12 месяцев [93]. Активное медицинское вмешательство способно увеличить число привитых пациентов [92]. Тем не менее очевидно, что как врачебное сообщество, так и пациенты испытывают недостаток объективных данных, свидетельствующих об эффективности, иммуногенности и безопасности данных вакцин у больных СпА, в том числе на фоне современной антиревматической терапии. Поиску ответов на эти вопросы были посвящены две другие части настоящего исследования.

Для изучения эффективности, иммуногенности и безопасности трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины и ППВ-23 у больных АС и ПсА был выбран дизайн открытого, проспективного, сравнительного контролируемого исследования, что позволило оценить влияние вакцинации на течение основного ИВРЗ. Отсутствие плацебо-контроля в данной работе полностью соответствует международным требованиям по проведению исследований противоинфекционных препаратов, для которых применение плацебо признано нарушающим этические нормы [9].

В настоящее время в мировой литературе имеется ограниченное количество работ, оценивающих клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность вакцин против гриппа у больных АС и ПсА, а подавляющее большинство рекомендаций основано на экстраполяции данных, полученных от больных другими ИВРЗ, в первую очередь РА. Кроме того, значительная часть исследований посвящена иммуногенности и влиянию различных факторов на показатели поствакцинального ответа, в то время как клиническая эффективность, которая по сути является целью вакцинации, не оценивается. Особенностью нашего исследования было наблюдение пациентов с АС и ПсА на протяжении всего эпидемического сезона. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности

инактивированной вакцины против гриппа, составившей 94,9%. Принимая во внимание особенности эпидемического сезона 2021–2022 гг., в первую очередь циркуляцию SARS-CoV-2, а также сходность клинической симптоматики обоих заболеваний, трактовка двух случаев как ГПЗ, с нашей точки зрения, представляется неоднозначной и не свидетельствует об абсолютной неэффективности вакцинации против гриппа у данных пациентов.

В нашем исследовании было продемонстрировано достоверное нарастание уровня поствакцинальных АТ у пациентов с АС и ПсА по всем включенным в вакцину штаммам, сохраняющееся по прошествии 6 месяцев после вакцинации. Различий в динамике поствакцинального ответа между пациентами и КГ на протяжении периода наблюдения выявлено не было. Более высокий исходный уровень АТ к гриппу А (H1N1), отмечавшийся в КГ и сохраняющийся на протяжении всего периода наблюдения, по всей вероятности, связан с фактом ежегодной вакцинации против пандемического гриппа А (H1N1) медицинских работников, которые составили КГ. Нами не было получено убедительных данных о снижении уровня гуморального поствакцинального ответа в связи с проводимой терапией, в том числе мы не отметили негативного влияния на поствакцинальный ответ применения МТ и иФНО- α , описанного в ряде работ [52; 103]. Кроме того, в нашем исследовании уровни поствакцинальных АТ к гриппу А (H1N1), среди пациентов, имевших исходно умеренную/высокую активность РЗ и неактивное РЗ, были сопоставимы несмотря на то, что на визите I пациенты первой указанной группы имели более низкие уровни АТ к данному штамму. Данный факт также подтверждает отсутствие значимого влияния интенсификации проводимой терапии на уровень поствакцинальных АТ у больных АС и ПсА, вакцинированных инактивированной трехвалентной гриппозной сплит-вакциной. Вместе с тем, существуют данные, свидетельствующие о повышении эффективности гриппозных вакцин при временной отмене МТ. В частности, в РКИ, включавшем 316 больных РА, 54,4% пациентов в группе непрерывного лечения МТ достигли удовлетворительного ответа на четырехвалентную гриппозную вакцину, определяемого как четырехкратное увеличе-

ние титра АТ к ГА к 2 и более штаммам вируса гриппа, по сравнению с 75,5% пациентов, прерывавших терапию МТ на 2 недели после вакцинации ($p < 0,001$). Однако, указанные отличия не наблюдались при приеме низких доз МТ ($\leq 7,5$ мг/неделю) [104]. С нашей точки зрения, указанный подход следует применять при стабильном течении ИВРЗ и отсутствии риска обострения. Кроме того, принимая во внимание значительное количество комбинаций различных препаратов, изменение схемы лечения в процессе наблюдения у ряда пациентов, включенных в наше исследование, взаимосвязь поствакцинального ответа и проводимой иммуносупрессивной терапии, безусловно, требует дальнейшего изучения на большей когорте больных АС и ПсА.

В нашем исследовании частота «ответчиков» на штамм вируса гриппа H3N2 (56,41%) была сходна с ранее описанной отечественными авторами [6] при исследовании трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных АС (58,3%), при этом количество «ответчиков» к двум другим штаммам в нашей работе было ниже. В указанной работе обращает внимание более высокий уровень АТ ко всем трем штаммам гриппа у больных АС как исходно, так и на последующих визитах по сравнению с нашей когортой больных. Отчасти эти различия можно объяснить преобладанием в нашей когорте пациентов, находящихся на иммуносупрессивной терапии (71,4%), в то время как в упомянутом исследовании напротив, практически половина пациентов с АС (55,9%) получала терапию НПВП ± СУЛЬФ.

В нашей работе ПВР отмечались редко, при этом частота как местных, так и системных ПВР у больных АС и ПсА была ниже по сравнению с ранее проведенным исследованием [6].

Редкость развития ПВР после введения трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины не позволила установить достоверных взаимосвязей ни с клинико-демографическими характеристиками пациентов, ни с проводимой терапией. По данным литературы, развитие тяжелых ПВР после введения вакцин против гриппа пациентам с АС и ПсА также не наблюдалось. В нашем исследовании развитие ПВР не потребовало дополнительных назначений, а также изменения

схемы лечения, что свидетельствует в пользу безопасности вакцинации.

В течение периода наблюдения активность ИВРЗ оставалось стабильной, включая как клинические, так и лабораторные (уровни СОЭ и СРБ) параметры, в том числе у трети больных с умеренной/высокой активностью на момент вакцинации от гриппа. Случаев обострения кожного псориаза выявлено не было. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что умеренная и высокая активность воспалительного процесса у больных АС или ПсА не являются противопоказанием для введения гриппозных вакцин при условии назначения пациенту адекватной антиревматической терапии.

Важнейшим вопросом безопасности является изучение возможного влияния вакцинации от гриппа на появление новых аутоиммунных феноменов. Известно, что адьюванты, входящие в состав вакцин против гриппа, в частности соли алюминия, способны индуцировать развитие поствакцинального аутоиммунного/воспалительного синдрома (*autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants - ASIA*) [128]. В литературе описаны случаи развития данного синдрома в виде системного васкулита, а также антифосфолипидного синдрома после введения адьювантных вакцин [128]. Тем не менее, последние широко используются во всем мире, а их применение у больных ИВРЗ «условно» рекомендовано АСР [33]. Однако большая реактогенность данных вакцин с потенциальной возможностью развития синдрома ASIA заставляет достаточно сдержанно относиться к рекомендации по их применению у ревматологических пациентов. Поэтому в нашем исследовании были задействованы вакцины без адьювантов.

В некоторых исследованиях показано нарастание титров аутоантител, в частности, АНФ [31; 121], в том числе имеющее транзиторный характер [121], после введения гриппозных вакцин. В нашем исследовании нарастание титра АНФ после вакцинации от гриппа к визиту II наблюдалось у 28,2% больных, при этом у 4 пациентов исходно отрицательных по АНФ к визиту II титр АНФ составил 1/160, который также не считается диагностическим. У большинства пациентов (54,6%) с увеличением титра АНФ дальнейшего его нарастания не отмечалось. Примеча-

тельно, что все пациенты, у которых в процессе наблюдения как минимум однократно выявлялся высокопозитивный АНФ в титре 1/1280, находились на терапии иФНО- α . Известно, что на фоне терапии данными препаратами отмечается появление и нарастание титров антинуклеарных АТ [139].

В настоящее время в зарубежной литературе широко обсуждается вопрос использования высокодозных гриппозных вакцин, в которых содержится четырехкратная концентрация антигенов по сравнению со стандартной дозой. С нашей точки зрения, такой подход нуждается в дальнейшем изучении, особенно в аспекте полученных в настоящей работе данных о достаточной эффективности, иммуногенности и высокой безопасности инактивированной трехвалентной вакцины против гриппа у больных АС и ПсА.

В ходе проспективного наблюдения на протяжении 12 месяцев в нашем исследовании продемонстрирована высокая клиническая эффективность ППВ-23 у больных АС и ПсА, составившая 98,7%. Пневмококковая этиология единственного случая двусторонней полисегментарной пневмонии, развившийся у больного ПсА, получающего терапию МТ 20 мг/нед., через 3 недели после вакцинации ППВ-23, в отсутствие микробиологической верификации возбудителя, с нашей точки зрения, носит вероятный характер, хотя полностью не исключается. В связи с этим необходимо отметить следующее. Хорошо известно, что до 90% случаев пневмококковых инфекций вызывают бактерии 20–25 наиболее распространенных серотипов, основные из которых входят в состав ППВ-23. Однако набор серотипов пневмококковых популяций в различных географических регионах, как правило, существенно различается и изменяется со временем, что не исключает развитие инфекций, ассоциированных со штаммами, не входящими в состав ППВ-23. Кроме того, высокая эффективность ППВ-23 в отношении инвазивных пневмококковых инфекций полностью не исключает развитие пневмонии как таковой среди привитых [98]. В частности, в метаанализе 16 РКИ, выполненном S. Moberley и соавт., эффективность ППВ-23 среди взрослого населения в отношении микробиологически верифицированной инвазивной пневмококковой инфекции составила 74% (95%-й ДИ 56%–85%), в то время как для пневмонии «от всех причин» (без учета этиологического

фактора) – 28% (95%-й ДИ 7–44%) [91].

Исследования по клинической эффективности вакцинации от пневмококковой инфекции требуют сложного дизайна, больших когорт и длительных периодов наблюдения, что отчасти может объяснить их ограниченное количество у больных ИВРЗ. Поэтому в качестве «суррогатного» маркера эффективности используется понятие «иммуногенность» вакцины. Иммуногенность вакцин против пневмококковой инфекции обычно определяется по постиммунизационным титрам АТ. Принято считать, что «ответчиками», в отличие от «неответчиков», являются лица, у которых уровень АТ к пневмококковому капсульному полисахариду после вакцинации увеличивается в 2 и более раз по сравнению с исходным значением [18; 100]. Однако это положение, произвольно выбранное в качестве положительного ответа на вакцину, является в определённой мере условным, поскольку уровень серопротекции для большинства пневмококковых заболеваний точно не установлен [123]. В нашем исследовании, у больных АС и ПсА в целом имела место достаточная иммуногенность ППВ-23, что выражалось в значимом повышении уровня АТ к пневмококковому капсульному полисахариду через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации, по сравнению с исходным уровнем, при этом более половины пациентов были «ответчиками», то есть имели повышение титра поствакцинальных АТ в 2 и более раз по сравнению с исходным. Полученные результаты в определенной степени сходны с описанными ранее у больных РА. Так, по результатам проведенного проспективного исследования на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, уровень АТ к пневмококку по прошествии 12 месяцев после введения ППВ-23 у больных РА превышал исходный в 2,5 раза, при этом количество ответчиков на II–IV визитах колебалось от 48% до 79%. Согласно данным литературы, прием низких доз ГК, а также иИЛ-17 и иИЛ-12/23 не оказывает значимого влияния на поствакцинальный ответ после ППВ-23, хотя исследования в отношении ингибиторов интерлейкинов немногочисленны. Среди иммуносупрессивных препаратов, используемых в лечении АС и ПсА, по всей вероятности, наибольшее угнетение иммунного ответа на ППВ-23 вызывает МТ. По данным М. Наумцевой и соавт., более выраженная ингибция поствакцинального ответа наблюдалась в группе пациентов, принимавших МТ, по

сравнению с комбинированной терапией МТ и иФНО- α [17]. В исследовании М. Karetanovic и соавт., несмотря на значительное увеличение АТ к штаммам 6В и 23F пневмококка через 4-6 нед. после введения ППВ-23, наихудший иммунный ответ наблюдался в группе лечения МТ по сравнению с монотерапией иФНО- α ($p < 0,001$ для обоих штаммов) [75]. Согласно данным мета-анализа, у пациентов с ИВРЗ, получавших различные иммуносупрессивные препараты (в том числе МТ, иФНО- α), иммунные ответы на ПКВ-13 и ППВ-23 были снижены по сравнению с контролем. При этом уменьшение поствакцинального ответа на ПКВ-13 было выражено в большей степени. Среди пациентов, получавших МТ, относительный риск отсутствия сероконверсии (неспособности достигнуть двухкратного увеличения концентрации антител после вакцинации) составлял от 2,0 (95%-й ДИ 1,06–3,77) до 5,41 (95%-й ДИ 2,09–13,98) в зависимости от пневмококкового серотипа. Ингибиторы ФНО- α действовали на поствакцинальный ответ в наименьшей степени, при этом максимальное значение ОР составляло 0,65 (95%-й ДИ 0,29–1,44) [123]. В нашем исследовании мы обратили внимание на различную динамику поствакцинальных АТ к пневмококку в группах больных АС и ПсА, характеризующуюся более выраженным снижением титров поствакцинальных АТ к 3 месяцу после вакцинации у больных ПсА по сравнению с больными АС. При анализе подгрупп пациентов, явившихся на визит III, были выявлены различия в проводимой терапии, характеризующиеся преобладанием терапии сБПВП (главным образом МТ) среди больных ПсА на исходном визите и ГИБП среди больных АС на визите II. Таким образом, мы не можем полностью исключить негативное влияние МТ на динамику поствакцинального ответа. В то же время, принимая во внимание большое количество комбинаций различных препаратов, а также изменение схемы лечения в процессе наблюдения, как и в предыдущем фрагменте нашей работы, это положение требует дальнейшего изучения на большей когорте больных АС и ПсА. Помимо терапии, в качестве факторов, связанных со снижением специфических для пневмококка АТ отмечается возраст ≥ 65 лет и наличие активного ИВРЗ [57], однако в нашем исследовании указанные факторы не оказывали значимого влияния на динамику поствакцинального ответа.

В метаанализе, включавшем 9 рандомизированных контролируемых исследований эффективности пневмококковых вакцин, нетяжелые местные ПВР, в частности болезненность в месте инъекции, локальные эритема и отек, были отмечены примерно у 1/3 пациентов при отсутствии значительной лихорадки или анафилактоидных реакций [56]. В нашем исследовании частота местных ПВР у больных СПА составила 21,05%. Следует отметить, что этот показатель был ниже таковых у больных РА и СКВ в сходных исследованиях (35% и 60% соответственно) [18; 19]. Однако системные ПВР у больных СПА в нашей когорте отмечались чаще, чем при РА и СКВ в ранее упомянутых работах. Частота как местных, так и системных ПВР в нашем исследовании достоверно не отличалась между основной группой и группой контроля. Мы наблюдали 4 случая выраженной местной гиперергической реакции по типу феномена Артюса, сопровождающейся фебрильной лихорадкой, которые имели место у двух пациентов основной группы (оба – больные ПсА) и двух человек в КГ. Развитие данной ПВР относится к редким поствакцинальным явлениям.

Примечательно, что все ПВР, имевшие место в нашем исследовании, претерпели полное обратное развитие в течение нескольких дней без каких-либо последствий. Нами не было получено достоверной взаимосвязи между развитием ПВР и различными клинико-демографическими характеристиками пациентов. Однако, выявленное нарастание частоты ПВР у больных ПсА по сравнению с больными АС, в том числе склонность к развитию местных ПВР у пациентов, имеющих распространенный кожный псориаз, принимая во внимание поражение кожи как органа-мишени при ПсА, представляется вполне обоснованным. Вместе с тем проводимая иммуносупрессивная терапия, по всей вероятности, может снижать реактогенность макроорганизма на введение ППВ-23.

Особого внимания заслуживает случай возникновения синовита коленного сустава, развившегося у больной АС на 5-й день после введения ППВ-23. В настоящее время, согласно Национальному руководству по вакцинопрофилактике любой случай синовита, возникший в течение 30 дней с момента введения инактивированной вакцины, требует рассмотрения на предмет взаимосвязи с указанной вак-

циной [10]. При отнесении указанного события к ПВР, мы в первую очередь руководствовались краткосрочностью указанной реакции, полным купированием симптомов в результате однократного введения бетаметазона в коленный сустав, отсутствием необходимости в коррекции проводимой антиревматической терапии, а также отсутствием рецидивов артрита у больной в течение всего периода наблюдения и стойко нормальными показателями СОЭ и СРБ.

Несмотря на преобладание пациентов с умеренной и высокой активностью СпА на момент включения в исследование, негативного влияния вакцинации на течение заболевания не отмечено. Более того, не зарегистрированы новые клинически манифестные аутоиммунные феномены как у больных СпА, так у лиц без ИВРЗ. Полученные данные совпадают с мнением экспертов из Швейцарии, которые подчеркивают, что вакцинация ППВ-23 не является триггером ни аутоиммунных воспалительных заболеваний, ни их обострений [40]. Связь вакцинации и единственного случая нарастания активности заболевания у больной АС на фоне изменения схемы лечения в связи с неэффективностью, с нашей точки зрения, носит вероятный характер. По всей видимости, аналогичным образом можно расценивать и случай рецидива острого иридоциклита у больного АС, получающего терапию НПВП и СУЛЬФ. С нашей точки зрения, принципиально важным положением для дифференциальной диагностики ПВР и истинного обострения ИВРЗ является наличие адекватной противовоспалительной терапии на момент вакцинации, которая в двух приведенных случаях отсутствовала.

В настоящее время в качестве оптимальной стратегии вакцинации от пневмококковой инфекции пациентов с ИВРЗ группами экспертов EULAR и ACR предложено последовательное использование ПКВ-13 и ППВ-23 с интервалом ≥ 8 недель. Вместе с тем преимущество такого подхода остается предметом дискуссий и, с нашей точки зрения, требует дальнейшего изучения, особенно в аспекте полученных данных о достаточной эффективности, иммуногенности (в том числе на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии) и высокой безопасности ППВ-23 у больных АС и ПсА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного ретроспективного исследования, включавшего 332 пациента с СПА, показано, что инфекционная патология ДП и ЛОР-органов занимает лидирующее место в структуре КИ. При этом максимальная частота зарегистрирована для ОРВИ (79,5%), тонзиллита (31%) и инфекций НДП (27,7%).

2. СКИ, т. е. инфекции, требовавшие госпитализации или внутривенного введения антибактериальных препаратов, отмечены у 16% больных СПА. В структуре СКИ наблюдалось значимое преобладание инфекций НДП и ЛОР-органов (63,5%, $p = 0,0024$).

3. Риск инфекций НДП был выше у больных СПА, имевших продолжительность заболевания более 5 лет (ОШ 1,774, $p = 0,037$), получавших терапию ГИБП в целом (ОШ 2,018, $p = 0,006$) и иФНО- α в частности (ОШ 2,376, $p = 0,001$), имевших хроническое заболевание легких (ОШ 3,673, $p = 0,002$) и индекс коморбидности Чарлсона ≥ 1 (ОШ 2,381, $p = 0,001$).

4. Установлено значимое нарастание риска инфекций ЛОР-органов у больных СПА, имевших продолжительность заболевания более 5 лет (ОШ 2,22, $p = 0,001$), получавших МТ более 60 месяцев (ОШ 2,478, $p = 0,038$), терапию ГИБП в целом (ОШ 1,761, $p = 0,018$) и иФНО- α в частности (ОШ 1,833, $p = 0,015$), имевших в анамнезе прием более одного ГИБП (ОШ 2,4, $p = 0,013$).

5. Частота СКИ среди больных СПА, получавших терапию ГИБП, была значимо выше по сравнению с пациентами без ГИБП (22,5% и 13%, соответственно, $p = 0,038$). Прием ГИБП в целом (ОШ 1,941, $p = 0,031$) и иФНО- α в частности (ОШ 2,246, $p = 0,01$) были независимыми факторами риска развития СКИ.

6. На когорте из 42 больных СПА продемонстрирована высокая (94,9%) клиническая эффективность и достаточная иммуногенность трехвалентной инактивированной вакцины против гриппа. В группе пациентов наблюдали значимое нарастание уровней АТ ко всем исследуемым штаммам указанной вакцины ($p < 0,001$).

Проводимая иммуносупрессивная терапия не оказывала значимого влияния на поствакцинальный ответ

7. Частота местных ПВР на трехвалентную инактивированную вакцину против гриппа у больных АС и ПсА была сопоставимой с КГ – 7,1% и 5,8% соответственно. Системные ПВР во всех анализируемых эпидемических сезонах не зарегистрированы. В течение периода наблюдения обострения ревматического заболевания, либо развития новых клинически значимых аутоиммунных феноменов не наблюдали ни в одном случае.

8. На когорте из 76 больных СпА показана высокая (98,7%) клиническая эффективность и иммуногенность ППВ-23. Спустя 12 месяцев после вакцинации уровень АТ к пневмококку у больных оставался значимо (более чем в 2 раза) выше исходного ($p < 0,002$).

9. Продемонстрирована высокая степень безопасности ППВ-23. Развитие ПВР отмечено у 23,7% больных АС и ПсА. Большинство ПВР у пациентов были местными (64%), носили легкий или умеренный характер (76%). Статистически значимых различий в частоте ПВР между пациентами и КГ не выявлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. Проведение иммунизации больных АС и ПсА трехвалентной инактивированной вакциной против гриппа возможно на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии (МТ, ЛЕФ, иФНО- α , иИЛ-17) без значимой потери уровня поствакцинального ответа.

3. Вакцинация ППВ-23 настоятельно рекомендуется всем пациентам с АС и ПсА в отсутствие противопоказаний и проводится сразу же, как только это становится возможным.

4. Вакцинацию ППВ-23 можно проводить на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии (МТ, ЛЕФ, иФНО- α , иИЛ-17) без значимого влияния последней на постиммунизационный ответ.

5. Иммунизацию больных АС и ПсА трехвалентной инактивированной вакциной против гриппа и ППВ-23 проводят независимо от активности основного РЗ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АДА – адалимумаб
аксСпА – аксиальный спондилоартрит
АНФ – антинуклеарный фактор
АС – анкилозирующий спондилит
АТ – антитела
ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ВГВ – вирусный гепатит В
ВГС – вирусный гепатит С
ВДП – верхние дыхательные пути
ВЗК – воспалительное заболевание кишечника
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВП – внебольничная пневмония
ГА – гемагглютинин
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ГЛМ – голимумаб
ГПЗ – гриппоподобное заболевание
ГУС – гуселькумаб
ДИ – доверительный интервал
ДП – дыхательные пути
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВРЗ – иммуновоспалительное ревматическое заболевание
иИЛ17 – ингибиторы интерлейкина 17
иИЛ12/23 – ингибиторы интерлейкина 12/23
ИКСЕ – иксекизумаб
ИНФ – инфликсимаб
иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли α
КГ – контрольная группа

КИ – коморбидные инфекции

ЛЕФ – лефлуномид

МВП – мочевыводящие пути

МТ – метотрексат

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НТК – нетакимаб

НЯ – нежелательные явления

ОП – оптическая плотность

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПВР – поствакцинальные реакции

ПКВ-7 – 7-валентная полисахаридная конъюгированная адсорбированная пневмококковая вакцина

ПКВ-13 – 13-валентная полисахаридная конъюгированная адсорбированная пневмококковая вакцина

ППВ-23 – 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина

ПсА – псориатический артрит

ПсО – псориаз

РА – ревматоидный артрит

РЗ – ревматические заболевания

РКИ – рандомизированные клинические исследования

сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты

СЕК – секукинумаб

СКВ – системная красная волчанка

СКИ – серьезные коморбидные инфекции

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СпА – спондилоартрит

СРБ – С-реактивный белок

СУЛЬФ –сульфасалазин

ТБ – туберкулез

тБПВП – таргетные базисные противовоспалительные препараты

ТОФА – тофацитиниб

УПАДА – упадацитиниб

УСТ – устекинумаб

ЦП – цертолизумаба пэгол

ЭТЦ – этанерцепт

ACR (American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов

ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) – Международная экспертная группа по изучению спондилоартритов

ASIA (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants) – аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адьювантами

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита

CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic Arthritis) – классификационные критерии псориатического артрита

COVID-19 (Coronavirus disease-19) – новая коронавирусная инфекция

DAS28 (Disease Activity Score) – индекс воспалительной активности ревматоидного артрита

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) – Европейский альянс ассоциаций ревматологов

HZ (herpes zoster) – опоясывающий герпес

Ig – иммуноглобулин

LEI (Leeds Enthesitis Index) – Лидский энтезиальный индекс

M – среднее арифметическое

Me – медиана

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза

PGA (Physician Global Assessment) – общая оценка активности заболевания врачом
spp (сокр. от лат. species) – виды; используется после родового названия

T-SPOT – диагностический тест, используемый для диагностики туберкулёза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 295–355.
2. Белов, Б. С. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях / Б. С. Белов, Г. М. Тарасова, Д. В. Буханова // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 1-2. – С. 50–57.
3. Белов, Б. С. COVID-19: новый вызов ревматологам / Б. С. Белов, А. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 110–116.
4. Белов, Б. С. Биологическая терапия и инфекции у больных ревматоидным артритом: современные аспекты / Б. С. Белов [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 11. – С. 106–116.
5. Белов, Б. С. Ингибиторы янус-киназ и инфекции у больных ревматологического профиля / Б. С. Белов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 31. – С. 21–26.
6. Буханова, Д. В. Безопасность и эффективность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями / Д. В. Буханова [и др.] // Клиницист. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 25–28.
7. Буханова, Д. В. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой) / Д. В. Буханова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 9. – С. 86–91.
8. Дубинина, Т. В. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике / Т. В. Дубинина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 4. – С. 344–350.
9. Европейское руководство по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств / под ред. Т. Р. Веам Jr. [и др.] ; пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина, Л. С. Страчунского. – Смоленск : Амипресс, 1996. – 319 с.
10. Зверев, В. В. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. В. Зверева, Р. М. Хаитова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014.

– 640 с.

11. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Грипп у взрослых / Национальная ассоциация по специалистам по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского, Российское научное общество терапевтов. – Москва, 2022. – URL: <https://remedium.ru/legislation/other/Klinicheskie-rekomendatsii-gripp-u-vzroslykh-2022>. – Текст : электронный.

12. Коротаева, Т. В. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению / Т. В. Коротаева [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 22–35.

13. Коротаева, Т. В. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA / Т. В. Коротаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 5. – С. 480–488.

14. Лиля, А. М. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции / А. М. Лиля, Ю. А. Олюнин, А. В. Гордеев // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 7–13.

15. Лукина, Г. В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающими генно-инженерные биологические препараты. В кн. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 394–410.

16. Насонов, Е. Л., Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии / Е. Л. Насонов, Т. В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т. 60, № 2. – С. 131–148.

17. 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. – Т. 54, № 6. – С. 674–680.

18. Наумцева, М. С. Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями / М. С. Наумцева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53,

№ 6. – С. 586–590.

19. Тарасова, Г. М. Иммунизация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной пациентов с системной красной волчанкой, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию / Г. М. Тарасова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 36. – С. 6–12.

20. Учайкин, В. Ф. Руководство по клинической вакцинологии. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 73–75.

21. Чучалин, А. Г., Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19–34.

22. Эрдес, Ш. Ф. Спондилоартриты: современная терминология и определения / Ш. Ф. Эрдес [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 5. – С. 84–88.

23. Accortt, N. Impact of Sustained Remission on the Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis / N. Accortt [et al.] // Arthritis Care & Research (Hoboken). – 2018. – Vol. 70, № 5. – P. 679–684.

24. Almanzar, G. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis / G. Almanzar [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2019. – Vol. 58, № 11. – P. 2051–2060.

25. Alten, R. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept / R. Alten [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2016. – № 17. – P. 231.

26. Atzeni, F. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors / F. Atzeni [et al.] // Expert Review of Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 14, № 11. – P. 945–956.

27. Atzeni, F. Conventional, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and Janus kinase inhibitors and varicella zoster virus / F. Atzeni [et al.] // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 24, № 6. – P. 679–689.

28. Atzeni, F. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with antitumour necrosis factor drugs: a survey from the Italian registry GISEA / F. Atzeni [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2019. – Vol. 37, № 4. – P.

649–655.

29. Au, K. 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. – Vol. 70, № 5. – P. 785–791.

30. Aydin, V. Relative risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases managed with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: A nationwide cohort study / V. Aydin [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2019. – Vol. 44, № 4. – P. 553–560.

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

32. 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. – Vol. 75, № 6. – P. 965–973.

33. Bass, A. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases / A. Bass [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2023. – Vol. 75, № 3. – P. 449–464.

34. Baumrin, E. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation / E. Baumrin [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – Vol. 81, № 1. – P. 102–110.

35. Bello, S. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents / S. Bello [et al.] // *Reumatismo*. – 2012. – Vol. 64, № 5. – P. 299–306.

36. Berical, A. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective / A. Berical [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2016. – Vol. 13, № 6. – P. 933–944.

37. Bennett, N. M. 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) / N. M. Bennett [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2012. – № 40 (61). – P. 816–819.

38. Bower, H. Influenza outcomes in patients with inflammatory joint diseases and DMARDs: How do they compare to those of COVID-19? / H. Bower [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 81, № 3. – P. 433–439.

39. Broyde, A. Efficacy of an Antipneumococcal Polysaccharide Vaccine among Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases / A. Broyde [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2016. – Vol. 43, № 2. – P. 267–272.

40. Bühler, S. Vaccination Recommendations for Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases / S. Bühler [et al.] // *Swiss Medical Weekly*. – 2015. – № 145.

41. Burmester, G. An Integrated Analysis of the Safety of Tofacitinib in Psoriatic Arthritis across Phase III and Long-Term Extension Studies with Comparison to Real-World Observational Data / G. Burmester [et al.] // *Drug Safety*. – 2020. – Vol. 43, № 4. – P. 379–392.

42. Burmester, G. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis / G. Burmester [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2020. – Vol. 37, № 1 – P. 364–380.

43. Burmester, G. Upadacitinib up to 3 Years in Psoriatic Arthritis: An Integrated Analysis of Two Pivotal Phase 3 Trials / G. Burmester [et al.] // *Rheumatology and Therapy*. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 521–539.

44. Caso, F. Influenza vaccine with adjuvant on disease activity in psoriatic arthritis patients under anti-TNF- α therapy / F. Caso [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2016. – Vol. 34, № 3. – P. 507–512.

45. Cecconi, M. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Biologic Drugs-Data From the Brazilian Registry for Biologics Monitoring / M. Cecconi [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology*. – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 73–78.

46. Chung, H. Risk of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in patients with spondyloarthritis / H. Chung [et al.] // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. – 2020. – Vol. 12.

47. Chung, H. Risk of nonpulmonary infections requiring hospitalization in spondyloarthritis / H. Chung, S. C. W. Chan, F. S. K. Sun // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2022. – Vol. 10, № 5.

48. Ciprero, K. Safety and immunogenicity of a single dose 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Russian subjects / K. Ciprero [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2016. – Vol. 12, № 8. – P. 2142–2147.

49. Combe, B. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis / B. Combe [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 14.

50. Deodhar, A. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomized, placebo-controlled trial / A. Deodhar [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10217. – P. 53–64.

51. Deodhar, A. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data / A. Deodhar [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 111.

52. Elkayam, O. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases / O. Elkayam [et al.] // *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. – 2011. – Vol. 63, № 7. – P. 1062–1067.

53. Elkayam, O. The effect of Secukinumab on the immunogenicity of influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis (Abstract) / O. Elkayam [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2018. – № 70. – P. 2917–2918.

54. Elkayam, O. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / O. Elkayam [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2004. – Vol. 33, № 4. – P. 283–288.

55. Figueroa-Parra, G. Knowledge and attitudes about influenza vaccination in

rheumatic diseases patients / G. Figueroa-Parra [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2021. – Vol. 17, № 5. – P. 1420–1425.

56. Fine, M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials / M. Fine [et al.] // *Archives Of Internal Medicine*. – 1994. – Vol. 154, № 23. – P. 2666–2677.

57. Fischer, L. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases--a longitudinal study / L. Fischer [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 151.

58. Fouque-Aubert, A. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials / A. Fouque-Aubert [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – Vol. 69, № 10. – P. 1756–1761.

59. Fragoulis, G. Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / G. Fragoulis [et al.] // *RMD Open*. – 2022. – Vol. 8, № 2.

60. Frede, N. Respiratory tract infections and risk factors for infection in a cohort of 330 patients with axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis / N. Frede [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13.

61. Furer, V. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / V. Furer [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 79, № 1. – P. 39–52.

62. Furer, V. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab / V. Furer [et al.] // *Vaccine*. – 2020. – Vol. 38, № 4. – P. 847–851.

63. Germano, V. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- α antagonists / V. Germano [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2014. – Vol. 12. – P. 77.

64. Ghosh, S. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs / S.

Ghosh [et al.] // *Drug Safety*. – 2019. – Vol. 42, № 6. – P. 751–768.

65. Gianfrancesco, M. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry / M. Gianfrancesco [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 79, № 7. – P. 859–866.

66. Gunes, A. Possible Triggering Effect of Influenza Vaccination on Psoriasis / A. Gunes [et al.] // *Journal of Immunology Research*. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 258430.

67. Hagberg, K. Herpes Zoster, Hepatitis C, and Tuberculosis Risk with Apremilast Compared to Biologics, DMARDs and Corticosteroids to Treat Psoriasis and Psoriatic Arthritis / K. Hagberg [et al.] // *Clinical Epidemiology*. – 2020. – Vol. 12. – P. 153–161.

68. Hagberg, K. Rates of Cancers and Opportunistic Infections in Patients With Psoriatic Arthritis Compared With Patients Without Psoriatic Arthritis / K. Hagberg [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology*. – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 241–247.

69. Heo, J. Incidence and case fatality rates of community-acquired pneumonia and pneumococcal diseases among Korean adults: catchment population-based analysis / J. Heo [et al.] // *PLOS One*. – 2018. – Vol. 13, № 3.

70. Holland-Fischer, M. Ankylosing spondylitis and mortality following hospitalised pneumonia: a population-based cohort study / M. Holland-Fischer [et al.] // *RMD Open*. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. e001140.

71. Hu, L. Risk of infections of biological and targeted drugs in patients with spondyloarthritis: meta-analysis of randomized clinical trials / L. Hu [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2022. – Vol. 135, № 8. – P. 911–919.

72. Jiang, Y. Knowledge, attitude, and practice regarding infection and vaccination in patients with rheumatic diseases in China / Y. Jiang [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 1100–1105.

73. Kapetanovic, M. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors / M. Kapetanovic [et al.]

// *Arthritis & Rheumatology*. – 2011. – Vol. 63, № 12. – P. 3723–3732.

74. Kapetanovic, M. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis / M. Kapetanovic [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2014. – Vol. 16, № 1. – R. 2.

75. Kapetanovic, M. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis / M. Kapetanovic [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2006. – Vol. 45, № 1. – P. 106–111.

76. Keeling, S. JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: a critical review of clinical trials / S. Keeling, W. Maksymowych // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 17, № 7. – P. 701–715.

77. Koo, B. The risk factors and incidence of major infectious diseases in patients with ankylosing spondylitis receiving tumor necrosis factor inhibitors / B. Koo [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2021. – Vol. 31, № 6. – P. 1192–1201.

78. Krabbe, S. Risk of serious infections in arthritis patients treated with biological drugs: a matched cohort study and development of prediction model / S. Krabbe [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2021. – Vol. 60, № 8. – P. 3834–3844.

79. Lee, S. Mycobacterial infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists in South Korea / S. Lee [et al.] // *Lung*. – 2013. – Vol. 191, № 5. – P. 565–571.

80. Li, X. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis / X. Li [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 79, № 2. – P. 285–291.

81. Lim, D. The risk of herpes zoster in patients with ankylosing spondylitis: analysis of the Korean National Health Insurance Service – sample cohort database / D. Lim [et al.] // *Modern Rheumatology*. – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 168–173.

82. Lin, T. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Inflammatory Arthritis Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Lin [et al.] // *Arthritis Care and Research*. – 2018. – Vol. 70, № 5. – P. 724–731.

83. McInnes, I. Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit

of Interleukin-23, Through Two Years: Results From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Biologic-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis / I. McInnes [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2022. – Vol. 74, № 3. – P. 475–485.

84. McInnes, I. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / I. McInnes [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 9999. – P. 1137–1146.

85. McKeage, K. Ustekinumab: A Review of Its Use in Psoriatic Arthritis / K. McKeage // *Drugs*. – 2014. – Vol. 74, № 9. – P. 1029–1039.

86. Mease, P. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial / P. Mease [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 79, № 1. – P. 123–131.

87. Mease, P. DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial / P. Mease [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10230. – P. 1126–1136.

88. Mease, P. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept / P. Mease [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2004. – Vol. 31, № 7. – P. 1356–1361.

89. Miller, E. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2013 / E. Miller [et al.] // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34, № 25. – P. 2841–2846.

90. Minozzi, S. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis / S. Minozzi [et al.] // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2016. – Vol. 15, № 1S. – P. 11–34.

91. Moberley, S. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults / S. Moberley [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – № 1. – 64 p.

92. Molto, A. Evaluation of the impact of a nurse-led program of systematic

screening of comorbidities in patients with axial spondyloarthritis: the results of the COMEDSPA prospective, controlled, one year randomized trial / A. Molto [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2020. – № 50. – P. 701–708.

93. Molto, A. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: Results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study / A. Molto [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – № 75. – P. 1016–1023.

94. Moura, C. Use of disease-modifying anti-rheumatic or anti-tumour necrosis factor drugs and risk of hospitalized infection in ankylosing spondylitis / C. Moura [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2019. – Vol. 48, № 2. – P. 121–127.

95. Murdaca, G. Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors / G. Murdaca [et al.] // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 219–229.

96. Nagel, J. The association between antibody levels before and after 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization and subsequent pneumococcal infection in chronic arthritis patients / J. Nagel [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2015. – № 17.

97. Nakafero, G. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in autoimmune rheumatic diseases treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs / G. Nakafero [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2020. – Vol. 59, № 12. – P. 3666–3675.

98. Niederman, M. Efficacy and effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: a review of available evidence / M. Niederman [et al.] // *Expert Review of Vaccines*. 2021. – Vol. 20, № 3. – P. 243–256.

99. 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. – № 2. – P. 12.

100. Orange, J. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / J. Orange [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 130, № 3 (Suppl.). – P. 1–24.

101. Osterholm, M. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic

review and meta-analysis / M. Osterholm [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 36–44.

102. Pablos, J. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study / J. Pablos [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 79, № 12. – P. 1544–1549.

103. Park, J. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial / J. Park [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76, № 9. – P. 1559–1565.

104. Park, J. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial / J. Park [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77, № 6. – P. 898–904.

105. Pérez-Sola, M. BIOBADASER Study Group. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry / M. Pérez-Sola [et al.] // *Medicina clínica (Barc)*. – 2011. – Vol. 137, № 12. – P. 533–540.

106. Polachek, A. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal 2012 influenza virus among patients with psoriatic arthritis and psoriasis / A. Polachek [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 181–186.

107. 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. – № 15. – P. 87–93.

108. Raiker, R. Axial spondyloarthritis may protect against poor outcomes in COVID-19: Propensity score matched analysis of 9766 patients from a nationwide multicentric research network / R. Raiker [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2022. – Vol. 41, № 3. – P. 721–730.

109. Rakoczi, E. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept / E. Rakoczi [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2016. – Vol. 83, № 6. – P. 675–679.

110. Richi, P. Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients / P. Richi [et al.] // RMD Open. – 2019. – Vol. 5, № 2. – 3 p.

111. Ritchlin, C. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics / C. Ritchlin [et al.] // BMC Rheumatology. – 2019. – № 3. – P. 52.

112. Rondaan, C. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations / C. Rondaan [et al.] // RMD Open. – 2019. – Vol. 5, № 2.

113. Rutherford, A. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis / A. Rutherford [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – Vol. 77, № 6. – P. 905–910.

114. Saad, C. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases / C. Saad [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2011. – Vol. 70, № 6. – P. 1068–1073.

115. Salinas, G. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses / G. Salinas [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2013. – Vol. 72, № 6. – P. 1037–1043.

116. Sartori, N. Incidence of tuberculosis in patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases: a systematic review / N. Sartori [et al.] // Clinical Rheumatology. – 2020. – Vol. 39, № 5. – P. 1439–1447.

117. Saunte, D. Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management / D. Saunte [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 177, № 1. – P. 47–62.

118. Schenfeld, J. Dose relationship between oral glucocorticoids and tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalized infectious events among patients with rheumatoid arthritis / J. Schenfeld [et al.] // Rheumatology International. – 2017. – Vol. 37, № 7. – P. 1075–1082.

119. Singh, J. Risk of serious infection in biological treatment of patients with

rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / J. Singh [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 9990. – P. 258–265.

120. Takeshita, J. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management / J. Takeshita [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 76, № 3. – P. 393–403.

121. Toplak, N. Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults / N. Toplak [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 134–138.

122. Torres, A. The aetiology and antibiotic management community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review / A. Torres [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 33, № 7. – P. 1065–1079.

123. Van Aalst, M. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: a systematic review and meta-analysis / M. Van Aalst [et al.] // *Vaccine*. – 2018. – Vol. 36, № 39. – P. 5832–5845.

124. Wakabayashi, A. Clinical characteristics and prognostic factors of pneumonia in patients with and without rheumatoid arthritis / A. Wakabayashi [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 8.

125. Wallis, D. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort / D. Wallis [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2015. – Vol. 54, № 1. – P. 152–156.

126. Wang, P. Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / P. Wang [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2021. – Vol. 40, № 8. – P. 3053–3065.

127. Wang, S. Risk of serious infection in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis / S. Wang [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 37, № 2. – P. 439–450.

128. Watad, A. The ASIA syndrome: basic concepts / A. Watad [et al.] // *Mediterranean Journal of Rheumatology*. – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 64–69.

129. Welte, T. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia

among adults in Europe / T. Welte, A. Torres, D. Nathwani // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67, № 1. – P. 71–79.

130. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard / URL: <https://covid19.who.int/>.

131. Winthrop, K. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors) / K. Winthrop [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2018. – Vol. 24, suppl. 2. – P. 21–40.

132. Winthrop, K. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy / K. Winthrop [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 102.

133. Winthrop, K. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis / K. Winthrop [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75, № 4. – P. 687–695.

134. Wong, S. Risk of cutaneous her-pes zoster in patients with spondyloarthritis treated with conventional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs / S. Wong [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 189–196.

135. Wotton, C. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses / C. Wotton, M. Goldacre // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 2012. – Vol. 66, № 12. – P. 1177–1181.

136. Wronski, J. The safety profile of tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis: are TNF inhibitors safer than we thought ? / J. Wronski, P. Fiedor // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2019. – Vol. 59, № 4. – P. 1–18.

137. 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. – № 14. – P. 491–500.

138. Yin, Y. Efficacy and safety of Il-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis / Y. Yin [et al.] // *Arthritis Research*

& Therapy. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 111.

139. 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. – Vol. 13, № 6.

140. 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. – Vol. 66, № 4. – P. 608–616.

141. Zabotti, A. The impact of the interleukin 12/23 inhibitor ustekinumab on the risk of infections in patients with psoriatic arthritis / A. Zabotti [et al.] // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 69–82.

**Приложение А
(справочное).**

Тематическая карта пациента с спондилоартритом

Тематическая карта пациента с спондилоартритом

Дата заполнения опросника _____ и/б _____

а/к _____

Диагноз _____

ФИО: _____

Номер телефона/email: _____

Пол: Мужской Женский

Возраст: _____ лет

Дебют заболевания _____ год

Диагноз установлен _____ год

Какие прививки проводились во взрослом возрасте:

Образование:

1. Среднее
2. Средне-специальное
3. Высшее

Курение:

1. Нет, никогда не курил/-а
2. Да, курил/-а до начала СПА и сейчас продолжаю
3. Да, начал/-а курить до начала СПА, но сейчас не курю

Сколько сигарет в день _____ шт.

Алкоголь, ежедневно:

ДА НЕТ

ИМЕЮТСЯ ЛИ У ВАС СЛЕДУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

| | ДА | НЕТ |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Хронические заболевания легких: | | |
| 1. Хронический обструктивный бронхит | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Бронхиальная астма | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Сердечно-сосудистые заболевания: | | |
| 1. Гипертоническая болезнь | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Ишемическая болезнь сердца (в том числе инфаркт миокарда в анамнезе) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Хроническая сердечная недостаточность | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Нарушение ритма сердца | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Заболевания нервной системы: | | |
| 1. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Хронические заболевания органов пищеварения: | | |
| 1. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Хронический холецистит | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Хронический гастрит | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Хронический колит | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Хронический панкреатит | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Заболевания мочеполовой системы: | | |
| 1. Мочекаменная болезнь | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Хроническая болезнь почек | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Заболевания предстательной железы | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Заболевания матки и придатков | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Заболевания эндокринной системы: | | |
| 1. Заболевания щитовидной железы | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Сахарный диабет | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | ДА | НЕТ |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Злокачественные новообразования в анамнезе | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Болезни кожи (за исключением псориаза) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Другое: _____ | | |

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ:**Прием глюкокортикостероидов (преднизолон, метилпреднизолон)**ДА НЕТ

Средняя доза в пересчете на преднизолон _____ мг/день.

Период приема с _____ по _____.

МетотрексатДА НЕТ

Максимальная доза _____ мг/нед.

Период приема с _____ по _____.

СульфасалазинДА НЕТ

Доза _____ мг/д.

Период приема с _____ по _____.

ЛефлуноидДА НЕТ

Доза _____ мг/д.

Период приема с _____ по _____.

Генно-инженерные биологические препаратыДА НЕТ **Ингибиторы ФНО-а:****1. Адалimumаб**ДА НЕТ

Период приема с _____ по _____.

2. ИнфликсимабДА НЕТ

Период приема с _____ по _____.

3. ГолимумабДА НЕТ

Период приема с _____ по _____.

4. Цертолизумаба пэголДА НЕТ

Период приема с _____ по _____.

5. ЭтанерцептДА НЕТ

Период приема с _____ по _____.

Ингибиторы ИЛ 12/23 :ДА НЕТ

Период приема с _____ по _____.

Ингибиторы ИЛ 17:ДА НЕТ

Период приема с _____ по _____.

Другие препараты (наименование, период применения): _____**БОЛЕЛИ ЛИ ВЫ СЛЕДУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ:****Простудные заболевания (ОРВИ)**

1. Не болею
2. Болею 1-2 раза в год
3. Болею чаще трех раз в год

Грипп

1. Нет
2. Да

Тонзиллит

1. Нет
2. Да

Гайморит

1. Нет
2. Да

Пневмония

1. Нет
2. Да

Острый бронхит

1. Нет
2. Да

Туберкулез

1. Нет
2. Да

Пиелонефрит

1. Нет
2. Да

Другие инфекции мочевыводящих путей

1. Нет
2. Да, уретрит
3. Да, цистит

Инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки

1. Нет
2. Да, инфицировались язвы (напр., кистей/стоп)
3. Да, флегмона
4. Да, абсцесс

Инфекции половых органов

1. Да, сальпингит/ сальпингоофорит
2. Да, орхит/ баланит

Герпес-вирусные инфекции

1. Нет
2. Да, простой герпес («простуда» на губах)
3. Да, опоясывающий герпес
4. Да, мононуклеоз
5. Да, ветрянную оспу (во взрослом возрасте)

Гепатиты

1. Нет
2. Да, гепатит А
3. Да, гепатит В
4. Да, гепатит С

Другие вирусные заболевания

1. Нет
2. Да, корь (во взрослом возрасте)
3. Да, краснуху (во взрослом возрасте)

Кишечные инфекции

1. Нет
2. Да

Грибковые инфекции

1. Нет
2. Да, онихомикоз (грибковая инфекция ногтей)
3. Да, пневмоцистную пневмонию
4. Да, разноцветный (отрубевидный) лишай
5. Да, кандидоз слизистых/кожи

Инфекции нервной системы

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

Инфекции глаз

1. Нет
2. Да

Инфекции уха (отит)

1. Нет
2. Да

Инфекции костей

1. Нет
2. Да, гнойный артрит
3. Да, остеомиелит

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

Отмечалось ли обострение спондилоартрита на фоне/после перенесенной инфекции?

ДА НЕТ

Отменялись ли препараты для лечения спондилоартрита в связи с инфекцией?

ДА НЕТ

Изменялась ли схема лечения спондилоартрита в дальнейшем по причине частых/тяжелых инфекций?

ДА НЕТ

Отмечалось ли более тяжелое течение ранее наблюдавшихся инфекционных заболеваний на фоне спондилоартрита?

ДА НЕТ

Отмечалось ли учащение частоты инфекций на фоне спондилоартрита?

ДА НЕТ

Переносили ли Вы инфекции, требовавшие госпитализации и/или внутривенного введения антибиотиков?

Да, до начала спондилоартрита
Уточните, какие _____

Да, после начала спондилоартрита
Уточните, какие _____