



ИММУНОГЕННОСТЬ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Б.Ц. Батожаргалова¹, Н.А. Сагатбаева², Г.М. Абдуллаева², Ш.К. Бытырханов², И.Л. Соловьева³, М.П. Костин^{1,4}, А.Д. Шмитко¹

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² Казахский национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

³ Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Immunogenicity of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in patients with rheumatoid arthritis

B.Ts. Batozhargalova¹, N.A. Sagatbayeva², G.M. Abdullayeva², Sh.K. Bytyrkhanov², I.L. Soloveva³, M.P. Kostinov^{1,4}, A.D. Shmitko¹

¹ Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

² Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan

³ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

⁴ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

В представленном обзоре проведен поиск статей в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary (2002–2022 гг.) и дана оценка иммуногенности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у взрослых больных ревматоидным артритом, получающих различные противоревматические препараты.

Результаты данного обзора свидетельствуют о достаточной иммуногенности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом, находящихся на монотерапии различными генно-инженерными биологическими препаратами (иФНОα, ингибиторами рецептора ИЛ-6, блокаторами костимуляции Т-лимфоцитов), таргетными синтетическими базисными противовоспалительными, а также глюкокортикоидами в средних и низких дозах. Монотерапия метотрексатом, ритуксимабом и комбинированная терапия генно-инженерными биологическими препаратами и монотерапией метотрексатом, а также таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами и монотерапией метотрексатом у больных ревматоидным артритом снижали поствакцинальный пневмококковый ответ. Анти-IgG антитела, вырабатываемые в ответ на введение 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины, обладали функциональной активностью даже у тех пациентов с ревматоидным артритом, у которых антитела не определялись в достаточных защитных значениях на терапии генно-инженерными биологическими препаратами, или были снижены у пациентов, получающих монотерапию метотрексатом. Сделано заключение о возможности формирования антител к пневмококку у больных ревматоидным артритом на терапии базисными противовоспалительными, таргетными

Abstract

The presented review searched for articles in the databases PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary (2002–2022) and assessed the immunogenicity of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) in adult patients with rheumatoid arthritis (RA), receiving various antirheumatic drugs. The results of this review indicated sufficient immunogenicity of PPV23 in RA patients receiving monotherapy with various biological drugs (bDMARDs) (TNFα inhibitors, IL6 receptor inhibitors, T-lymphocyte co-stimulation blockers), targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs), and glucocorticoids (GC) in medium and low doses. Monotherapy with methotrexate (MTX), rituximab and combination therapy with bDMARDs + MTX, tsDMARDs + MTX in RA patients reduced the post-vaccination pneumococcal response. IgG AT generated in response to PPV23 injection shown functional activity even in RA patients whose antibodies were either lowered in patients receiving MTX or were not detectable at protective values following bDMARD therapy. The potential for pneumococcus antibody production in RA patients receiving therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), tsDMARDs and bDMARDs, was concluded. Vaccination against pneumococcal infection should be advised prior to starting therapy due to the likelihood of low antibody levels developing during rituximab treatment.

синтетическими базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами. В связи с возможностью формирования низкого уровня антител на фоне лечения ритуксимабом необходимо рекомендовать проведение вакцинации против пневмококковой инфекции до начала терапии.

Ключевые слова: иммуногенность, 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина, ревматоидный артрит, терапия.

Введение

Инфекции являются важной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и могут приводить к отмене базисной терапии [1–4]. Повышенная восприимчивость к инфекциям у больных РА обусловлена патофизиологией основного заболевания, коморбидными заболеваниями, факторами образа жизни и применением иммуносупрессивной терапии [5, 6].

Для терапии РА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (диклофенак, нимесулид и др.), глюкокортикоиды (ГК) (преднизолон, дексаметазон и др.), базисные противовоспалительные препараты (БПВП): стандартные синтетические БПВП (сБПВП) (метотрексат, сульфасалазин, др.), таргетные синтетические БПВП (тсБПВП) (ингибиторы янус-киназ: тофацитиниб, барицитиниб, др.) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (или биологические БПВП) с различным механизмом действия (ингибитор ФНО- α , ингибитор рецептора ИЛ-6, блокатор костимуляции Т-лимфоцитов, анти-В-клеточный препарат и др.).

По данным Британского общества ревматологов, у больных РА, включенных в регистр биологических препаратов, частота серьезных инфекций (СИ) составила 5,5 случаев на 100 пациенто-лет, 30-дневная смертность – 10,4% [2]. Показано, что годовая частота первых случаев СИ регистрировалась в 4,6% (95% ДИ [4,5–4,7]), а рецидивов СИ – в 14,2% (95% ДИ [13,5–14,8]), наиболее распространенными были респираторные инфекции – 44%, [3].

Риск серьезных инфекций возрастал в 1,5–3 раза у пациентов, получающих различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [7]. Более высокий риск (ОР = 1,22, 95% ДИ [1,02–1,47]) определялся при назначении тоцилизумаба, а низкий (ОР = 0,75, 95% ДИ [0,58–0,97]) – цертолизумаба пегола, по сравнению с этанерцептом [2]. У пожилых пациентов ≥ 65 лет при приеме тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день в сравнении с введением ингибиторов фактора некроза опухолей (адалимумаб, этанерцепт) риск возникновения СИ был выше (ОР 1,48, 95% ДИ [1,17–1,87]), а вероятность летальных исходов СИ увеличивалась

Key words: immunogenicity, 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine, rheumatoid arthritis, therapy.

в 3,3 раза (ОР 3,34, 95% ДИ [1,09–10,25]). Прогностическими факторами развития СИ были возраст, употребление опиоидов, наличие в анамнезе хронических заболеваний легких на начальном этапе и зависящий от времени прием глюкокортикоидов (ГК) ($p < 0,001$) [8].

Среди серьезных инфекций у больных РА инфекции дыхательных путей являются наиболее частыми, а бактериальная пневмония связана с риском повышенной смертности [3,4]. По данным клинического исследования, у пациентов с РА, больных пневмонией, среди выделяемых возбудителей на первом месте *S. pneumoniae* (18,3%). Смертность от пневмонии пациентов с РА была значительно выше (11,3%), чем пациентов без РА (5,0%) ($p = 0,05$). Факторами риска смертности от пневмонии являлись РА сам по себе (ОШ 3,61, 95% ДИ [1,55–8,42], $p = 0,003$), пожилой возраст ≥ 65 лет (ОШ 2,23, 95% ДИ [1,10–4,53], $p = 0,023$), тяжелая (ОШ 10,75, 95% ДИ [6,58–17,54], $p < 0,001$) и госпитальная (ОШ 2,37, 95% ДИ [1,45–3,87], $p < 0,001$) пневмония, сопутствующие респираторные заболевания (ОШ 2,21, 95% ДИ [1,36–3,61], $p = 0,001$) [4].

Для защиты от серьезных инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) и неинвазивных пневмококковых инфекций были разработаны пневмококковые вакцины [9–12]. Европейская лига борьбы с ревматизмом (EULAR), Американский колледж ревматологии, Российское ревматологическое общество (РРО) в клинических рекомендациях по ревматоидному артриту, утвержденных Министерством здравоохранения РФ в 2021 г., рекомендуют проведение вакцинации против пневмококковой инфекции всем пациентам с РА при отсутствии противопоказаний, в период неактивной фазы болезни, преимущественно до планируемой иммуносупрессии, в частности, до проведения анти-В-клеточной терапии и снижении высокой дозировки ГК < 20 мг в день. Вакцины могут быть назначены на фоне терапии ГК в низких и средних дозах и базисными противовоспалительными препаратами БПВП/тсБПВП/ГИБП [13–15].

Цель исследования – провести анализ научных публикаций, представленных в PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary (2002–

2022 гг.), и оценить влияние проводимой иммуносупрессивной терапии: БПВП, тсБПВП, ГИБП (ингибитора ФНО- α , ингибитора рецептора ИЛ-6, блокатора костимуляции Т-лимфоцитов, анти-В-клеточного препарата), ГК на формирование специфических антител 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ23) у взрослых пациентов с РА.

Согласно данным литературы, предполагаемый защитный уровень для каждого серотипа пневмококковых IgG АТ составил от 0,35 до $\geq 1,6$ мг/мл или ≥ 2 -кратное повышение концентрации IgG АТ в 50–70% протестированных серотипов [16,17]. В 2 исследованиях пороговым значением IgG АТ были приняты значения 35 мг/л [18] и 35 U/мл [19]. Защитным ответом опсонофагоцитарной активности (ОФА) считалось ≥ 10 -кратное увеличение индекса опсонизации (ОИ) для 50% серотипов 6В и 23F [20].

Современные представления об иммуногенности полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом, получающих иммуносупрессивную терапию

БПВП. В исследовании Coulson E. et al. (2011) пациентов с РА, получавших метотрексат (МТ) в стабильной дозе (18 мг/нед.) не менее 12 месяцев, другие БПВП и ГК, разделили на 2 группы: вакцинированные ППВ23 ($n=124$) в течение предыдущих 10 лет и невакцинированные ($n=28$). В группе вакцинированных медиана уровней пневмококковых IgG АТ была почти в 2 раза выше, чем у невакцинированных (99 против 53 U/мл, $p=0,02$) больных [19].

тсБПВП. Winthrop K.L. et al. провели 2 независимых исследования (2016). В исследование А были включены пациенты с РА, ранее не получавшие тофацитиниб (ТОФА), вакцинированные ППВ23 и трехвалентной вакциной против гриппа через 4 недели после начала приема препарата (ТОФА 10 мг 2 раза в день, ТОФА+МТ; плацебо без БПВП и на терапии МТ). В исследование В были включены больные, получающие ТОФА ≥ 3 месяцев и прерывающие терапию на 2 недели для проведения вакцинации (неделю до и после вакцинации), а также пациенты на терапии МТ (≥ 4 месяцев) и без МТ, вакцинировавшиеся через 1 неделю после рандомизации. В обоих исследованиях IgG АТ были измерены через 35 дней после вакцинации. Было зарегистрировано меньшее увеличение уровня IgG АТ к серотипам пневмококка у пациентов, получавших ТОФА (45,1%), по сравнению с больными РА группы плацебо (68,4%). Самый высокий иммунный ответ на вакцинацию наблюдался в группе пациентов с РА без БПВП, более низкие — в группах на монотерапии ТОФА

и МТ, наибольшее снижение ответа наблюдалось у больных РА, получавших комбинированную терапию ТОФА+МТ (31,6%) [21].

иФНО α . Kapetanovic M.C. et al. в своей работе (2006) сравнили группы пациентов с РА, получавших терапию только иФНО α (инфликсимаб (ИНФ) или этанерцепт (ЭТА)), иФНО α и МТ или только МТ, а также группу здоровых людей, вакцинированных полисахаридной пневмококковой вакциной. Вакцинацию у пациентов, получавших ИНФ, проводили непосредственно перед запланированной инфузией. Уровни IgG АТ против пневмококковых капсульных полисахаридов 23F и 6В определяли до вакцинации и через 4–6 недель. СГК IgG АТ после вакцинации значительно возросла во всех группах (иФНО α без МТ, иФНО α +МТ, МТ и здорового контроля). У пациентов, получавших иФНО α без МТ, наблюдался лучший иммунный ответ, чем у пациентов, получавших их сочетание ($p=0,037$ для 23F и $p=0,004$ для 6В) или только МТ ($p<0,001$ для 23F и 6В). Пациенты с РА, получавшие только МТ, имели самые низкие уровни АТ. Пол, возраст, продолжительность и активность заболевания, продолжительность лечения иФНО α не влияли на уровень IgG АТ [22].

Kaine J.L. et al. в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании (2007) оценивали иммуногенность вакцин против пневмококка и гриппа у больных РА, получающих адалимумаб (АДА) и плацебо. Пациенты получали АДА или плацебо в 1-й, 15-й и 29-й дни. На 8-й день вводили 2 вакцины ППВ23 и трехвалентную сплит-вакцину против гриппа. Через 4 недели количество пациентов с ≥ 2 кратным увеличением IgG АТ к пневмококку было одинаковым между группами сравнения (37,4% в группе АДА и 40,4% в группе плацебо). Значительное число пациентов, как в группе плацебо (81,7%), так и в группе АДА (85,9%), достигли защитного уровня антител ($\geq 1,6$ мг/мл к ≥ 3 из 5 анализируемых антигенов) [23].

В исследовании ASPIRE (2007) пациентов с ранним РА вакцинировали ППВ23 через 34 недели после начала лечения. Во всех группах (иФНО α +МТ (инфликсимаб в дозе 3 мг/кг или 6 мг/кг +МТ) и плацебо+МТ) пациенты имели более низкий иммунный ответ, лишь 20–25% пациентов достигли ≥ 2 -кратным увеличением уровней антител на 6 из 12 изучаемых серотипов; 80–85% пациентов ответили как минимум на один серотип через 4 недели. Не было выявлено различий в ответе в группах плацебо+МТ и комбинированной терапии иФНО α +МТ [24].

Gelinck L. et al. (2008) в группах больных РА на фоне терапии иФНО α +МТ и только МТ вводили ППВ23 через 4 недели после предшествующей вакцинации против гриппа. Через 4 недели отмечалось значительное повышение СГК АТ для всех 4 (6В, 9В,

19F, 23F) анализируемых серотипов во всех группах. Однако при дальнейшем сравнении результатов между группами установлено, что прием МТ снижал эффективность иммунного ответа в 4–11 раз, в зависимости от серотипа пневмококка [25].

В исследовании Migita K. et al. (2015) после вакцинации против пневмококковой инфекции через 4–6 недель отметили, что СГК АТ к обоим серотипам 6В и 23F были значительно повышены во всех группах (контрольной группе РА, монотерапии МТ и МТ + голимумаб (ГЛМ)). При этом доля пациентов с ≥ 2 -кратным увеличением IgG АТ для обоих серотипов 6В и 23F в группе ГЛМ + МТ была значительно ниже по сравнению с таковой в группе МТ и контрольной группе. Применение иФНО α голимумаб было определено прогностическим фактором снижения ответов IgG на оба серотипа 6В и 23F [26].

Блокатор рецептора ИЛ-6. В исследовании Mori S. et al. (2013) пациенты с РА получали тоцилозумаб (ТЦЗ) и/или МТ в течение ≥ 12 недель, в контрольной группе больным были назначены буцилламин или салазосульфапиридин. Вакцинацию ППВ23 проводили в день инфузии ТЦЗ. Через 4–6 недель уровни IgG АТ к серотипам пневмококка 6В и 23F во всех 4 группах были значительно повышены ($p < 0,0005$). СГК АТ к серотипу 6В в группе больных на терапии ТЦЗ была выше в сравнении с группой ТЦЗ + МТ ($p = 0,004$). МТ оказывал негативное влияние на эффективность вакцинации, комбинированная терапия ТЦЗ + МТ снижала поствакцинальный иммунитет [27].

После вакцинации СГК индекса опсонизации (ОИ) для серотипов 6В и 23F увеличились во всех 4 группах ($p < 0,0005$). СГК ОИ к серотипам 6В и 23F были выше в группе ТЦЗ, чем в группе МТ ($p = 0,001$), а к серотипу 23F была выше в группе ТЦЗ в сравнении с группой ТЦЗ + МТ ($p = 0,042$). В группе ТЦЗ на оба серотипа пневмококка ≥ 10 -кратным увеличением ОИ ответили больше пациентов по сравнению с группой МТ (34% против 16%, $p = 0,028$). Наблюдалась умеренная корреляция между концентрациями IgG АТ и ОИ для серотипов 6В и 23F ($r = 0,623$, $r = 0,601$, $p < 0,0005$). Выявлена отрицательная связь между применением МТ, антительным ответом и ОИ для серотипа 23F (ОШ 0,54, 95% ДИ [0,29–0,99], $p = 0,046$). Сниженный иммунный ответ и ОИ к обоим серотипам не связан с применением ТЦЗ [27].

В многоцентровом исследовании Bingham C.O. et al. (2015) пациенты с РА получали ТЦЗ + МТ до 20 недель, на 3-й неделе им вводили ППВ23 и столбнячный анатоксин (АС). Через 8 недель доля ответивших ≥ 2 -кратным увеличением IgG АТ на ≥ 6 из 12 изучаемых серотипов или уровнем > 1 мг/л была выше в группе МТ (70,8%), чем в группе ТЦЗ + МТ (60,0%). Сопутствующее лечение ГК не ослабляло иммунный ответ на пневмококковую вакцину [28].

В работе Tsuru T. et al. (2014) пациентам с РА, получающим ТЦЗ не менее 11 месяцев, были введены ППВ23 и сплит-вакцина против гриппа. После вакцинации уровни антител измеряли каждые 4 недели до 12 недель. У всех пациентов с РА уровень IgG АТ повысился ≥ 2 -кратно как минимум на 9 из 12 анализируемых серотипов пневмококка в течение более 12 недель. Сравнение сопутствующего приема ГК, пола, продолжительности заболевания и уровней IgG АТ не показали значимой корреляции [29].

Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании через 6 недель после вакцинации против пневмококка СГК АТ и ОИ к серотипам 6В и 23F повысились во всех группах пациентов с РА (контроль РА, МТ, абатацепт (АБЦ)). В группе АБЦ СГК IgG к серотипу 6В была ниже по сравнению с таковой у больных, получавших только МТ, или в контрольной группе, в то время как показатели ОИ в группах значительно не различались. ≥ 10 -кратное увеличение ОИ к серотипу 6В не было достигнуто только в группе МТ. В группе получавших комбинированную терапию АБЦ + МТ регистрировалось меньшее количество пациентов, имеющих ≥ 2 -кратное увеличение СГК АТ к обоим серотипам, однако, учитывая отсутствие различий в показателях ОИ в группах, можно рассчитывать, что IgG АТ, вырабатываемые в ответ на вакцинацию, аналогично функциональны [30].

В исследовании Alten R. et al. (2016) был проведен анализ поствакцинального ответа у больных РА, получавших комбинированную терапию АБЦ + МТ (исследование ACQUIRE (ППВ23 + грипп) и ATTUNE (ППВ23)). 73,9% пациентов исходно без защитного уровня антител к пневмококку достигли ≥ 2 кратного увеличения титров АТ к ≥ 3 из 5 анализируемых антигенов через 28 дней после вакцинации. Применение МТ независимо от дозы и сопутствующее применение ГК не были значимыми факторами для формирования поствакцинального иммунитета. Более молодой возраст (< 55 лет) способствовал достижению лучшего иммунного ответа на пневмококковую вакцину как в подгруппе пациентов с наличием исходного уровня IgG АТ к пневмококку (ОШ 2,7, 95% ДИ [0,8–8,6]), так и в подгруппе без защитного уровня АТ (ОШ 3,3, 95% ДИ [0,8–14,2]) [31].

Анти-В-клеточный препарат. В своем исследовании Bingham C.O. 3rd et al. (2010) вводили вакцину ППВ23 и столбнячный анатоксин (АС) пациентам с РА, получавшим ритуксимаб (РТМ) + МТ в течение 36 недель и находящимся на монотерапии МТ в течение 12 недель. Поствакцинальные IgG АТ через 4 недели были ниже у пациентов, по-

лучавших комбинированную терапию РТМ+МТ, чем в группе МТ [32].

В другом исследовании пациенты с РА были вакцинированы ППВ23 и против гриппа через 6 месяцев после начала лечения РТМ+МТ, контрольную группу составили больные на терапии МТ, ранее не получавшие РТМ. Увеличение уровня IgG АТ к пневмококку на 21-й день после вакцинации наблюдалось у 80% в группе РТМ+МТ ($p=0,05$) и 70% в контрольной группе ($p=0,037$). РТМ ухудшал гуморальный ответ на ППВ23 [33].

ГИБП. Broyde A. et al. (2016) провели анализ долгосрочной эффективности применения ППВ23 у пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (из них с РА 48,5% ($n=63$)), длительно получающих ГИБП: иФНО- α — 73,9% или ИЛ-6 тоцилозумаб (ТЦЗ) — 13,1%, МТ без ГИБП — 13%. Время с момента вакцинации составило 0–5 лет у 75% пациентов, 5–10 лет — у 21% пациентов и более 10 лет — у 4%. Уровень пневмококковых IgG АТ у вакцинированных был значительно выше по сравнению с невакцинированными (214 мг/л против 96 мг/л соответственно, $p=0,001$); 29,1% невакцинированных не имели защитный уровень антител >35 мг/л по сравнению с 10,2% вакцинированных ($p=0,005$). Наблюдалась незначительная тенденция к снижению уровня IgG АТ среди пациентов, вакцинированных >5 лет, тогда как у пациентов, вакцинированных >10 лет, не выявлено значительного снижения концентрации антител. Не обнаружено никакой связи между долгосрочной эффективностью вакцин и возрастом пациентов или применением иФНО- α , ТЦЗ или низких доз ГК. Напротив, применение МТ было связано с более низким уровнем IgG АТ (187 мг/л против 289 мг/л без МТ, $p=0,037$); 13% пациентов, получавших МТ, не имели защитный уровень антител, против 7% без МТ. Женский пол достоверно коррелировал с более высоким уровнем IgG АТ $p=0,024$ [18].

В российском исследовании пациентов с РА разделили на 2 группы: больные РА (МТ 17,1 мг/нед., лефлуномид (ЛЕФ) 20 мг в сутки, иФНО α +МТ) и контрольную группу без системных воспалительных ревматических заболеваний, имеющих в ближайшем анамнезе ≥ 2 случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). ППВ23 вводили на фоне продолжения приема МТ или ЛЕФ, за 3–4 недели до введения иФНО- α . В целом, у больных РА медиана СГК АТ к пневмококку повысилась в 3 раза через 1 месяц ($p<0,001$) и оставалась на прежнем уровне спустя 12 месяцев ($p<0,001$); в группе контроля прослеживалась аналогичная закономерность. В течение 12 месяцев ≥ 2 -кратное повышение IgG АТ сохранялась в группе МТ у 61%, в группе ЛЕФ — у 65% и на комбинированной терапии иФНО α +МТ — у 70% пациентов. В группе МТ

с низкой активностью заболевания уровень СГК IgG АТ был ниже, чем у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания ($p<0,05$). Через 12 месяцев после вакцинации 38,9% пациентов с РА не ответили ≥ 2 -кратным увеличением антител, среди них преобладали пациенты старше 50 лет, получающие МТ с исходно низким уровнем IgG АТ. Иммунный ответ не зависел от приема ГК (дозировки и продолжительности), степени активности РА в течение 12 месяцев наблюдения [34].

Буханова Д.В. и др. (2018) продолжили проспективное наблюдение за больными с РА. Через 5 лет уровень IgG АТ был повышен в 2,4 раза ($p<0,05$), >2 -кратное увеличение IgG АТ выявлялось у 13 (68,3%) больных, медиана составила 2,4. У пациентов, принимающих МТ, уровень ответа был ниже, чем у больных, получающих ЛЕФ или комбинацию иФНО- α +МТ в течение 3–5 лет наблюдения. Следовательно, иммунный ответ сохранялся у 73% в течение 4–5 лет наблюдения [35].

В представленных исследованиях ритуксимаб и в меньшей степени МТ были предикторами снижения гуморального ответа у больных РА. Комбинированная терапия ГИБП+МТ (иФНО- α +МТ, тофацитиниб+МТ, тоцилозумаб+МТ, абатацепт+МТ, ритуксимаб+МТ) уменьшала иммунный ответ.

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности ППВ23 у больных РА, находящихся на монотерапии различными ГИБП (иФНО α , ингибиторами рецептора ИЛ6, блокаторами костимуляции Т-лимфоцитов), тсБПВП, а также ГК в средних и низких дозах. МТ и комбинированная терапия ГИБП+МТ, тсБПВП+МТ у больных РА снижала пневмококковый ответ. Лечение ритуксимабом ухудшало функцию В-клеток в отношении гуморального ответа, следовательно, необходимо рекомендовать проведение вакцинации против возбудителя пневмококковой инфекции до начала введения данного препарата.

IgG АТ, вырабатываемые в ответ на введение ППВ23, обладали функциональной активностью даже у тех пациентов с РА, у которых антитела не определялись в достаточных защитных значениях (на терапии ГИБП) или были снижены (у пациентов, получающих МТ).

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Potera J, Kambhatla S, Gauto-Mariotti E, Manadan A. Incidence, mortality, and national costs of hospital admissions for potentially preventable infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021 Dec;40(12):4845-4851. doi: 10.1007/s10067-021-05836-y
2. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):905-910. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212825
3. Subesinghe S, Rutherford AI, Byng-Maddick R, Leanne Hyrich K, Benjamin Galloway J. Recurrent serious infections in patients with rheumatoid arthritis—results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 57(4):651–655. doi.org/10.1093/rheumatology/kex469
4. Wakabayashi A, Ishiguro T, Takaku Y, Miyahara Y, Kagi-yama N, Takayanagi N. Clinical characteristics and prognostic factors of pneumonia in patients with and without rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018 Aug 3;13(8):e0201799. doi: 10.1371/journal.pone.0201799
5. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 May-Jun;38(3):387-397. doi: 10.5563/clinexprheumatol/3uj1ng
6. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 2013;52:53–61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305
7. Cecconi M, Ranza R, Titton DC, Moraes JCB, Bertolo M, Bianchi W, Brenol C, Carvalho HM, de Castro GRW, Costa IP, Cunha MFL, Duarte A, Fernandes V, Freire M, Louzada-Junior P, Macieira JC, Miranda JRS, Pereira IA, Pinheiro GRC, Stadler B, Toledo RA, Valim V, Descalzo MA, Pinto RMC, Laurindo I. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients with Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Biologic Drugs—Data from the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(2):73–78. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000935
8. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, Chen AS, Sawyerr G, Shapiro AB, Pope JE, Schulze-Koops H. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov;81(11):1491-1503. doi: 10.1136/ard-2022-222405
9. Niederman MS, Folaranmi T, Buchwald UK, Musey L, Cripps AW, Johnson K D. Efficacy and effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: a review of available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Mar;20(3):243-256. doi: 10.1080/14760584.2021.1880328
10. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации / С.Н. Авдеев [и др.] // Профилактическая медицина. — 2023. — № 26 (9-2). — С. 3–23.
11. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — Изд. 2-е, дополненное. — М.: Группа МДВ, 2018. — 304 с.
12. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации / О.М. Драпкина [и др.]. — Мю: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020. — 248 с.
13. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O. ;Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.2020.79(1):39-52
14. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, Johnson SR, Imundo LF, Winthrop KL, Arasaratnam RJ, Baden LR, Berard R, Bridges SL Jr, Cheah JTL, Curtis JR, Ferguson PJ, Hakkarinen I, Onel KB, Schultz G, Sivaraman V, Smith BJ, Sparks JA, Vogel TP, Williams EA, Calabrese C, Cunha JS, Fontanarosa J, Gillispie-Taylor MC, Gkrouzman E, Iyer P, Lakin KS, Legge A, Lo MS, Lockwood MM, Sadun RE, Singh N, Sullivan N, Tam H, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatoid and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Jan 4. doi: 10.1002/acr.25045
15. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (утв. Министерством здравоохранения РФ 18.10.2021).
16. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, Kumararatne D, Harville TO, Hesterberg P, Koleilat M, McGhee S, Perez EE, Raasch J, Scherzer R, Schroeder H, Seroogy C, Huissoon A, Sorensen RU, Katial R. 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 Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3 Suppl):S1-24. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.002
17. Park MA, Jenkins SM, Smith CY, Pyle RC, Sacco KA, Ryu E, Hagan JB, Joshi AY, Snyder MR, Abraham RS. Pneumococcal serotype-specific cut-offs based on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccination in healthy adults. *Vaccine*. 2021. 39:2850-2856
18. Broyde A, Arad U, Madar-Balakirski N, Paran D, Kaufman I, Levartovsky D, Wigler I, Caspi D, Elkayam O. Long-term efficacy of an antipneumococcal polysaccharide vaccine among patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):267-72. doi: 10.3899/jrheum.150397
19. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, Rynne M, Kelly C. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1289-91. doi: 10.1136/ard.2010.144451
20. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martinez FJ, Scanlon PD, Woodruff PG, Washko GR, Connett JE, Anthonisen NR, Bailey WC. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:499–505. doi: 10.1164/rccm.200903-0488OC
21. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, Gomez-Reino J, Soma K, Mebus C, Wilkinson B, Hodge J, Fan H, Wang T, Bingham CO 3rd. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):687-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191
22. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006 Jan;45(1):106-11. doi: 10.1093/rheumatology/kei193
23. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):272-9
24. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol*. 2007;34:952–7
25. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT, Kroon FP. Synergistic immu-

nosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2008 Jun 25;26(27-28):3528-33. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.04.028

26. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Matsumura R, Suematsu E, Miyamura T, Mori S, Fukui T, Izumi Y, Iwanaga N, Jiuchi Y, Kozuru H, Tsutani H, Saisyo K, Yamanaka T, Ohshima S, Mori N, Matsumori A, Kitagawa K, Takahi K, Ozawa T, Hamada N, Nakajima K, Nagai H, Tamura N, Suenaga Y, Kawabata M, Matsui T, Furukawa H, Kawakami K, Oishi K. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine*. 2015 Dec;94(52):e2184. doi: 10.1097/MD.0000000000002184

27. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1362-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658

28. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleiman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):818-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427

29. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzuki M, Amamoto T, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):511-6. doi: 10.3109/14397595.2013.843743

30. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Kozuru H, Jiuchi Y, Matsumura R, Suematsu E, Miyamura T, Mori S, Fukui T, Izumi Y, Iwanaga N, Tsutani H, Saisyo K, Yamanaka T, Ohshima S, Mori N, Matsumori A, Takahi K, Yoshizawa S, Kawabe Y, Suenaga Y, Ozawa T, Hamada N, Komiya Y, Matsui T, Furukawa H, Oishi K. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015 Dec 10;17:357. doi: 10.1186/s13075-015-0863-3

31. Alten R, Bingham CO 3rd, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D, Genovese MC. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 May 26;17:231. doi: 10.1186/s12891-016-1082-z

32. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, Trzaskoma B, Martin F, Agarwal S, Kellman A. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):64-74. doi: 10.1002/art.25034

33. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Hwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R111. doi: 10.1186/ar3047

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

35. Буханова, Д.В. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения / Д.В. Буханова [и др.] // Современная ревматология. — 2018. — № 12(4). — С. 85–88.

References

1. Potera J, Kambhatla S, Gauto-Mariotti E, Manadan A. Incidence, mortality, and national costs of hospital admissions for potentially preventable infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021 Dec;40(12):4845-4851. doi: 10.1007/s10067-021-05836-y

2. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):905-910. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212825

3. Subesinghe S, Rutherford AI, Byng-Maddick R, Leanne Hyrich K, Benjamin Galloway J. Recurrent serious infections in patients with rheumatoid arthritis—results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 57(4):651–655. doi.org/10.1093/rheumatology/kex469

4. Wakabayashi A, Ishiguro T, Takaku Y, Miyahara Y, Kagiya N, Takayanagi N. Clinical characteristics and prognostic factors of pneumonia in patients with and without rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018 Aug 3;13(8):e0201799. doi: 10.1371/journal.pone.0201799

5. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 May-Jun;38(3):387-397. doi: 10.55563/clinexprheumatol/3uj1ng

6. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 2013;52:53–61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305

7. Cecconi M, Ranza R, Titton DC, Moraes JCB, Bertolo M, Bianchi W, Brenol C, Carvalho HM, de Castro GRW, Costa IP, Cunha MFL, Duarte A, Fernandes V, Freire M, Louzada-Junior P, Macieira JC, Miranda JRS, Pereira IA, Pinheiro GRC, Stadler B, Toledo RA, Valim V, Descalzo MA, Pinto RMC, Laurindo I. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Biologic Drugs—Data From the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(2):73–78. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000935

8. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, Chen AS, Sawyerr G, Shapiro AB, Pope JE, Schulze-Koops H. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov;81(11):1491-1503. doi: 10.1136/ard-2022-222405

9. Niederman MS, Folaranmi T, Buchwald UK, Musey L, Cripps AW, Johnson K D. Efficacy and effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: a review of available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Mar;20(3):243-256. doi: 10.1080/14760584.2021.1880328

10. Avdeev SN, Alyeva SN, Baranov AA, Bikmieva AV, Briko NI, Bulgakova VA, Vishneva EA, Gorelov AV, Demko IV, Dobrynina EA, Drapkina OM, Zhdanov KV, Zhestkov AV, Zajcev AA, Ignatova GL, Kozlov RS, Korshunov VA, Kostinov MP, Kulichenko TV, Lobzin JuV, Mazankova LN, Namazova-Baranova LS, Polibin RV, Rtishhev AJu, Selimzjanova LR, Sidorenko SV, Tatochenko VK, Tkacheva ON, Fedoseenko MV, Fel'dbljum IV, Harit SM, Chulanov VP, Shubin IV. Federal Clinical Guidelines on Vaccination of pneumococcal infection in children and adults. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(9-2):3-23. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed2023260923

11. Guidelines for Clinical Immunology in Respiratory Medicine. Ed. Kostinova MP, Chuchalina A G. 2nd edition, supplemented. M.: MDF Group, 2018.-304 p.

12. Immunization of adults. Methodological recommendations. Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, and others of the Federal State Budgetary Institution "NMHC TPM" of the Ministry of Health of Russia:2020. — 248 p. ISBN: 978-5-6043991-3-2 <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43138571>
13. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.2020.79(1):39-52
14. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, Johnson SR, Imundo LF, Winthrop KL, Arasaratnam RJ, Baden LR, Berard R, Bridges SL Jr, Cheah JTL, Curtis JR, Ferguson PJ, Hakkarinen I, Onel KB, Schultz G, Sivaraman V, Smith BJ, Sparks JA, Vogel TP, Williams EA, Calabrese C, Cunha JS, Fontanarosa J, Gillispie-Taylor MC, Gkrouzman E, Iyer P, Lakin KS, Legge A, Lo MS, Lockwood MM, Sadun RE, Singh N, Sullivan N, Tam H, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023 Jan 4. doi: 10.1002/acr.25045
15. Clinical recommendations "Rheumatoid arthritis" (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (18.10.2021). ID: KP250.
16. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, Kumararatne D, Harville TO, Hesterberg P, Koleilat M, McGhee S, Perez EE, Raasch J, Scherzer R, Schroeder H, Seroogy C, Huissoon A, Sorensen RU, Katial R. 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 Allergy Clin Immunol.* 2012 Sep;130(3 Suppl):S1-24. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.002
17. Park MA, Jenkins SM, Smith CY, Pyle RC, Sacco KA, Ryu E, Hagan JB, Joshi AY, Snyder MR, Abraham RS. Pneumococcal serotype-specific cut-offs based on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccination in healthy adults. *Vaccine.* 2021. 39:2850-2856
18. Broyde A, Arad U, Madar-Balakirski N, Paran D, Kaufman I, Levartovsky D, Wigler I, Caspi D, Elkayam O. Long-term efficacy of an antipneumococcal polysaccharide vaccine among patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2016 Feb;43(2):267-72. doi: 10.3899/jrheum.150397
19. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, Rynne M, Kelly C. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul;70(7):1289-91. doi: 10.1136/ard.2010.144451
20. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martinez FJ, Scanlon PD, Woodruff PG, Washko GR, Connett JE, Anthonisen NR, Bailey WC. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:499–505. doi: 10.1164/rccm.200903-0488OC
21. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, Gomez-Reino J, Soma K, Mebus C, Wilkinson B, Hodge J, Fan H, Wang T, Bingham CO 3rd. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):687-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191
22. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006 Jan;45(1):106-11. doi: 10.1093/rheumatology/kei193
23. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):272-9
24. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol.* 2007;34:952–7
25. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT, Kroon FP. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine.* 2008 Jun 25;26(27-28):3528-33. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.04.028
26. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Matsumura R, Suematsu E, Miyamura T, Mori S, Fukui T, Izumi Y, Iwanaga N, Jiuchi Y, Kozuru H, Tsutani H, Saisyo K, Yamanaka T, Ohshima S, Mori N, Matsumori A, Kitagawa K, Takahi K, Ozawa T, Hamada N, Nakajima K, Nagai H, Tamura N, Suenaga Y, Kawabata M, Matsui T, Furukawa H, Kawakami K, Oishi K. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine.* 2015 Dec;94(52):e2184. doi: 10.1097/MD.0000000000002184
27. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1362-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658
28. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleerman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):818-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427
29. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzuki M, Amamoto T, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2014 May;24(3):511-6. doi: 10.3109/14397595.2013.843743
30. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Kozuru H, Jiuchi Y, Matsumura R, Suematsu E, Miyamura T, Mori S, Fukui T, Izumi Y, Iwanaga N, Tsutani H, Saisyo K, Yamanaka T, Ohshima S, Mori N, Matsumori A, Takahi K, Yoshizawa S, Kawabe Y, Suenaga Y, Ozawa T, Hamada N, Komiya Y, Matsui T, Furukawa H, Oishi K. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2015 Dec 10;17:357. doi: 10.1186/s13075-015-0863-3
31. Alten R, Bingham CO 3rd, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D, Genovese MC. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 May 26;17:231. doi: 10.1186/s12891-016-1082-z
32. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, Trzaskoma B, Martin F, Agarwal S, Kellman A. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):64-74. doi: 10.1002/art.25034
33. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R111. doi: 10.1186/ar3047

34. Naumtseva MS, Belov BS, Tarasova GM, Karateev DE, Luchikhina EL, Aleksandrova E.N., Novikov A.A. The Use of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2015;14(4):67-73. (In Russ.) doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-4-67-73

35. Bukhanova DV, Sergeeva MS, Belov BS, Tarasova GM, Cherkasova MV, Muraviev YA, Lukina GV, Demidova NV. Immunogenicity and efficiency of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow up study. Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):85-88. (In Russ.). doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-85-88.

Авторский коллектив:

Батожаргалова Баирма Цыгендамбаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-915-319-07-22, e-mail: bairma74@mail.ru

Сагатбаева Нургуль Аббаевна — заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, к.м.н.; тел.: +7(701)500-04-25, e-mail: sagatbaeva.n@kaznmu.kz

Абдуллаева Гульбан Махаметжановна — доцент кафедры пропедевтики детских болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, к.м.н.; тел.: +7(701)411-79-41, e-mail: abdullaeva.g@kaznmu.kz

Батырханов Шайхслам Килибаевич — профессор кафедры пропедевтики детских болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, д.м.н.; e-mail: batyrhanov.sh@kaznmu.kz

Соловьева Ирина Леонидовна — заведующий кафедрой педиатрии Ульяновского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-951-096-73-23, e-mail: irsol126@mail.ru

Костинов Михаил Петрович — заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-963-782-35-23, e-mail: monolit.96@mail.ru

Шмитько Анна Дмитриевна — старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-926-374-45-25, e-mail: violadellanna@gmail.com