

# Противовоспалительные препараты и иммуногенность вакцин у пациентов с ревматическими заболеваниями

Б.С. Белов<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Н.В. Муравьева, <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>, muravjeva@mail.ru

М.М. Баранова, <https://orcid.org/0000-0002-5264-337X>, baranovamarina103@gmail.com

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

## Резюме

Проблема коморбидных инфекций в ревматологии представляется весьма актуальной в связи с активным внедрением в клиническую практику инновационных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), т. н. таргетных БПВП (тБПВП), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний. По мере накопления мирового клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация применения указанных препаратов с нарастающим риском развития коморбидных инфекций различной природы и локализации. Реальным выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. В то же время ряд антиревматических препаратов может оказывать определенное негативное влияние на иммуногенность некоторых вакцин, что может повлечь за собой снижение профилактической эффективности последних. В настоящем обзоре представлены новые данные о влиянии различных антиревматических препаратов на иммуногенность вакцин против гриппа, пневмококковой и герпес- вирусной инфекций, вирусного гепатита В, желтой лихорадки и COVID-19, применяемых у ревматологических больных. Показано, что анти-В-клеточный препарат ритуксимаб оказывает значимое негативное влияние на иммуногенность вакцин, которое нарастает при сокращении сроков между иммунизацией и применением препарата. Метотрексат также отрицательно влияет на иммуногенность большинства вакцин, но в меньшей степени. Абатацепт, вероятно, снижает иммуногенность вакцин, хотя исследования выполнялись при отсутствии адекватных контрольных групп. Ингибиторы фактора некроза опухоли-α и тБПВП (ингибиторы янус-киназ) снижают абсолютные значения концентраций антител для многих вакцин, но, по-видимому, не оказывают значимого влияния на частоту пациентов, достигших серопротекции. Ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-12/ИЛ-23 и ИЛ-17 практически не влияют на иммуногенность вакцин. Накапливаемые данные о влиянии вышеуказанных препаратов на иммуногенность вакцины против SARS-CoV-2, вероятно, схожи с таковыми, полученными в исследованиях по вакцинопрофилактике других инфекций у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Необходимы дальнейшие клинические исследования с целью оценки влияния иммуносупрессивной терапии на вакцинальный ответ и отработки методик для его оптимизации.

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, коморбидные инфекции, вакцинация, COVID-19, клинические рекомендации

**Для цитирования:** Белов Б.С., Муравьева Н.В., Баранова М.М. Противовоспалительные препараты и иммуногенность вакцин у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2021;(19):177–187. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-177-187>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Anti-inflammatory drugs and immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases

Boris S. Belov<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Natalia V. Muravyeva, <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>, muravjeva@mail.ru

Marina M. Baranova, <https://orcid.org/0000-0002-5264-337X>, baranovamarina103@gmail.com

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

## Abstract

The problem of comorbid infections in rheumatology seems to be very relevant in connection with the active introduction into clinical practice of innovative disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), the so-called targeted DMARDs (tDMARDs), as well as genetically engineered biological drugs (biologics), the action of which is directed at specific links in the pathogenesis of immuno-inflammatory rheumatic diseases. With the accumulation of global clinical experience, the association of the use of these drugs with an increasing risk of developing comorbid infections of various nature and localization has become clearly traced. The real way out of this situation seems to be the creation, improvement and introduction into clinical practice of various vaccines. At the same time, a number of anti-rheumatic drugs may have a certain negative effect on the immunogenicity of some vaccines, which may lead to a decrease in the preventive effectiveness of the latter. This review presents the latest data on the effect of

various anti-rheumatic drugs on the immunogenicity of vaccines against influenza, pneumococcal and herpes virus infections, viral hepatitis B, yellow fever and COVID-19 used in rheumatological patients. It has been shown that the anti-B-cell drug rituximab has a significant negative effect on the immunogenicity of vaccines, which increases with a shortening of the time between immunization and the use of the drug. Methotrexate also negatively affects the immunogenicity of most vaccines, but to a lesser extent. Abatacept probably reduces the immunogenicity of vaccines, although studies were performed in the absence of adequate control groups. Tumor necrosis factor inhibitors- $\alpha$  and tDMARDs (janus kinase inhibitors) reduce the absolute values of antibody concentrations for many vaccines, but apparently do not have a significant effect on the frequency of patients who have achieved seroprotection. Inhibitors of interleukin (IL) -6, IL-12 / IL-23 and IL-17 practically do not affect the immunogenicity of vaccines. The accumulated data on the effect of the above drugs on the immunogenicity of the vaccine against SARS-CoV-2, apparently, are similar to those obtained in studies on vaccination against other infections in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases. Further clinical studies are needed to assess the effect of immunosuppressive therapy on the vaccine response and to develop methods for its optimization.

**Keywords:** immuno-inflammatory rheumatic diseases, comorbid infections, vaccination, COVID-19, clinical recommendations

**For citation:** Belov B.S., Muravyeva N.V., Baranova M.M. Anti-inflammatory drugs and immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(19):177–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-177-187>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В наступившем XIX в. инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. По данным ВОЗ, 25% всех летальных исходов в мире обусловлены инфекционными и паразитарными болезнями. С учетом роли инфекций в неинфекционной клинике этот показатель достигает 35%. В процессе эволюции инфекционной патологии открываются новые аспекты данной проблемы, требующие изменения подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Изложенное практически полностью относится к ревматологии, где в последнее время увеличилась значимость коморбидных инфекций (КИ), особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Данная проблема представляется весьма актуальной в связи с активным внедрением в клиническую практику инновационных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), т. н. таргетных БПВП (тБПВП), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза ИВРЗ. По мере накопления мирового клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация применения указанных препаратов с нарастающим риском развития КИ различной природы и локализации. В частности, проведенный итальянскими авторами анализ крупной административной базы данных, включавшей 5 596 больных воспалительными заболеваниями суставов и псориазом (ПсО), показал значимую ( $p = 0,0047$ ) взаимосвязь нарастания частоты серьезных инфекций (т. е. требовавших госпитализации) и применения ГИБП [1].

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других областях медицины, невозможно. Реальным выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. В то же время ряд антиревматических препаратов может оказывать определенное негативное вли-

яние на иммуногенность некоторых вакцин, что может повлечь за собой снижение профилактической эффективности последних.

Хорошо известно, что иммуногенность вакцины обычно определяется в качестве суррогата ее клинической эффективности. Однако интерпретация и сопоставление результатов исследований иммуногенности вакцин осложняются несколькими факторами. Во-первых, арсенал терапии БПВП/ГИБП быстро пополняется за счет как новых классов лекарств, так и отдельных препаратов, у которых могут быть небольшие, но важные различия (например, различия в мишениях для ингибиторов янускиназ (и-JAK)). Во-вторых, происходит нарастание числа новых (против SARS-CoV-2) и модернизация уже имеющихся вакцин, в частности против гриппа и пневмококковой инфекции. В-третьих, изучаемые параметры (определение понятия «поствакцинальный ответ», время и способ измерения данного ответа), а также дизайн исследования (контрольные группы, сопутствующая терапия метотрексатом (МТ) или низкими дозами глюкокортикоидов (ГК)) не всегда сопоставимы (нередко – противоречивы) в разных исследованиях, что затрудняет анализ истинного влияния препарата на иммуногенность или эффективность вакцины.

В настоящем обзоре будут рассмотрены последние данные о влиянии различных антиревматических препаратов на иммуногенность вакцин, применяемых у ревматологических больных, а также обобщены основные положения рекомендаций по вакцинации указанной категории пациентов.

## ГРИПП

В настоящее время накоплен большой опыт применения вакцин против гриппа у больных с различными ИВРЗ, в т. ч. получающих терапию БПВП и ГИБП. Так, иммунизация 3-валентной вакциной против сезонного гриппа у больных с ИВРЗ привела к снижению частоты данной инфекции и ее бактериальных осложнений, госпитализации и летальных исходов [2, 3]. Сообщение шведских

авторов посвящено влиянию различных схем лечения на иммунный ответ после применения вакцины против пандемического гриппа у 291 больного ревматоидным артритом (РА) и спондилартиритами (СпА). В зависимости от проводимой терапии показатели позитивного постиммунизационного ответа были следующими: РА + МТ – 42%; РА + ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) – 53%; РА + иФНО- $\alpha$  + МТ – 43%; РА + абатацепт (АБЦ) – 20%; РА + ритуксимаб (РТМ) – 10%; РА + тоцилизумаб (ТЦЗ) – 50%; СпА + иФНО- $\alpha$  – 76%; СпА + иФНО- $\alpha$  + МТ – 47%; СпА + нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 59%. У больных, получавших РТМ, наблюдали значимо более низкий ( $p < 0,001$ ) иммунный ответ по сравнению с другими исследуемыми группами. Возраст старше 60 лет был значимым прогностическим фактором сниженного постиммунизационного ответа ( $p < 0,001$ ). Протективные уровни антител поддерживались в среднем в течение 22 мес. после вакцинации, кроме пациентов, получавших РТМ [4].

В таблице представлены сводные данные о влиянии различных антиревматических препаратов на иммуногенность основных вакцин, применяемых при ИВРЗ.

Как видно из таблицы, РТМ и МТ снижают иммуногенность вакцины против гриппа. Однако показатели поствакцинального ответа могут быть улучшены путем оптимального выбора времени введения препарата и вакцины. Так, введение гриппозной вакцины через 6–10 мес. после инфузии РТМ дало лучшие результаты в отношении достижения уровня серопротекции по сравнению с 4–8-недельным интервалом [12]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), включавшем 316 пациентов с РА, изучали влияние 2-недельной паузы в приеме МТ на иммуногенность гриппозной вакцины по сравнению с непрерывным приемом препарата. Среди больных, прерывавших лечение

МТ, выявлены более высокие показатели удовлетворительного ответа на вакцину (75,5 и 54,5% соответственно,  $p < 0,001$ ). Однако при исходной терапии более низкими дозами МТ (<7,5 мг/нед) прерывание лечения не привело к значимому улучшению поствакцинального ответа [42]. Апостериорный анализ показал, что МТ снижает ответ на вакцину только у пациентов с высокими уровнями фактора активации В-клеток (BAFF). Данное обстоятельство ставит вопрос о целесообразности распространения полученных данных на всех пациентов или только на подгруппу с повышенным BAFF, который, как правило, в исследованиях не оценивается [43]. Кроме того, комитет экспертов EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology) не считает нужным прерывать лечение этим препаратом при указанной вакцинации [44].

АБЦ, вероятно, снижает иммуногенность противогриппозной вакцины, хотя данные малочисленны. В работах швейцарских и бразильских исследователей, посвященных изучению вакцины против пандемического гриппа A/H1N1 2009 при ИВРЗ показано, что у больных, применявшим АБЦ, имел место значимо меньший уровень сероконверсии по сравнению с контролем ( $p = 0,045$  и  $p = 0,001$  соответственно [13, 45]. С другой стороны, в исследовании R. Alten et al. 2016 г. применение вакцины против сезонного гриппа у больных РА, получавших АБЦ, позволило достигнуть протективных уровней антител в 81,2% случаев [15], что значимо не отличалось от показателей в популяции (89–97%) для каждого штамма вируса гриппа.

Несмотря на то что титры антител после вакцинации снижались при лечении иФНО- $\alpha$  и и-JAK, доля больных, достигших серопротекции, была аналогична таковой среди лиц, не получавших эти препараты. Ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-12/ИЛ-23 и ИЛ-17, по-видимому, не влияют на вакцину против гриппа.

● **Таблица.** Влияние базисных противовоспалительных препаратов / генно-инженерных биологических препаратов на иммуногенность вакцин

● **Table.** Effect of disease modifying anti-rheumatic drugs/biological disease modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity

Препараты	Грипп	Пневмококковая инфекция	Опоясывающий герпес	Гепатит В	Вирус папилломы человека	SARS-CoV-2 (мРНК)
МТ	↓ [5, 6]	↓ [22]	OK (ZVL) [28]		OK [32–34]	↓ [35, 36–38]
иФНО- $\alpha$	OK [5, 7, 8]	OK [5]	OK (ZVL) [29]	↓ [30, 31]	OK [32, 33]	OK [36, 37, 39]
РТМ	↓↓ [5–14]	↓↓ [5, 8, 23–25]				↓↓ [35, 36, 40, 41]
АБЦ	↓ [13, 15]	↓ [23, 24]				↓ [36]
и-JAK	OK [16]	↓ [16]				↓ [35, 36]
Ингибитор ИЛ-6R	OK [17]	OK [17]				OK [38]
Ингибитор ИЛ-12/ИЛ-23	OK [18]	OK [26]		↓ [31]		OK [35]
Ингибитор ИЛ-17	OK [19–21]	OK [27]				OK [36]

Примечания: OK – отсутствие значимого воздействия на иммуногенность вакцины (может включать снижение абсолютных титров после вакцинации, если уровни защитных титров не изменились); ↓ – снижение иммуногенности вакцины; ↓↓ – значительное снижение иммуногенности вакцины. Для OK, ↓ и ↓↓, если контрольная группа недоступна, данные сравниваются с ожидаемыми ответами на вакцину в общей популяции. Пустые ячейки указывают на отсутствие данных.  
ИЛ – интерлейкин; п/к – подкожно; ZVL – живая вакцина против опоясывающего лишая.

V. Furer et al. в 2020 г. оценивали иммуногенность трехвалентной гриппозной вакцины у 32 больных псориатическим артритом (ПсА), получавших лечение секукинумабом, и у 17 лиц здорового контроля. Через 4–6 нед. уровни серопroteкций были высокими и одинаковыми среди пациентов и контрольной группы (для антигена H1N1 – 81 и 93% соответственно, H3N2 – 90 и 100% соответственно, B – 100% в обеих группах) [20].

В открытое проспективное сравнительное исследование, проведенное на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, были включены 93 пациента с различными РЗ (РА, анкилозирующий спондилит (АС), системная склеродермия (ССД)). Из них 54 больных получали МТ, 12 – ИФНО- $\alpha$  + МТ, 2 – АБЦ. Доля ответов на вакцину составляла 70% в группе пациентов с РЗ и 75% – в контрольной группе (40 здоровых лиц). Обращает на себя внимание тот факт, что достоверных различий в уровне постvakцинального ответа ни на одном из этапов контроля (1, 3 и 6 мес. после вакцинации) не обнаружено [46].

Применение ГК в низких дозах совместно с БПВП/ГИБП не ведет к значимому снижению постиммунизационного ответа на гриппозную вакцину. Показано отсутствие негативного влияния комбинации «инфликсимаб + ГК» (5–10 мг/сут) на постvakцинальный ответ у больных воспалительными заболеваниями суставов [47]. В ходе многовариантного регрессионного анализа не выявлено значимого ухудшения ответа на гриппозную вакцину у больных РА, применявших ГК (в среднем 8 мг/сут) вместе с инфликсимабом и этанерцептом [48].

В настоящее время высокодозные гриппозные вакцины разрешены к применению только у лиц старше 65 лет [49]. Однако представляет несомненный интерес использование таких вакцин при ИВРЗ, тем более что первые результаты свидетельствуют об их высокой эффективности. В частности, рандомизированное исследование, включавшее 279 пациентов с РА, находившихся на различной терапии, показало, что в группе получавшей вакцину против гриппа в высоких дозах имела место более высокая вероятность сероконверсии (относительный риск (ОР): 2,99, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,46–6,11). Данный эффект был аналогичным у пациентов, принимавших как синтетические БПВП (сБПВП), так и ГИБП [50].

## ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Для защиты от данной инфекции обычно применяют две пневмококковые вакцины: 13-валентную конъюгированную (ПКВ-13) и 23-валентную полисахаридную (ППВ-23). ПКВ-13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, конъюгированные с дифтерийным белком и рассматривается как более иммуногенная по сравнению с ППВ-23. Иммуногенность обеих вакцин обычно определяется по постиммунизационным титрам антител против серотипов, имеющихся в каждой вакцине. Однако показатель титра, произвольно выбранный в качестве «защитного», может быть различным, поскольку уровень серопroteкций для большинства

пневмококковых заболеваний точно не установлен [22]. Поэтому в настоящее время в большинстве исследований иммунный ответ на вакцину расценивается как достаточный, если уровни пневмококковых антител после иммунизации как минимум в два раза превышают исходные.

По данным метаанализа, у пациентов ИВРЗ, получавших различные иммуносупрессивные препараты (МТ, ИФНО- $\alpha$ , РТМ), иммунные ответы на ПКВ-13 и ППВ-23 были снижены по сравнению с контролем. При этом снижение постvakцинального ответа на ПКВ-13 было выражено в большей степени. Среди пациентов, получавших РТМ, ОР отсутствия сероконверсии (неспособности достигнуть двукратного увеличения концентрации антител после вакцинации) варьировал от 4,91 (95% ДИ: 2,32–10,40) до 13,06 (95% ДИ: 2,39–71,34) в зависимости от серотипа пневмококка. Несколько меньшим было влияние на иммунный ответ МТ, для которого указанные показатели ОР колебались от 2,0 (95% ДИ 1,06–3,77) до 5,41 (95% ДИ 2,09–13,98) в зависимости от пневмоккового серотипа. ИФНО- $\alpha$  действовали на постvakцинальный ответ в наименьшей степени, при этом максимальное значение ОР составляло 0,65 (95% ДИ 0,29–1,44) [22]. Известно, что ИФНО- $\alpha$  более избирательно влияют на иммунную систему, уменьшая миграцию дендритных клеток, ингибируя активацию Т-клеток и уменьшая выживаемость клеток памяти [51]. Этим может быть объяснено менее выраженное влияние ИФНО- $\alpha$  на постvakцинальный ответ по сравнению с другими БПВП.

Точная интерпретация данных исследований по влиянию АБЦ на постиммунизационный ответ осложняется сопутствующим назначением МТ и/или отсутствием контрольных групп. В неконтролируемом исследовании с участием вакцинированных ППВ-23- пациентов, получавших АБЦ подкожно (большинство из которых также принимали МТ), в 74% случаев был достигнут достаточный иммунологический ответ [45]. Однако другое исследование, включавшее 17 пациентов, получавших АБЦ внутривенно и вакцинированных ПКВ-7 (13 из которых одновременно получали МТ), выявило сниженную частоту достижения более чем двукратного увеличения постvakцинального титра пневмококковых антител по сравнению с пациентами, получавшими ТЦЗ, или контрольной группой [23]. Наконец, в исследовании P. Nived et al. 2020 г. бустерная стратегия (ПКВ-13, затем через  $\geq 8$  нед. ППВ-23), примененная у получавших АБЦ 23 пациентов (половина из которых принимала МТ), привела к улучшению постvakцинального ответа, который, однако, был ниже по сравнению со здоровым контролем [24].

и-ЈАК, по-видимому, оказывают умеренное влияние на частоту положительных ответов на пневмококковые вакцины. В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем пациентов с РА, вакцинированных ППВ-23 после 4-недельного приема тофасцитиниба, показана меньшая частота удовлетворительного ответа по сравнению с плацебо (45,1% против 68,4%), особенно при одновременном применении МТ (31,6%). Временное прекращение приема тофасцитиниба на 1 нед. до и после вакци-

нации несколько улучшило ответ на ППВ-23 по сравнению с больными, принимавшими препарат без перерыва, но различия были статистически не значимы (84,6% и 75,0%) [16]. В исследовании K. Winthrop et al. 2019 г. с участием 106 больных РА, получавших барицитиниб (89% из которых также принимали МТ) и вакцинированных ПКВ-13, доля ответивших на вакцину составляла 68% [52]. Этот результат был аналогичен таковому в другом исследовании, оценивающем ответы на ПКВ-13 у здоровых людей из контрольной группы и пациентов с РА, не принимающих БПВП [53].

Установлено, что ГК в низких дозах, принимаемые одновременно с другими БПВП/ГИБП, не влияют на уровень постvakцинальных пневмококковых антител [52, 54, 55], в то время как повышение дозы ГК может оказывать ингибирующий эффект. Среди пациентов с ИВРЗ, иммунизированных ППВ-23, 57% участников, не ответивших на вакцинацию, принимали преднизолон > 20 мг/д, в то время как среди «ответчиков» эта доля составила 22% ( $p = 0,07$ ) [56]. В упомянутом выше исследовании по барицитинибу, в котором примерно 30% участников одновременно принимали ГК в низких дозах (в среднем 6,2 мг/сут), частота ответа на ПКВ-13 была сходной с таковой у пациентов, не получавших ГК (71 и 67% соответственно) [52]. Среди больных, принимавших МТ с инфликсимабом или без него, сопутствующие низкие дозы ГК (<10 мг/сут в пересчете на преднизолон) не оказывали неблагоприятного воздействия на вакцинальный ответ [55]. По данным исследования, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, терапия ГК в дозах 5–30 мг/сут (в пересчете на преднизолон) у больных СКВ не оказывала негативного влияния на показатели иммунного ответа в отношении ППВ-23. Более того, через год после вакцинации в 63,3% случаев сохранялось значимое повышение (в 2 раза и более) уровня антипневмококковых антител [57].

## HERPES ZOSTER (HZ)

Существует две одобренные регулирующими органами вакцины против HZ – рекомбинантная (RZV) (Shingrix) и живая (ZVL) (Zostavax).

112 пациентов с РА, получавших МТ, были вакцинированы ZVL, а затем через 2–3 нед. рандомизированы перед началом приема тофакитиниба или плацебо. Пациенты в обеих группах имели сходные ответы на вакцинацию. Кроме того, в данном исследовании примерно 40% пациентов, получавших плацебо, и 47% пациентов, получавших тофакитиниб, одновременно принимали ГК (средняя доза 7,1 и 5,9 мг/сут в пересчете на преднизолон соответственно). Применение ГК не оказывало значимого влияния на вакцинальный ответ [28].

В литературе отсутствуют данные об изучении указанных противогерпетических вакцин у больных ИВРЗ, получавших лечение РТМ. Однако среди пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающих терапию анти-CD20-препаратами (отдельно или в комбинации с другими химиотерапевтическими

средствами), 4 дозы RZV вызывали значимый Т-клеточный ответ [58].

## ВИРУС ГЕПАТИТА В (HBV)

Установлено, что иФНО- $\alpha$  снижают иммуногенность вакцины против HBV [30, 31], хотя между отдельными препаратами наблюдались различия с более низкой частотой ответа для инфликсимаба и более высокой – для этанерцепта. У 25 пациентов под влиянием устекинумаба ответ на вакцину был умеренно снижен. Испытание высоких доз вакцины против HBV у пациентов, получавших ГИБП, привело к повышенному уровню ответа антител (титр анти-HBs более 10 МЕ/мл) по сравнению со стандартной вакцинальной дозой, однако различия не были статистически значимыми (61,1% и 49,3% соответственно,  $p > 0,05$ ) [31].

## ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА (ВПЧ)

Известно, что женщины с ИВРЗ, в первую очередь с СКВ, получающие иммуносупрессивную терапию, подвергаются повышенному риску ВПЧ и рака шейки матки. Показано, что МТ и иФНО- $\alpha$  не влияют на частоту сероконверсии после вакцинации у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, ювенильным дерматомиозитом, воспалительными заболеваниями кишечника и СКВ [32, 59, 60]. У пациентов с СКВ, принимающих комбинированную терапию мифефеномолата мофетилом и ГК в низких дозах, наблюдается умеренно сниженная частота сероконверсии для HPV6 и HPV18, но не для других подтипов [59]. Другие виды БПВП/ГИБП у пациентов с ИВРЗ не оценивались.

## ЖЕЛТАЯ ЛИХОРАДКА (ЖЛ)

Вакцина против ЖЛ (ВЖЛ) рекомендуется лицам, которые проживают или приезжают в эндемичные регионы [61, 62]. Имеющиеся на сегодняшний день немногочисленные данные свидетельствуют о достаточной иммуногенности и безопасности ВЖЛ у больных с ИВРЗ.

Так, первичная или вторичная вакцинация ВЖЛ индуцировала протективный серологический ответ у большинства (94%) больных РА, получавших инфликсимаб [63], и у 100% взрослых пациентов с различными ИВРЗ, находившихся на терапии ГК в дозе 5–20 мг/сут в пересчете на преднизолон в среднем в течение 10 мес. [64]. В исследовании, включавшем 15 больных с различными ИВРЗ (РА, ПсА, ССД и др.), получавших МТ, преднизолон, лефлуномид и этанерцепт, титры постvakцинальных протективных антител к вирусу ЖЛ были сопоставимы с таковыми у здоровых лиц группы контроля [65]. Однако результаты одной из последних работ, включавших 122 больных РА, свидетельствуют о том, что сочетанная терапия БПВП и ГИБП приводила, по данным реакции нейтрализации бляшкообразования, к преждевременной ингибции постvakцинального иммунного ответа (т.е. в период от 5 до 9 лет) и снижению содержания CD8+-эффекторных Т-клеток

памяти через 1–5 лет после применения ВЖЛ [66]. Полученные данные, вероятно, потребуют пересмотра подходов к бустерной вакцинации у больных с ИВРЗ.

## COVID-19

В настоящем обзоре внимание будет сосредоточено на двух мРНК-вакцинах и двух аденоизирусных векторных вакцинах, которые были наиболее широко изучены у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Первые данные в этой области в значительной степени согласуются с результатами исследований других вакцин. Показано, что РТМ, ГК, МТХ, АБЦ, микофенолата мофетил и и-ЯК ухудшают ответ на вакцину против SARS-CoV-2 у многих пациентов [35–37, 40, 41, 67].

В крупнейшем на сегодняшний день обсервационном исследовании оценивали иммуногенность мРНК-вакцины BNT162b<sup>2</sup> (Pfizer/BioNTech) у 686 пациентов с ИВРЗ. По сравнению с контролем, где наблюдали 100%-ную сероконверсию (т. е. появление анти-спайк-IgG), показатели были значительно ниже у пациентов, получавших РТМ (39%,  $p < 0,0001$ ), микофенолата мофетил (64%,  $p < 0,0001$ ), АБЦ (71%,  $p < 0,0001$ ), и-ЯК (90%,  $p = 0,02$ ), МТ (92%,  $p = 0,02$ ) и ГК (средняя доза 6,7 мг/сут, 77%,  $p < 0,0001$ ), в то время как другие препараты (лефлуномид, гидроксихлорохин, иФНО- $\alpha$ , ингибиторы IL-6 и IL-17) не оказали значимого влияния на сероконверсию. В ходе логистического регрессионного анализа идентифицировали терапию анти-CD20 (скорректированный OR 0,13,  $p < 0,001$ ), ГК (скорректированный OR 0,48,  $p = 0,02$ ), АБЦ (скорректированный OR 0,14,  $p < 0,001$ ) и микофенолата мофетилом (скорректированный OR 0,1,  $p = 0,0013$ ) в качестве независимых предикторов плохого ответа на вакцину [36]. Другое проспективное исследование, включавшее 133 пациента с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, получавших различные методы лечения, и 53 испытуемых из группы контроля, вакцинированных мРНК-вакцинами, показало, что анти-В-клеточная терапия (РТМ, окрелизумаб) и ГК значимо снижают иммуногенность вакцины мРНК (показатели сероконверсии 60 и 65% соответственно) [35]. Факторы риска плохого гуморального ответа на РТМ включают более короткую продолжительность между введением препарата и вакциной, а также отсутствие восстановления В-клеток [40].

МТ, по-видимому, снижает гуморальный и клеточный компоненты иммунного ответа на вакцину против SARS-CoV-2. В многоцентровом обсервационном исследовании V. Furer et al. 2021 г. частота сероконверсии среди больных, получавших МТ в монотерапии и в сочетании с другими препаратами, была значимо снижена по сравнению с контролем (92, 84 и 100% соответственно,  $p < 0,025$ ) [36]. В двух когортах больных с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями (преимущественно РА и ПсО/ПсА) из Нью-Йорка и Эрлангена адекватные титры антител (т. е. содержание сывороточных IgG к спайковому белку > 5 000 единиц) имели 72% пациентов, получавших МТ. Среди пациентов с ИВРЗ, не получавших МТ, и лиц

здорового контроля указанные параметры составили 92,3 и 96,1% соответственно ( $p = 0,023$ ). Пациенты, принимавшие МТ, также имели сниженный ответ со стороны активированных CD8+-T-клеток, но сохраняли ответ CD4+-T-клеток. Авторы делают вывод о том, что пациентам, принимающим МТ, могут потребоваться альтернативные стратегии вакцинации, такие как дополнительные дозы вакцины, изменение дозы или даже временное прекращение приема этого препарата [37].

иФНО- $\alpha$  также снижают титры антител после вакцинации против SARS-CoV-2, но не оказывают значимого влияния на показатели сероконверсии, хотя пороговые значения антител для серопroteкции не определены. Среди 865 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших инфликсимаб, после однократной дозы вакцины мРНК BNT162b<sup>2</sup> или аденоизируской вакцины ChAdOx1 nCoV-19 наблюдалась более низкие концентрации антител и показатели сероконверсии по сравнению с таковыми на ведолизумабе. Однако у 27 пациентов, которые были обследованы после введения второй дозы вакцины мРНК, различий в частоте сероконверсии не было (85% и 86%,  $p = 0,68$ ) [39]. Аналогичным образом в уже упоминавшемся исследовании показатели сероконверсии у пациентов, полностью вакцинированных мРНК-вакциной BNT162b<sup>2</sup> и получавших иФНО- $\alpha$  как в монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, не отличались от контроля. Однако в группе пациентов, получавших терапию по схеме иФНО- $\alpha$  + МТ, частота сероконверсии значительно снижалась по сравнению с контрольной группой (93 и 100% соответственно,  $p = 0,04$ ) [36].

и-ЯК снижают титры антител и оказывают умеренное влияние на сероконверсию, хотя клиническое значение этих наблюдений неизвестно, а данных пока недостаточно. Применение и-ЯК в монотерапии и в сочетании с МТ вело к значимому снижению сероконверсии у больных ИВРЗ по сравнению с контролем (90, 92 и 100% соответственно,  $p = 0,03$ ) [36].

## ДЕЙСТВУЮЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНАЦИИ ПРИ ИВРЗ

В соответствии с рекомендациями EULAR [44], вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции настоятельно рекомендуется большинству больных ИВРЗ. Несмотря на то что временная отмена МТ, по-видимому, повышала иммуногенность сезонной гриппозной вакцины [42], комитет экспертов не считает нужным прерывать лечение этим препаратом при указанной вакцинации.

По мнению экспертов EULAR, «...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» [44].

Как указывалось выше, анти-В-клеточные препараты (РТМ, окрелизумаб) обладают выраженным ингибирующими влиянием на концентрацию постиммунизационных антител. Поэтому больным ИВРЗ, которым планируется

данная терапия, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 мес. после очередного введения анти-В-клеточного препарата, но не менее чем за 4 нед. до следующего курса. В случаях когда соблюдение этих условий невыполнимо, вакцинацию можно назначить на фоне анти-В-клеточной терапии, принимая во внимание возможный субоптимальный (недостаточный) уровень постиммунизационного ответа.

С учетом высокого риска HZ-инфекции у больных ИВРЗ, в первую очередь СКВ, дермато- и полимиозитом, у этих пациентов может рассматриваться применение живой вакцины против HZ-инфекции. При этом рекомендуется 2–4-недельный интервал между вакцинацией и инициацией тБПВП или ГИБП. Если пациент уже получает указанную терапию либо ГК в суточной дозе, превышающей 20 мг, то назначение ZVL противопоказано.

Несмотря на отсутствие доказательств, недавно утвержденное свет руководство Национального фонда по псориазу позиционирует RZV в качестве предпочтительной вакцины и рекомендует использовать ее для всех пациентов с ПсА в возрасте > 50 лет и для пациентов в возрасте < 50 лет, получающих (при наличии показаний) терапию БПВП или ГИБП [68].

Данные, которые касаются вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ, крайне малочисленны как в мире, так и в России. Это затрудняет формулировку научно обоснованных рекомендаций и создает трудно преодолимый психологический барьер на пути вакцинации против SARS-CoV-2, характерный для населения практически всех стран мира [69, 70]. Кроме того, вакцины на основе информационной РНК (иРНК), которые широко применяются во многих странах мира, не зарегистрированы в России, где представлены вакцины с другими механизмами действия: комбинированная векторная – «Спутник-V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»), пептидная – «ЭпиВакКорона» (ГНЦ ВБ «Вектор»), цельновирионная – «КовиВак» (ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова).

В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [71], у пациентов с ИВРЗ, получающих иммunoупрессивную терапию, целесообразно придерживаться следующих принципов в отношении терапевтической тактики:

- МТ: отменить препарат на 1 нед. после каждой процедуры вакцинации;
- тБПВП (и-ЯК), микофенолата мофетил, циклофосфамид: пропустить применение препарата в течение 1 нед. после каждой дозы вакцины;
- АБЦ для подкожного введения: пропустить применение препарата в течение 1 нед. до и 1 нед. после первой дозы вакцины, 2-я доза – без изменений;
- АБЦ для внутривенного введения: пропустить применение препарата в течение 4 нед. до и 1 нед. после первой дозы вакцины, 2-я доза – без изменений;
- РТМ: начать вакцинацию через 12 нед. (минимально) – 6 мес. (оптимально) от момента последнего введения препарата и за 4 нед. до предстоящей инфузии;
- у пациентов, получающих внутривенную пульс-терапию циклофосфамидом и ГК, вакцинация должна выполняться до проведения инфузий или не ранее чем через 1 мес. после плановой инфузии.

Вопрос о временной отмене иммunoупрессивной терапии в связи с вакцинацией настоятельно рекомендуется предварительно обсудить в каждом конкретном случае!!

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вакцинация является общепризнанной процедурой при оказании помощи пациентам с ИВРЗ, особенно тем, кто получает иммunoупрессивную терапию. Однако указанное лечение может ухудшить ответ на вакцину. Этот вопрос становится все более актуальным в связи с выявлением новых патогенов, а также разработкой и внедрением инновационных вакцин. Как указывается в настоящем обзоре, исследования иммunoценности вакцин имеют определенные ограничения по причине несогласованности контролируемых параметров и неоднородности контрольных групп. По мере роста медицинского арсенала потребуются дополнительные клинические испытания, чтобы оценить влияние иммunoупрессивной терапии на вакцинальный ответ и отработать методики для его оптимизации.



Поступила / Received 01.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2021

Принята в печать / Accepted 26.10.2021

## Список литературы

1. Quartuccio L., Zabotti A., Del Zotto S., Zanier L., De Vita S., Valent F. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res.* 2018;15:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.09.003>.
2. Chang C.C., Chang Y.S., Chen W.S., Chen Y.H., Chen J.H. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;6:37817. <https://doi.org/10.1038/srep37817>.
3. Kobashigawa T., Nakajima A., Taniguchi A., Inoue E., Tanaka E., Momohara S., Yamanaka H. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(6):445–450. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.788733>.
4. Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., Saxne T., Aktas T., Mörner A., Geborek P. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R2. <https://doi.org/10.1186/ar4427>.
5. Hua C., Barnetche T., Combe B., Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1016–1026. <https://doi.org/10.1002/acr.22246>.
6. Adler S., Krivine A., Weix J., Rozenberg F., Launay O., Huesler J. et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):695–700. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker389>.
7. Rehberg M., Brissert M., Amu S., Zendjanchi K., Häwi G., Bokarewa M.I. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R111. <https://doi.org/10.1186/ar3047>.
8. Richi P., Martín M.D., Navío M.T., González-Hombrado L., Salido M., Llorente J. et al. Antibody responses to influenza vaccine in patients on biological therapy: Results of RIER cohort study. *Med Clin (Barc).* 2019;153(10):380–386. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.02.003>.

9. Arad U., Tzadot S., Amir S., Mandelboim M., Mendelson E., Wigler I. et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine*. 2011;29(8):1643–1648. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.072>.
10. Lakota K., Perdan-Pirkmajer K., Sodin-Šemrl S., Čučnik S., Šubelj V., Prošenc K. et al. The immunogenicity of seasonal and pandemic influenza vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic patients—a 6-month follow-up prospective study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1277–1292. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04439-y>.
11. Bingham C.O. 3<sup>rd</sup>, Looney R.J., Deodhar A., Halsey N., Greenwald M., Coddington C. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64–74. <https://doi.org/10.1002/art.25034>.
12. van Assen S., Holvast A., Benne C.A., Posthumus M.D., van Leeuwen M.A., Voskuyl A.E. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):75–81. <https://doi.org/10.1002/art.25033>.
13. Oren S., Mandelboim M., Braun-Moscovici Y., Paran D., Ablin J., Litinsky I. et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):937–941. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.077461>.
14. Nazi I., Kelton J.G., Larché M., Snider D.P., Heddle N.M., Crowther M.A. et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;122(11):1946–1953. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-49096>.
15. Ribeiro A.C., Laurindo I.M., Guedes L.K., Saad C.G., Moraes J.C., Silva C.A., Bonfa E. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):476–480. <https://doi.org/10.1002/acr.21838>.
16. Winthrop K.L., Silverfield J., Racewicz A., Neal J., Lee E.B., Hrycay P. et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687–695. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207191>.
17. Tsuri T., Terao K., Murakami M., Matsutani T., Suzuki M., Amamoto T. et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014;24(3):511–516. <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.843743>.
18. Dornenkamp L., Goetgebuer R.L., Schmitz K.S., Goeijenbier M., van der Woude C.J., Fouchier R. et al. High Immunogenicity to Influenza Vaccination in Crohn's Disease Patients Treated with Ustekinumab. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):455. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030455>.
19. Chioato A., Noseda E., Stevens M., Gaitatzis N., Kleinschmidt A., Picaud H. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(10):1597–1602. <https://doi.org/10.1128/CVI.00386-12>.
20. Furur V., Zisman D., Kaufman I., Arad U., Berman M., Sarbagil-Maman H. et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*. 2020;38(4):847–851. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.081>.
21. Richi P., Martín M.D., de Ory F., Gutiérrez-Larraya R., Casas I., Jiménez-Díaz A.M. et al. Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients. *RMD Open*. 2019;5(2):e001018. <https://doi.org/10.1136/rmopen-2019-001018>.
22. van Aalst M., Langedijk A.C., Spijker R., de Bree G.J., Grobusch M.P., Gorhuis A. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(39):5832–5845. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.039>.
23. Crnkic Kapetanovic M., Saxne T., Jönsson G., Truedsson L., Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R171. <https://doi.org/10.1186/ar4358>.
24. Nived P., Jönsson G., Settergren B., Einarsson J., Olofsson T., Jörgensen C.S. et al. Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2124-3>.
25. Ben Nessib D., Fazaa A., Miladi S., Sellami M., Ouenniche K., Souabni L. et al. Do immunosuppressive agents hamper the vaccination response in patients with rheumatic diseases? A review of the literature. *Therapie*. 2021;76(3):215–219. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.08.002>.
26. Brodmerkel C., Wadman E., Langley R.G., Papp K.A., Bourcier M., Poulin Y. et al. Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(10):1122–1129. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24085047>.
27. Gomez E.V., Bishop J.L., Jackson K., Muram T.M., Phillips D. Response to Tetanus and Pneumococcal Vaccination Following Administration of Ixekizumab in Healthy Participants. *BioDrugs*. 2017;31(6):545–554. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0249-y>.
28. Winthrop K.L., Wouters A.G., Choy E.H., Soma K., Hodge J.A., Nduaka C.I. et al. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1969–1977. <https://doi.org/10.1002/art.40187>.
29. Curtis J., Bridges S.L., Cofield S.C., Bassler J., Ford T., Lindsey S. et al. Results from a randomized controlled trial of the safety of the live varicella vaccine in TNF-treated patients. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(abstr):0824. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/results-from-a-randomized-controlled-trial-of-the-safety-of-the-live-varicella-vaccine-in-tnf-treated-patients>.
30. Gisbert J.P., Villagrasa J.R., Rodríguez-Nogueiras A., Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1460–1466. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.79>.
31. Haykir Solay A., Eser F. High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1177–1182. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1574151>.
32. Heijstek M.W., Scherpenisse M., Groot N., Tacke C., Schepp R.M., Buismans A.M. et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1500–1507. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203429>.
33. Jacobson D.L., Bousvaros A., Ashworth L., Carey R., Shrier L.A., Burchett S.K. et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1441–1449. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281341b>.
34. Grein I.H. R., Pinto N.B. F., Groot N., Martins C.B., Lobo A., Aikawa N.E. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with juvenile dermatomyositis: a real-world multicentre study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00479-w>.
35. Deepak P., Kim W., Paley M.A., Yang M., Carvidi A.B., Demissie E.G. et al. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;M21-1757. <https://doi.org/10.7326/M21-1757>.
36. Furur V., Eviatar T., Zisman D., Peleg H., Paran D., Levartovsky D. et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1330–1338. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220647>.
37. Haberman R.H., Herati R., Simon D., Samanovic M., Blank R.B., Tuen M. et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1339–1344. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220597>.
38. Mahil S.K., Bechman K., Raharja A., Domingo-Vila C., Baudry D., Brown M.A. et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e627–e637. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00212-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00212-5).
39. Kennedy N.A., Lin S., Goodhand J.R., Chanchani N., Hamilton B., Bewshea C. et al. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut*. 2021;70(10):1884–1893. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324789>.
40. Spiera R., Jinich S., Jannat-Khan D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1357–1359. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220604>.
41. Boyarsky B.J., Rudy J.A., Connolly C.M., Ou M.T., Werbel W.A., Garonzik-Wang J.M. et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1098–1099. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220289>.
42. Park J.K., Lee Y.J., Shin K., Ha Y.J., Lee E.Y., Song Y.W. et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):898–904. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213222>.
43. Park J.K., Lee Y.J., Bitoun S., Winthrop K.L., Choi Y., Lee E.B., Mariette X. Interaction between B-cell activation factor and methotrexate impacts immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):282–284. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214025>.
44. Furur V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>.
45. Alten R., Bingham C.O. 3<sup>rd</sup>, Cohen S.B., Curtis J.R., Kelly S., Wong D., Genovese M.C. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept.

- BMC Musculoskelet Disord. 2016;17:231. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1082-z>.
46. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Эрдес Ш., Дубинина Т.В., Лукина Г.В. и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018;(12):106–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-106-110>.
  47. Elkayam O., Bashkin A., Mandelboim M., Litinsky I., Comaheshter D., Levartovsky D. et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):442–447. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.002>.
  48. Fomin I., Caspi D., Levy V., Varsano N., Shalev Y., Paran D. et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(2):191–194. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.056434>.
  49. Freedman M.S., Ault K., Bernstein H. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older – United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(6):193–196. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7006a2>.
  50. Colmegna I., Usecne M.L., Rodriguez K., McCormack D., Alfonco G., Patel A. et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double-blind, active-comparator trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e14–23. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30094-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30094-3).
  51. Salinas G.F., De Rycke L., Barendregt B., Paramarta J.E., Hreggvidsdottir H., Cantaert T. et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1037–1043. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201270>.
  52. Winthrop K.L., Bingham C.O. 3<sup>rd</sup>, Komocsar W.J., Bradley J., Issa M., Klar R., Kartman C.E. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):102. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1883-1>.
  53. Nived P., Saxne T., Gebrekir P., Mandl T., Skattum L., Kapetanovic M.C. 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. *BMC Rheumatol.* 2018;2:12. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0019-6>.
  54. Richi P., Yuste J., Navio T., González-Hombrado L., Salido M., Thuissard-Vassallo I. et al. Impact of Biological Therapies on the Immune Response after Pneumococcal Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Diseases. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):203. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030203>.
  55. Visvanathan S., Keenan G.F., Baker D.G., Levinson A.I., Wagner C.L. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol.* 2007;34(5):952–957. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444589>.
  56. Fischer L., Gerstel P.F., Poncet A., Siegrist C.A., Laffitte E., Gabay C. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases—a longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26048579>.
  57. Тарасова Г.М., Белов Б.С., Буханова Д.В., Черкасова М.В., Соловьев С.К., Асеева Е.А. и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;(4):433–438. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2588/1731>.
  58. Parrino J., McNeil S.A., Lawrence S.J., Kimby E., Pagnoni M.F., Stek J.E. et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with hematologic malignancies receiving treatment with anti-
  - CD20 monoclonal antibodies. *Vaccine.* 2017;35(14):1764–1769. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.055>.
  59. Mok C.C., Ho L.Y., Fong L.S., To C.H. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):659–664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201393>.
  60. Rotstein Grein I.H., Pinto N.F., Lobo A., Groot N., Szajnbok F., da Silva C.A. A. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with childhood systemic lupus erythematosus: a real-world interventional multi-centre study. *Lupus.* 2020;29(8):934–942. <https://doi.org/10.1177/0961203320928406>.
  61. Freedman M., Kroger A., Hunter P., Ault K.A. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med.* 2020;172(5):337–347. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016359>.
  62. Staples J.E., Gershman M., Fischer M. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-7):1–27. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671663>.
  63. Scheinberg M., Guedes-Barbosa L.S., Mangueira C., Rossetto E.A., Mota L., Oliveira A.C., Lima RA. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):896–898. <https://doi.org/10.1002/acr.20045>.
  64. Kernéis S., Launay O., Ancelle T., Lordache L., Naneix-Laroche V., Méchaï F. et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1522–1528. <https://doi.org/10.1002/acr.22021>.
  65. Wieten R.W., Jonker E.F., Pieren D.K., Hodiamont C.J., van Thiel P.P., van Gorp E.C. et al. Comparison of the PRNT and an immune fluorescence assay in yellow fever vaccinees receiving immunosuppressive medication. *Vaccine.* 2016;34(10):1247–1251. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.01.037>.
  66. Ferreira C.C., Campi-Azevedo A.C., Peruhype-Magalhães V., Coelho-Dos-Reis J.G., Antonelli L.R. D. V., Torres K. et al. Impact of synthetic and biological immunomodulatory therapy on the duration of 17DD yellow fever vaccine-induced immunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):75. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1854-6>.
  67. Bonelli M.M., Mrak D., Perkmann T., Haslacher H., Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1355–1356. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220408>.
  68. Baumrin E., Van Voorhees A., Garg A., Feldman S.R., Merola J.F. 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. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):102–110. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.017>.
  69. Boekel L., Hooijberg F., van Kempen Z.L.E., Vogelzang E.H., Tas S.W., Killestein J. et al. Perspective of patients with autoimmune diseases on COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(4):e241–e243. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00037-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00037-0).
  70. Guidry J.P. D., Laestadius L.I., Vraga E.K., Miller C.A., Perrin P.B., Burton C.W. et al. Willingness to get the COVID-19 vaccine with and without emergency use authorization. *Am J Infect Control.* 2021;49(2):137–142. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.11.018>.
  71. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазурюк В.И., Белов Б.С., Карапеев А.Е., Дубинина Т.В. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2021;(3):239–254. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>.

## References

1. Quartuccio L., Zabotti A., Del Zotto S., Zanier L., De Vita S., Valent F. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res.* 2018;15:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.09.003>.
2. Chang C.C., Chang Y.S., Chen W.S., Chen Y.H., Chen J.H. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;6:37817. <https://doi.org/10.1038/srep37817>.
3. Kobashigawa T., Nakajima A., Taniguchi A., Inoue E., Tanaka E., Momohara S., Yamamoto H. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(6):445–450. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.788733>.
4. Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., Saxne T., Aktas T., Mörner A., Gebrekir P. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R2. <https://doi.org/10.1186/ar4427>.
5. Hua C., Barnetche T., Combe B., Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1016–1026. <https://doi.org/10.1002/acr.22246>.
6. Adler S., Krivine A., Weix J., Rosenberg F., Launay O., Huesler J. et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):695–700. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker389>.
7. Rehnerberg M., Brisslert M., Amu S., Zendjanchi K., Häwi G., Bokarewa M.I. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R111. <https://doi.org/10.1186/ar3047>.
8. Richi P., Martin M.D., Navio M.T., González-Hombrado L., Salido M., Llorente J. et al. Antibody responses to influenza vaccine in patients on biological therapy: Results of RIER cohort study. *Med Clin (Barc).* 2019;153(10):380–386. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.02.003>.

9. Arad U., Tzadot S., Amir S., Mandelboim M., Mendelson E., Wigler I. et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine*. 2011;29(8):1643–1648. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.072>.
10. Lakota K., Perdan-Pirkmajer K., Sodin-Šemrl S., Čučnik S., Šubelj V., Prošenc K. et al. The immunogenicity of seasonal and pandemic influenza vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic patients—a 6-month follow-up prospective study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1277–1292. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04439-y>.
11. Bingham C.O. 3<sup>rd</sup>, Looney R.J., Deodhar A., Halsey N., Greenwald M., Coddington C. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64–74. <https://doi.org/10.1002/art.25034>.
12. van Assen S., Holvast A., Benne C.A., Posthumus M.D., van Leeuwen M.A., Voskuyl A.E. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):75–81. <https://doi.org/10.1002/art.25033>.
13. Oren S., Mandelboim M., Braun-Moscovici Y., Paran D., Ablin J., Litinsky I. et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):937–941. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.077461>.
14. Nazi I., Kelton J.G., Larché M., Snider D.P., Heddle N.M., Crowther M.A. et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;122(11):1946–1953. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-494096>.
15. Ribeiro A.C., Laurindo I.M., Guedes L.K., Saad C.G., Moraes J.C., Silva C.A., Bonfa E. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):476–480. <https://doi.org/10.1002/acr.21838>.
16. Winthrop K.L., Silverfield J., Racewicz A., Neal J., Lee E.B., Hrycay P. et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687–695. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207191>.
17. Tsuri T., Terao K., Murakami M., Matsutani T., Suzuki M., Amamoto T. et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014;24(3):511–516. <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.843743>.
18. Dorneckamp L., Goetgebuer R.L., Schmitz K.S., Goeijenbier M., van der Woude C.J., Fouchier R. et al. High Immunogenicity to Influenza Vaccination in Crohn's Disease Patients Treated with Ustekinumab. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):455. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030455>.
19. Chioato A., Noseda E., Stevens M., Gaitatzis N., Kleinschmidt A., Picaud H. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(10):1597–1602. <https://doi.org/10.1128/CVI.00386-12>.
20. Furur V., Zisman D., Kaufman I., Arad U., Berman M., Sarbagil-Maman H. et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*. 2020;38(4):847–851. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.081>.
21. Richi P., Martín M.D., de Ory F., Gutiérrez-Larraya R., Casas I., Jiménez-Díaz A.M. et al. Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients. *RMD Open*. 2019;5(2):e001018. <https://doi.org/10.1136/rmopen-2019-001018>.
22. van Aalst M., Langedijk A.C., Spijker R., de Bree G.J., Grobusch M.P., Gorhuis A. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(39):5832–5845. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.039>.
23. Crnkic Kapetanovic M., Saxne T., Jönsson G., Truedsson L., Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R171. <https://doi.org/10.1186/ar4358>.
24. Nived P., Jönsson G., Settergren B., Einarsson J., Olofsson T., Jörgensen C.S. et al. Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2124-3>.
25. Ben Nessib D., Fazaa A., Miladi S., Sellami M., Ouenniche K., Souabni L. et al. Do immunosuppressive agents hamper the vaccination response in patients with rheumatic diseases? A review of the literature. *Therapie*. 2021;76(3):215–219. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.08.002>.
26. Brodmerkel C., Wadman E., Langley R.G., Papp K.A., Bourcier M., Poulin Y. et al. Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(10):1122–1129. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24085047>.
27. Gomez E.V., Bishop J.L., Jackson K., Muram T.M., Phillips D. Response to Tetanus and Pneumococcal Vaccination Following Administration of Ixekizumab in Healthy Participants. *BioDrugs*. 2017;31(6):545–554. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0249-y>.
28. Winthrop K.L., Wouters A.G., Choy E.H., Soma K., Hodge J.A., Nduaka C.I. et al. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1969–1977. <https://doi.org/10.1002/art.40187>.
29. Curtis J., Bridges S.L., Cofield S.C., Bassler J., Ford T., Lindsey S. et al. Results from a randomized controlled trial of the safety of the live varicella vaccine in TNF-treated patients. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:abstr.0824. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/results-from-a-randomized-controlled-trial-of-the-safety-of-the-live-varicella-vaccine-in-tnf-treated-patients>.
30. Gisbert J.P., Villagrasa J.R., Rodríguez-Nogueiras A., Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1460–1466. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.79>.
31. Haykir Solay A., Eser F. High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1177–1182. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1574151>.
32. Heijstek M.W., Scherpenisse M., Groot N., Tacke C., Schepp R.M., Buisman A.M. et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1500–1507. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203429>.
33. Jacobson D.L., Bousvaros A., Ashworth L., Carey R., Shrier L.A., Burchett S.K. et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1441–1449. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281341b>.
34. Grein I.H. R., Pinto N.B. F., Groot N., Martins C.B., Lobo A., Aikawa N.E. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with juvenile dermatomyositis: a real-world multicentre study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00479-w>.
35. Deepak P., Kim W., Paley M.A., Yang M., Carvidi A.B., Demissie E.G. et al. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;M21-1757. <https://doi.org/10.7326/M21-1757>.
36. Furer V., Eviatar T., Zisman D., Peleg H., Paran D., Levartovsky D. et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1330–1338. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220647>.
37. Haberman R.H., Herati R., Simon D., Samanovic M., Blank R.B., Tuen M. et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1339–1344. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220597>.
38. Mahil S.K., Bechman K., Raharja A., Domingo-Vila C., Baudry D., Brown M.A. et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e627–e637. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00212-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00212-5).
39. Kennedy N.A., Lin S., Goodhand J.R., Chanchani N., Hamilton B., Bewshere C. et al. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut*. 2021;70(10):1884–1893. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324789>.
40. Spiera R., Jinich S., Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1357–1359. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220604>.
41. Boyarsky B.J., Ruddy J.A., Connolly C.M., Ou M.T., Werbel W.A., Garonzik-Wang J.M. et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1098–1099. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220289>.
42. Park J.K., Lee Y.J., Shin K., Ha Y.J., Lee E.Y., Song Y.W. et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):898–904. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213222>.
43. Park J.K., Lee Y.J., Bitoun S., Winthrop K.L., Choi Y., Lee E.B., Mariette X. Interaction between B-cell activation factor and methotrexate impacts immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):282–284. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214025>.
44. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>.
45. Alten R., Bingham C.O. 3<sup>rd</sup>, Cohen S.B., Curtis J.R., Kelly S., Wong D., Genovese M.C. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination

- in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2016;17:231. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1082-z>.
46. Bukhanova D.V., Belov B.S., Tarasova G.M., Erdes Sh., Dubinina T.V., Lukina G.V. et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Medsitsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(12):106–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-106-110>.
47. Elkayam O., Bashkin A., Mandelboim M., Litinsky I., Comaheshter D., Levartovsky D. et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):442–447. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.002>.
48. Fomin I., Caspi D., Levy V., Varsano N., Shalev Y., Paran D. et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(2):191–194. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.036434>.
49. Freedman M.S., Ault K., Bernstein H. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older – United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(6):193–196. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7006a2>.
50. Colmegna I., Usecche M.L., Rodriguez K., McCormack D., Alfonco G., Patel A. et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double-blind, active-comparator trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e14–23. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30094-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30094-3).
51. Salinas G.F., De Rycke L., Barendregt B., Paramarta J.E., Hgreggvidsdottir H., Cantaert T. et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1037–1043. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201270>.
52. Winthrop K.L., Bingham C.O. 3<sup>rd</sup>, Komocsar W.J., Bradley J., Issa M., Klar R., Kartman C.E. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):102. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1883-1>.
53. Nived P., Saxne T., Geborek P., Mandl T., Skattum L., Kapetanovic M.C. 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. *BMC Rheumatol.* 2018;2:12. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0019-6>.
54. Richi P., Yuste J., Navio T., González-Hombrado L., Salido M., Thuissard-Vasallo I. et al. Impact of Biological Therapies on the Immune Response after Pneumococcal Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Diseases. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):203. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030203>.
55. Visvanathan S., Keenan G.F., Baker D.G., Levinson A.I., Wagner C.L. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol.* 2007;34(5):952–957. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444589>.
56. Fischer L., Gerstel P.F., Poncet A., Siegrist C.A., Laffitte E., Gabay C. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases—a longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26048579>.
57. Tarasova G.M., Belov B.S., Bukhanova D.V., Cherkasova M.V., Solovyev S.K., Aseeva E.A. et al. Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya reumatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;(4):433–438. (In Russ.) Available at: <https://rsp.media-press.net/rsp/article/view/2588/1731>.
58. Parrino J., McNeil S.A., Lawrence S.J., Kimby E., Pagnoni M.F., Stek J.E. et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with hematologic malignancies receiving treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Vaccine.* 2017;35(14):1764–1769. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.055>.
59. Mok C.C., Ho L.Y., Fong L.S., To C.H. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):659–664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201393>.
60. Rotstein Grein I.H., Pinto N.F., Lobo A., Groot N., Sztajnbock F., da Silva C.A. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with childhood systemic lupus erythematosus: a real-world interventional multi-centre study. *Lupus.* 2020;29(8):934–942. <https://doi.org/10.1177/0961203320928406>.
61. Freedman M., Kroger A., Hunter P., Ault K.A. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med.* 2020;172(5):337–347. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016359>.
62. Staples J.E., Gershman M., Fischer M. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-7):1–27. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671663>.
63. Scheinberg M., Guedes-Barbosa L.S., Mangueira C., Rossetto E.A., Mota L., Oliveira A.C., Lima RA. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):896–898. <https://doi.org/10.1002/acr.20045>.
64. Kernéis S., Launay O., Ancelle T., Iordache L., Naneix-Laroche V., Méchaï F. et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1522–1528. <https://doi.org/10.1002/acr.22201>.
65. Wieten R.W., Jonker E.F., Pieren D.K., Hodiamont C.J., van Thiel P.P., van Gorp E.C. et al. Comparison of the PRNT and an immune fluorescence assay in yellow fever vaccinees receiving immunosuppressive medication. *Vaccine.* 2016;34(10):1247–1251. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.01.037>.
66. Ferreira C.C., Campi-Azevedo A.C., Peruhype-Magalhães V., Coelho-Dos-Reis J.G., Antonelli L.R. D. V., Torres K. et al. Impact of synthetic and biological immunomodulatory therapy on the duration of 17DD yellow fever vaccine-induced immunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):75. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1854-6>.
67. Bonelli M.M., Mrak D., Perkmann T., Haslacher H., Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1355–1356. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220408>.
68. Baumrin E., Van Voorhees A., Garg A., Feldman S.R., Merola J.F. 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. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):102–110. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.017>.
69. Boekel L., Hooijberg F., van Kempen Z.L.E., Vogelzang E.H., Tas S.W., Killestein J. et al. Perspective of patients with autoimmune diseases on COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(4):e241–e243. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00037-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00037-0).
70. Guidry J.P. D., Laestadius L.I., Vraga E.K., Miller C.A., Perrin P.B., Burton C.W. et al. Willingness to get the COVID-19 vaccine with and without emergency use authorization. *Am J Infect Control.* 2021;49(2):137–142. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.11.018>.
71. Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Belov B.S., Karateev A.E., Dubinina T.V. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya reumatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;(3):239–254. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>.

### Информация об авторах:

**Белов Борис Сергеевич**, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; belovbor@yandex.ru

**Муравьева Наталья Валерьевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; n-muravjeva@mail.ru

**Баранова Марина Михайловна**, аспирант лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; baranovamarina103@gmail.com

### Information about the authors:

**Boris S. Belov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; belovbor@yandex.ru

**Natalia V. Muravjeva**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; nmuravjeva@mail.ru

**Marina M. Baranova**, Postgraduate Student, Laboratory for Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; baranovamarina103@gmail.com