

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ 23-ВАЛЕНТНОЙ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

М.С. Наумцева, Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина,
Ю.В. Муравьев, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru

Цель исследования – изучить клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование включены 70 человек (55 женщин и 15 мужчин в возрасте 23–70 лет), включая 40 больных РА и 30 лиц без системных воспалительных ревматических заболеваний (контрольная группа), имеющих в ближайшем анамнезе 2 и более случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). На момент включения все больные получали противовоспалительную терапию, в том числе 24 – метотрексат (МТ), 6 – лефлуномид (ЛЕФ), 10 – МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α). Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо-23 (Sanofi Pasteur) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно или внутримышечно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ либо за 3–4 нед до назначения иФНО- α . Во время контрольных визитов (через 1 мес, 3 мес и 1 год после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования.

Результаты. В течение периода наблюдения (12 мес) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА и в группе контроля отмечено более чем 2-кратное значимое повышение содержания пневмококковых антител через 1 год после вакцинации. Переносимость вакцины была хорошей у 50 больных. У 16 пациентов отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции вакцины, у 4 – субфебрилитет. Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечали.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о хорошей клинической эффективности, достаточной иммуногенности и хорошей переносимости 23-валентной пневмококковой вакцины у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания, коморбидные инфекции, коморбидность, пневмония, бронхит, пневмококковая вакцина, вакцинация, иммуногенность, эффективность, переносимость

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-60-63

EFFICACY AND SAFETY OF 23-VALENT PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE VACCINE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

M.S. Naumtseva, B.S. Belov, G.M. Tarasova, D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, Yu.V. Muravyev, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Objective: to study the clinical efficacy, immunogenicity, and safety of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 70 patients (55 women and 15 men) aged 23–70 years, including 40 patients with RA and 30 people without systemic inflammatory rheumatic diseases (a control group) who had a recent history of 2 and more cases of lower respiratory tract infections (bronchitis, pneumonia). When included, all the patients received anti-inflammatory therapy with methotrexate (MT) ($n = 24$), leflunomide (LEF) ($n = 6$), or MT + tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors ($n = 10$). A single 0.5-ml dose of the 23-valent pneumococcal vaccine Pnevmo-23 (Sanofi Pasteur) was administered subcutaneously or intramuscularly during continuous MT or LEF therapy for the underlying disease or 3–4 weeks before the use of a TNF- α inhibitor. During control visits (1 and 3 months and 1 year after administration of the vaccine), the patients underwent physical examination and routine clinical and laboratory studies.

Results. No clinical and radiological symptoms of pneumonia were recorded in any case during a 12-month follow-up. The RA and control groups showed a more than 2-fold increase in anti-pneumococcal antibody levels 1 year after vaccination. The vaccine was well tolerated by 50 patients. Sixteen patients were observed to have pain, cutaneous swelling and hyperemia and 4 had subfebrility. There were neither episodes of RA exacerbation nor new autoimmune disorders during the follow-up.

Conclusion. The findings suggest that 23-valent pneumococcal vaccine shows a good clinical efficacy, adequate immunogenicity, and good tolerability in the patients with RA.

Key words: *rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, comorbid infections, comorbidity, pneumonia, bronchitis, pneumococcal vaccine, vaccination, immunogenicity, efficacy, tolerability*

Введение

В последние годы значимость проблемы коморбидных инфекций (КИ) существенно возросла. Это связано с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, действие которых направлено на специфичные звенья патогенеза ревматических заболеваний (РЗ). При этом лидирующее место в структуре КИ среди пациентов с РЗ занимают пневмонии. Летальность от пневмонии при РЗ в целом составляет 11–22 %, при ревматоидном артрите (РА) – 8–22 % [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. Однако, несмотря на имеющиеся рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) [2], Американской коллегии ревматологов (ACR) [3], Американского общества инфекционных болезней (IDSA) [4], а также других международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации. Полагают, что отсутствие рекомендаций со стороны лечащих врачей, вероятно, вследствие неверной и недостаточной информированности последних в отношении эффективности и безопасности иммунизации, является одной из причин низкого охвата вакцинацией больных ревматологического профиля [5–7].

Цель настоящего исследования – изучить клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА.

Материалы и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование были включены 70 человек (55 женщин и 15 мужчин в возрасте 23–70 лет), из них 40 пациентов с РА и 30 человек, не имеющих системных воспалительных РЗ (контрольная группа). Критериями включения служили достоверный диагноз РА, соответствующий критериям EULAR/ACR (2010) [8], наличие в анамнезе 2 и более случаев острых инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) как у пациентов с РА, так и у лиц группы контроля. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института ревматологии. У всех участников исследования было получено информированное согласие.

В исследование не включали больных с непереносимостью компонентов вакцины в анамнезе, симптоматикой выраженной печеночной и/или почечной недостаточности, фактом пневмококковой вакцинации в течение 3-летнего периода до момента включения в исследование, наличием признаков текущей инфекции дыхательных путей, а также беременных и кормящих грудью женщин.

На момент включения все больные получали противовоспалительную терапию, в том числе 24 – метотрексат (МТ), 6 – лефлуномид (ЛЕФ), 10 – МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α). Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо-23 (Sanofi Pasteur) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно или внутримышечно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ либо за 3–4 нед до назначения иФНО- α . При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначали антигистаминные препараты за 2 дня до и через 2 дня после введения вакцины. Во время контрольных визитов (через 1 мес, 3 мес и 1 год после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровни антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, UK). Иммунный ответ на вакцину расценивали как достаточный, если уровни пневмококковых антител как минимум в 2 раза превышали исходные на протяжении периода наблюдения. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica (версия 7.0, компания StatSoft) с использованием параметрических и непараметрических методов оценки результатов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона).

Результаты

В течение периода наблюдения (12 мес) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае.

Динамика концентрации пневмококковых антител представлена в таблице. У больных РА концентрации пневмококковых антител, по сравнению с исходными показателями, значимо повышались ко II визиту, достигали максимума на III визите и несколько снижались к годовому сроку наблюдения. В группе контроля прослеживалась аналогичная закономерность. В целом при РА уровни иммунного ответа были несколько ниже, чем в контроле, но значимо превышали исходные (более чем в 2,5 раза). Аналогичные закономерности

Концентрации пневмококковых антител у больных РА и в контроле

Группы	Концентрации антител, мг/л, Ме (25–75-й процентиля)			
	I визит (исходно)	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)
Больные РА (n = 40)	75 ^{a, b, c} (45,7–131,4)	212,3 ^a (115,3–271,4)	318 ^b (149,2–501)	246,8 ^c (172,8–294)
Контроль (n = 30)	100,5 ^{d, e} (78–127,5)	227,01 (135,5–301)	355,44 ^d (276–684)	294,87 ^e (202,7–350,6)

Примечание. Индексы a, b, c, d, e – p < 0,01 – парное сравнение групп.

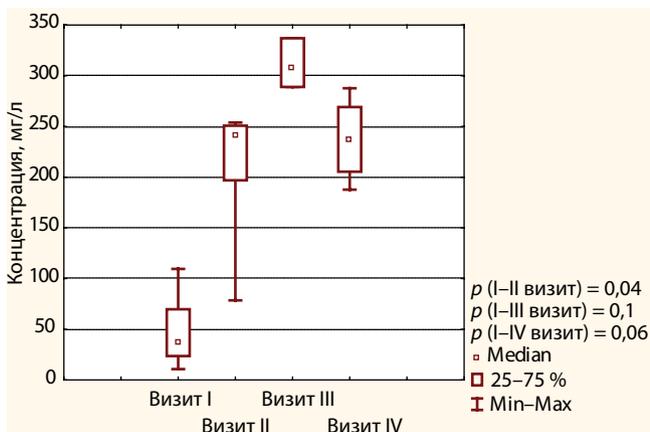


Рис. 1. Динамика распределения антител (мг/л) у больных РА, получающих ЛЕФ

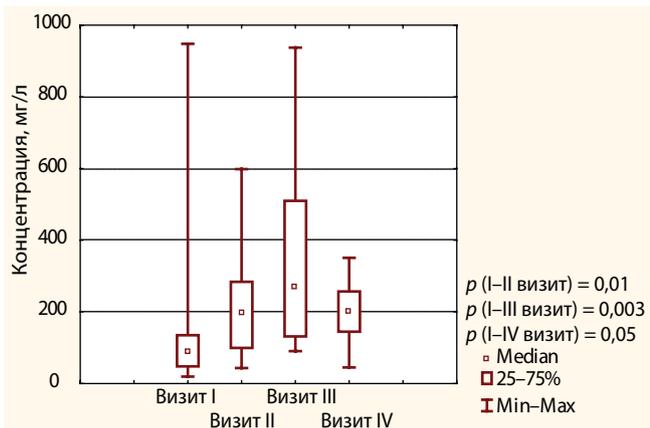


Рис. 2. Динамика распределения антител (мг/л) у больных РА, получающих МТ

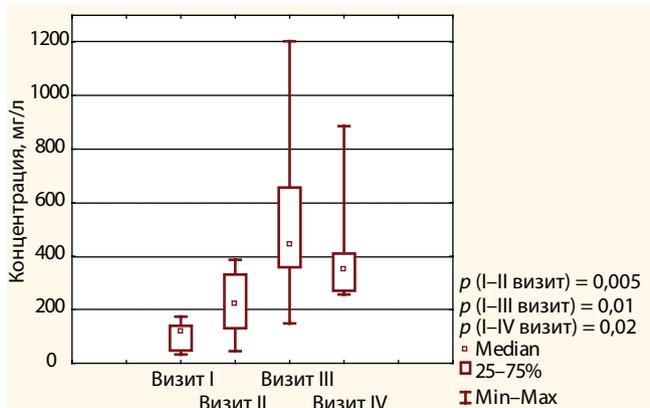


Рис. 3. Динамика распределения антител (мг/л) у больных РА, получающих иФНО-α + МТ

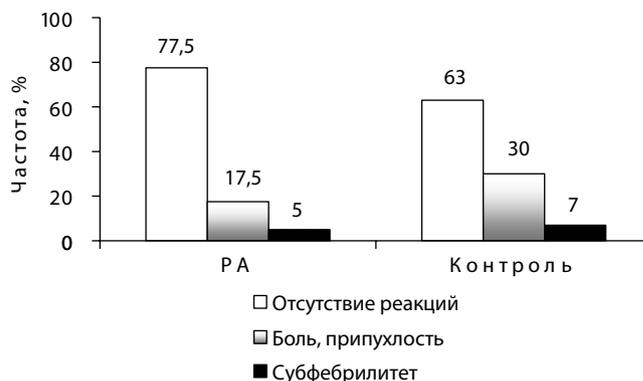


Рис. 4. Частота поствакцинальных реакций у больных РА и в контроле

наблюдала среди пациентов, получающих различную противовоспалительную терапию (рис. 1–3). Отсутствие значимых различий по отдельным позициям, вероятно, обусловлено малочисленностью подгрупп. Обращало на себя внимание более выраженное подавление поствакцинального ответа в группе больных, лечившихся МТ, по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию МТ + иФНО-α.

Переносимость вакцинации была хорошей у 50 больных. У 16 пациентов отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2,5 см в месте инъекции, у 4 – субфебрилитет. При сопоставлении встречаемости поствакцинальных реакций прослеживается тенденция к более низкой частоте таковых среди пациентов с РА (рис. 4). Указанные реакции не имели связи с проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РА и полностью регрессировали в течение суток без дополнительных мер.

Индекс активности болезни DAS28 претерпел значимое снижение у больных РА (4,42 и 3,4 на I и IV визитах соответственно; p < 0,001) (рис. 5). Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечено.

Обсуждение

В соответствии с мнением экспертов EULAR, иммунизация противогриппозной и пневмококковой вакцинами настоятельно рекомендуется всем больным аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них, как упоминалось выше, риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей доста-

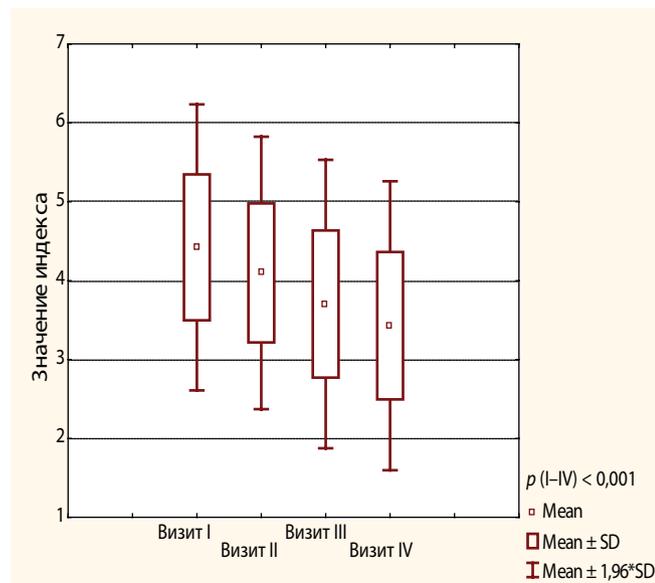


Рис. 5. Динамика индекса DAS28 у больных РА (n = 40)

точно высок. На сегодняшний день в ряде исследований подтверждена эффективность и безопасность различных (в том числе вышеупомянутых) вакцин при ряде РЗ [9, 10], однако в отечественных публикациях эта проблема практически не освещена.

Предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют о хорошей клинической эффективности полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакцины у больных РА. Это подтверждается отсутствием клинически и рентгенологически манифестных инфекций нижних дыхательных путей, одним из наиболее частых возбудителей которых является пневмококк. В пользу достаточной иммуногенности вакцины

говорят стойкие высокие уровни иммунного ответа даже на фоне проводимой активной противовоспалительной терапии, включающей цитотоксические и генно-инженерные биологические препараты. В то же время имеются отдельные публикации о том, что у данной категории пациентов не всегда обеспечивается достаточная концентрация антипневмококковых антител на отдаленных сроках [11], в связи с чем высказываются предположения о целесообразности ревакцинации каждые 3 года, тогда как в инструкции по применению вакцины фигурирует 5-летний срок.

Обращает особое внимание отсутствие какого-либо негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания. Данное обстоятельство позволяет вести речь о возможности вакцинации как в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса при наличии адекватного лечения. Безопасность исследуемой вакцины также подтверждена значимой положительной динамикой индекса DAS28. Последнее свидетельствует о возможности лучшего контроля течения болезни, поскольку отсутствие пневмококковых инфекций способствует осуществлению противовоспалительной терапии в непрерывном режиме.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о хорошей клинической эффективности, достаточной иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА. Для более детальной оценки эффективности и безопасности данной вакцины в зависимости от вида лечения РА, а также в отдаленные сроки наблюдения необходимы дальнейшие клинические исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Koivuniemi R., Leirisalo-Repo M., Suomalainen R. et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol* 2006;35(4):273–6.
- van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):414–22.
- Singh J.A., Furst D.E., Bharat A. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(5):625–39.
- Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):e44–100.
- Lanternier F., Henegar C., Mouthon L. et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):1047.
- Pradeep J., Watts R., Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):837–8.
- Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):62–8.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569–81.
- Mori S., Ueki Y., Akeda Y. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013;72(8):1362–6.
- Bingham C.O. 3rd, Rizzo W., Kivitz A. et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 2015;74(5):818–22.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(34):1102–6.