

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРЕХВАЛЕНТНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ СПЛИТ-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Д.В. Буханова, Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, Ш.Ф. Эрдес, Т.В. Дубинина,
Г.В. Лукина, М.В. Черкасова, М.Е. Диатроптов
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

Контакты: Дарья Валерьевна Буханова rheumodaria@yandex.ru

Цель исследования — изучить безопасность и эффективность вакцинации трехвалентной сплит-вакциной против гриппа пациентов с ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилитом (АС), оценить влияние вакцинации на активность ревматического заболевания (РЗ) и заболеваемость гриппом и гриппоподобными заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование включено 86 пациентов (58 женщин и 28 мужчин в возрасте от 22 до 82 лет) с РЗ (52 человека с РА и 34 человека с АС), а также 40 лиц без РЗ (контрольная группа). На момент включения в исследование все пациенты получали лекарственную терапию. Длительность течения РЗ составляла от 2 мес до 46 лет. Вакцину Ваксигрип, включающую актуальные штаммы вируса гриппа на сезоны 2016–2017 гг. или 2017–2018 гг., в количестве 1 дозы (0,5 мл) вводили подкожно на фоне продолжавшейся антиревматической терапии. Основными этапами контроля являлись визиты через 1, 3 и 6 мес после вакцинации. Во время визитов выполняли стандартные клинические и лабораторные исследования, клинический осмотр больного с определением активности заболевания.

Результаты. У 98 человек переносимость вакцинации была хорошей, поствакцинальные реакции отсутствовали. В 20 случаях отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, в 8 случаях — субфебрилитет, миалгия, недомогание, головная боль. Случаев обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств за период наблюдения не отмечали. За весь период наблюдения случаев гриппа или гриппоподобного заболевания не зарегистрировано.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости, клинической эффективности трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РА и АС.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, аутоиммунные заболевания, ревматические заболевания, коморбидные инфекции, коморбидность, грипп, вакцинация, вакцина против гриппа, трехвалентная сплит-вакцина против гриппа

Для цитирования: Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Лукина Г.В., Черкасова М.В., Диатроптов М.Е. Безопасность и эффективность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. Клиницист 2018;12(1):25–8.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-1-25-28.

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF TRIVALENT INACTIVATED SPLIT VIRION INFLUENZA VACCINE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID DISORDERS

D.V. Bukhanova, B.S. Belov, G.M. Tarasova, Sh.F. Erdes, T.V. Dubinina, G.V. Lukina, M.V. Cherkasova, M.E. Diatroptov
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Ministry of Health of Russian Federation; 34A Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to evaluate the safety and effectiveness of vaccination with trivalent split virion influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS), estimate the effect of vaccination on rheumatoid disorder (RD) activity and influenza and influenza-like illnesses morbidity.

Materials and methods. The study included 86 patients (58 females and 28 males aged 22–82 years) with RDs (52 patients with RA and 34 patients with AS), as well as 40 subjects without RD (control group). At the time of study inclusion, all patients were receiving drug therapy. Duration of RD varied from 2 months to 46 years. The Vaxigrip vaccine containing the current strains of the flu virus for 2016–2017 season or 2017–2018 season was administered subcutaneously as 1 dose (0.5 ml) with continuing antirheumatic therapy. The main control stages were visits 1, 3, and 6 months after vaccination. During the visits, standard clinical and labtests, clinical examination with disease activity evaluation were performed.

Results. In 98 patients, vaccination tolerability was high, no post vaccination reactions were observed. In 20 cases, pain, swelling, and hyperemia of the skin 2 cm in diameter at the point of vaccination were observed; in 8 cases, low-grade fever, myalgia, discomfort, headache

were observed. No RD flares or development of new autoimmune disorders were diagnosed during the follow-up period. No cases of influenza or influenza-like illnesses were registered during the follow-up period.

Conclusion. The obtained data demonstrate high tolerability, clinical effectiveness of trivalent split virion influenza vaccine in patients with RA and AS.

Key words: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, autoimmune diseases, rheumatoid disorders, comorbid infections, comorbidity, influenza, vaccination, influenza vaccine, trivalent split virion influenza vaccine

For citation: Bukhanova D.V., Belov B.S., Tarasova G.M., Erdes Sh.F., Dubinina T.V., Lukina G.V., Cherkasova M.V., Diatropov M.E. Safety and effectiveness of trivalent inactivated split virion influenza vaccine in patients with rheumatoid disorders. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(1):25–8.

Введение

По данным ВОЗ, на долю инфекционных болезней приходится около 25 % всех смертей в мире, а в развивающихся странах этот показатель возрастает до 45 %. Среди пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) инфекции являются одной из ведущих причин госпитализации и летального исхода. Так, у пациентов с ревматоидным артритом (РА) риск серьезных инфекций в 1,5–2 раза выше, чем в популяции, а риск смерти от инфекции выше, чем у людей без РА соответствующего возраста [1]. Повышение восприимчивости к инфекциям является не только результатом наличия самого аутоиммунного заболевания [2], но также связано с получаемой пациентом иммуносупрессивной терапией. В последние годы эта проблема стала еще более актуальной с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, также увеличивающих риск инфекционных осложнений [3]. Наиболее частая локализация инфекционного процесса при РА – респираторный тракт, реже вовлекаются кожа и мягкие ткани, суставы, мочеполовая система [4, 5].

Об актуальности проблемы гриппа у больных РЗ свидетельствуют данные крупного ретроспективного когортного исследования, включившего 46 030 пациентов. Частота случаев инфекции, вызванной вирусом гриппа, при РА значимо превышала таковую в контроле: относительный риск – 1,22 (95 % доверительный интервал 1,05–1,41). При этом осложнения, обусловленные указанной инфекцией, среди больных РА развивались в 2,75 раза чаще, чем в контроле, и встречались преимущественно у мужчин в возрасте старше 70 лет [6].

Цель настоящего исследования – изучить безопасность и эффективность вакцинации трехвалентной инактивированной сплит-вакциной против гриппа пациентов с РА и анкилозирующим спондилитом (АС), оценить влияние вакцинации на активность РЗ и заболеваемость гриппом и гриппоподобными заболеваниями.

Материалы и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование, проводившееся на базе ФГБНУ «НИИР

им. В.А. Насоновой», были включены 86 пациентов (58 женщин и 28 мужчин в возрасте от 22 до 82 лет) с РЗ (52 человека с РА и 34 человека с АС), а также 40 лиц без РЗ (контрольная группа). Критерии включения в исследование: достоверный диагноз РЗ (по критериям ACR/EULAR 2010 г. для РА [7], модифицированным Нью-Йоркскими критериями для АС [8]), наличие в ближайшем анамнезе эпизодов гриппа и гриппоподобных заболеваний (согласно определению Европейского регионального бюро ВОЗ по эпиднадзору за гриппом среди людей). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». От всех участников исследования было получено информированное согласие.

В исследование не включали пациентов с переносимостью компонентов вакцины в анамнезе, наличием признаков текущей инфекции, а также беременных и кормящих грудью женщин.

На момент включения в исследование все пациенты получали лекарственную терапию: 39 пациентов с РА в качестве базисного препарата получали метотрексат, 12 – ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и метотрексат, 8 – лефлуномид, 2 – абатацепт, 2 – сульфасалазин, 1 – тофацитиниб и метотрексат; 19 пациентов с АС получали нестероидные противовоспалительные препараты, 15 – ингибиторы ФНО- α . Длительность течения РЗ составляла от 2 мес до 46 лет. Вакцину Ваксигрип, включавшую актуальные штаммы вируса гриппа, в количестве 1 дозы (0,5 мл) вводили подкожно на фоне продолжающейся антиревматической терапии. В эпидемическом сезоне 2016–2017 гг. включены 28 пациентов с РЗ; им вводили вакцину, содержащую антигены вирусов гриппа штаммов A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, A/HongKong/4801/2014 (H3N2), B/Brisbane/60/2008. В 2017–2018 гг. включены 58 пациентов с РЗ; им вводили вакцину, содержащую антигены штаммов A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09, A/HongKong/4801/2014 (H3N2), B/Brisbane/60/2008. При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначали антигистаминные препараты до вакцинации и в течение 3 сут после вакцинации. В исследование были включены как амбулаторные пациенты, находившиеся в медикаментозной ремиссии, так и пациенты, госпитализированные в клинику в связи

с обострением заболевания. Максимальные и минимальные значения показателей DAS28 и BASDAI на момент включения в исследование составляли 1,25 и 6,6, 1,2 и 7,8 соответственно.

Основными этапами контроля являлись визиты через 1, 3 и 6 мес после вакцинации. Во время визитов выполняли стандартные клинические и лабораторные исследования, клинический осмотр больного с определением активности заболевания (по индексу DAS28 для пациентов с РА, BASDAI – для пациентов с АС). Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica, версия 12 (StatSoft Inc., США).

Результаты

У 98 человек (77,7 %) переносимость вакцинации была хорошей, поствакцинальные реакции отсутствовали. В 20 случаях (15,8 %) отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, в 8 случаях (6,3 %) – субфебрилитет, миалгия, недомогание, головная боль. Указанные реакции не имели связи с проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РЗ и полностью регрессировали в течение 2 сут без применения дополнительных мер. Достоверных различий в переносимости вакцинации между группами пациентов и контрольной группой не отмечали. Случаев обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечали. До вакцинации средние показатели DAS28 и BASDAI составляли 3,56 и 3,85, через 6 мес – 1,99 и 3,09 соответственно (рис. 1, 2), что наглядно показывает отсутствие негативного влияния вакцинации

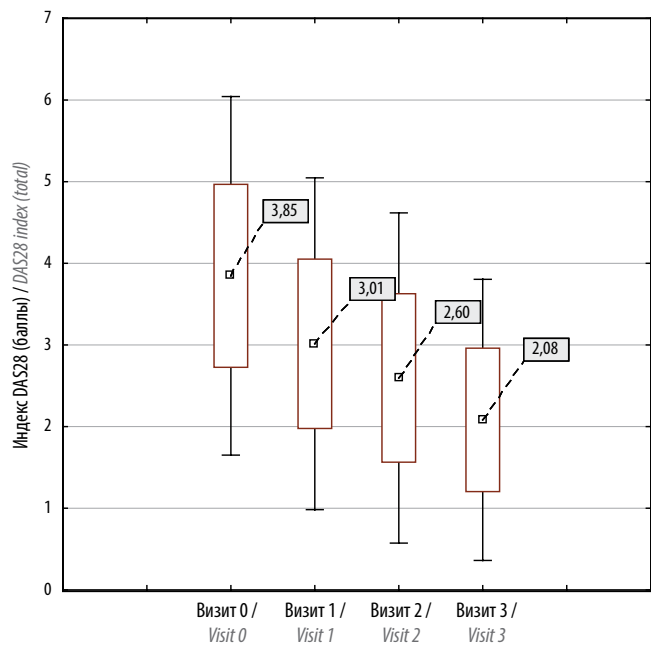


Рис. 1. Динамика показателя DAS28 (Disease Activity Score) в течение 6 мес после вакцинации

Fig. 1. DAS28 (Disease Activity Score) dynamics in 6 months after vaccination

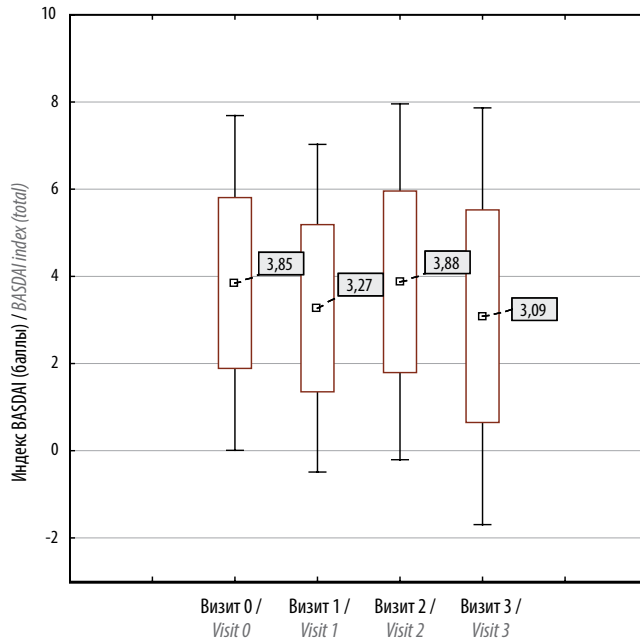


Рис. 2. Динамика показателя BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) в течение 6 мес после вакцинации

Fig. 2. BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) dynamics in 6 months after vaccination

на активность РЗ. За весь период наблюдения случаев гриппа или гриппоподобного заболевания не зарегистрировано.

Обсуждение

Первые исследования, касавшиеся безопасности и эффективности вакцин против гриппа, были проведены еще в 1970-х годах. Ранее вакцинация была строго противопоказана всем пациентам с РЗ из соображений безопасности и возможного влияния на активность заболевания. В настоящее время имеется большое количество убедительных данных, свидетельствующих о безопасности вакцинации против гриппа и других инфекций у пациентов с РЗ. В 2011 г. вначале Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism – EULAR) [9], а затем и национальные ревматологические ассоциации ряда стран опубликовали рекомендации, в которых постулирована обязательная иммунизация инактивированной вакциной против гриппа всех пациентов с РЗ при отсутствии противопоказаний. Полученные нами данные свидетельствуют о безопасности вакцинации против гриппа пациентов с РА и АС, что подтверждается отсутствием серьезных поствакцинальных реакций либо обострения РЗ после вакцинации независимо от проводимой антиревматической терапии, длительности или активности заболевания. Об этом свидетельствует динамика показателей DAS28 и BASDAI на протяжении всего периода наблюдения у пациентов с РА и АС соответственно. Данное обстоятельство позволяет поставить вопрос о возможности вакцинации

против гриппа как в неактивной фазе заболевания (согласно рекомендациям EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса при наличии адекватной терапии.

К сожалению, крайне мало внимания в мировой литературе уделяется клинической эффективности вакцинации, что и является целью иммунопрофилактики инфекций. Большая часть современных исследований посвящена иммуногенности тех или иных вакцин, влиянию различных факторов на показатели поствакцинального ответа. В то же время имеются отдельные данные о том, что корреляция между протективным уровнем постиммунизационных антител и собственно протективным эффектом вакцинации против гриппа не является абсолютной [10, 11]. Имеющиеся немногочисленные, но убедительные данные, свидетельствующие о клинической эффективности

вакцинации против гриппа у пациентов с РЗ [12, 13], подтверждаются результатами, полученными нами на протяжении 2 эпидемических сезонов. Так, в течение всего периода наблюдения ни одного случая гриппа или гриппоподобного заболевания выявлено не было. Также не выявлено нарастания частоты других ОРВИ после вакцинации против гриппа.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о хорошей переносимости и эффективности инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у больных с РА и АС, отсутствии негативного влияния вакцинации на активность РЗ. Для более детальной оценки безопасности и эффективности данной вакцины необходимы дальнейшие клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):481–94.
- Baum J. Infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971;14(1):135–7.
- Singh J.A., Cameron C., Noorbaloochi S. et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386(9990):258–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14) 61704-9.
- Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J.M. et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(3):353–61. DOI: 10.1002/acr.21812.
- Listing J., Gerhold K., Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(1):53–61. DOI: 10.1093/rheumatology/kes305.
- Blumentals W.A., Arreglado A., Napalkov P., Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:158. DOI: 10.1186/1471-2474-13-158.
- 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 *Annals of the Rheumatic Diseases*. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580–8. DOI: 10.1136/ard.2010.138461.
- Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361–8.
- 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. DOI: 10.1136/ard.2010.137216.
- Plotkin S.A. Correlates of protection induced by vaccination. *Clinical and Vaccine Immunology*. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(7):1055–65. DOI: 10.1128/CVI.00131-10.
- Plotkin S.A. Complex correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis* 2013;56(10):1458–65. DOI: 10.1093/cid/cit048.
- Rodriguez-Cundin P., Calvo-Río V., Blanco R. et al. SAT0102 Influence of Vaccination Program To Prevent Acute Respiratory Infection in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:702–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.5211.
- Stojanovich L., Milanovic M., Djokovic A. THU0290 Effectiveness and Safety of Influenza Vaccination in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis* 2014;73:283. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2454.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Буханова / D.V. Bukhanova: <https://orcid.org/0000-0002-8591-7488>
 Б.С. Белов / B.S. Belov: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>
 Г.М. Тарасова / G.M. Tarasova: <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>
 Ш.Ф. Эрдес / Sh.F. Erdes: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>
 Т.В. Дубинина / T.V. Dubinina: <https://orcid.org/0000-0002-9970-7123>
 Г.В. Лукина / G.V. Lukina: <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>
 М.В. Черкасова / M.V. Cherkasova: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>
 М.Е. Диатроптов / M.E. Diatroptov: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 01.03.2018. **Принята в печать:** 25.05.2018.
Article received: 01.03.2018. **Accepted for publication:** 25.05.2018.