

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-77-88>

## Иммуногенность и безопасность 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом

Б. Ц. Батожаргалова\*<sup>1</sup>, М. П. Костинов<sup>1,2</sup>, А. Д. Шмитко<sup>1</sup>, Г. В. Лукина<sup>3,4</sup>,  
Д. А. Муртазалиева<sup>3</sup>, Е. Н. Кольцова<sup>3</sup>, Е. В. Жилиев<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)  
Минздрав России, Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва

<sup>4</sup> ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

<sup>5</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>6</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский  
университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

### Резюме

**Актуальность.** Пневмококки относятся к наиболее распространенным возбудителям тяжелых бактериальных инфекций человека. Распространенность инвазивных пневмококковых инфекций среди лиц с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями в 3–4 раза выше, чем в общей популяции. **Цель.** Оценить эффективность вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ 13) пациентов с ревматоидным артритом (РА) на фоне приема различных препаратов. **Материалы и методы.** В обзоре использовались данные научных публикаций PubMed, Web of Science, eLibrary, Национальной базы данных стационаров США, Московского единого регистра артритов, НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой. **Заключение.** Результаты обзора свидетельствуют: больные РА, получающие препараты тсБВП, ГИБП и ГК (<15 мг в сутки), после вакцинации ПКВ 13 способны вырабатывать антитела на защитном уровне к определенным серотипам пневмококка, при этом вакцинация не сопровождается серьезными нежелательными явлениями и не влияет на активность ревматоидного артрита. Лечение метотрексатом у больных РА уменьшало иммунный ответ и функциональную активность антител. На формирование иммунитета оказывает влияние пожилой возраст пациентов.

**Ключевые слова:** ПКВ 13, вакцинация, ревматоидный артрит, иммуногенность, безопасность

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Батожаргалова Б. Ц., Костинов М. П., Шмитко А. Д. и др. Иммуногенность и безопасность 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(1):77-88. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-77-88>

### Immunogenicity and Safety of 13-valent Conjugated Pneumococcal Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis

BT Batozhargalova\*\*<sup>1</sup>, MP Kostinov<sup>1,2</sup>, AD Shmitko<sup>1</sup>, GV Lukina<sup>3</sup>, DA Murtazaliev<sup>3</sup>, EN Koltsova<sup>3</sup>, EV Zhilyaev<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution «I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

<sup>4</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>6</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

### Abstract

**Relevance.** Pneumococci are among the most common causative agents of severe bacterial infections in humans. The prevalence of invasive pneumococcal infections among people with autoimmune inflammatory rheumatic diseases is 3–4 times higher than

\* Для переписки: Батожаргалова Баирма Цыдендамбаевна, д. м. н, ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, 105064, Малый Казенный переулок, 5а. +7 (495) 917-49-00, mech.inst@mail.ru. ©Батожаргалова Б. Ц. и др.

\*\* For correspondence: Batozhargalova Bairma T., Dr. Sci. (Med.), leading research, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution «I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 5a, Maly Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (495) 917-49-00, mech.inst@mail.ru. ©Batozhargalova BT, et al.

in the general population. **Aim.** To evaluate the effectiveness of vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV 13) in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Materials and Methods.** The data of scientific publications PubMed, Web of Science, elibrary, the National Inpatient Database of the USA, the Moscow Unified Register of Arthritis, the V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology were used in the review. V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. **Conclusion.** In the presented review in adult patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving various antirheumatic drugs, the immunogenicity (humoral response, opsonophagocytic activity), safety of vaccines of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine (PCV13) was assessed. Based on the data presented, a conclusion was made about the safe management of PCV13 and the formation of antibodies to pneumococcus in RA patients with targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs), biologic (bDMARDs) and Glucocorticoids (GCs < 15 mg daily). Methotrexate (MTX) in RA patients reduced the pneumococcal response and the functional activity of antibodies.

**Keywords:** PCV13, vaccination, rheumatoid arthritis, immunogenicity, safety  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Batozhargalova BT, Kostinov MP, Shmitko AD, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(1):77-88 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-77-88>

Пневмококки относятся к наиболее распространенным возбудителям тяжелых бактериальных инфекций человека [1–3]. Инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, могут проявляться как в инвазивной, так и в неинвазивной формах [4–7].

Инвазивные пневмококковые инфекции (ИПИ), включают бактериемию без очевидного источника, пневмонию, менингит, инфекционный артрит, сепсис и перикардит со значительной заболеваемостью и смертностью, при этом особому риску подвергаются пациенты с ослабленным иммунитетом, к числу которых относятся больные ревматоидным артритом (РА) [4].

**Цель обзора** – оценить эффективность вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ 13) пациентов с ревматоидным артритом на фоне приема различных препаратов.

### Материалы и методы

В обзоре использовались данные научных публикаций, представленных в PubMed, Web of Science, elibrary, Национальной базы данных стационаров США, Московского единого регистра артритов, НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой.

В систематическом обзоре, включавшем анализ публикаций за 25-летний период, показано, что в Великобритании в среднем во всех возрастных группах заболеваемость ИПИ составила 6,85 на 100 тыс. населения и значительно выше (20,58 на 100 тыс. контингента) среди лиц старше 65 лет [5].

В исследовании, проведенном в Швеции (2016 г.), частота ИПИ в среднем составила 15 на 100 тыс. населения и была в три раза выше среди людей старше 65 лет, 67% пациентов с ИПИ имели коморбидные заболевания. Летальность при ИПИ составила 9,9 % среди всех пациентов, повышалась в 3 раза (до 22%) в пожилом возрасте. При этом за последние 45 лет заболеваемость ИПИ возросла с 5,3 до 12,9 на 100 тыс. населения, однако летальность снизилась с 20% до 10% [6].

По данным мета-анализа, включающего результаты исследований, проведенных в 2000–2020 гг.

в 16 странах Америки, Европы и Азии, смертность от ИПИ в среднем достигает 20,8%. К факторам риска смерти от ИПИ относят > 64 лет (ОШ = 3,0, 95% ДИ [2,5–3,7]), проживание в доме престарелых (ОШ = 1,6, 95% ДИ [1,1–2,3]), внутрибольничные инфекции (ОШ = 2,1, 95% ДИ [1,5–2,9]), развитие септического шока (ОШ = 13,3, 95% ДИ [4,5–39,3]), сопутствующие хронические заболевания (ОШ = 2,3, 95% ДИ [1,8–3,1]), солидные опухоли (ОШ = 5,3, 95% ДИ [2,1–13,7]), иммунодефицитные состояния (ОШ = 1,7, 95% ДИ [1,3–2,1]) и злоупотребление алкоголем (ОШ = 3,1, 95% ДИ [2,1–4,6]) [7].

В работе N. Asai показано, что *Streptococcus pneumoniae* в 25–50% является причиной внебольничной пневмонии (ВП) в общей популяции [2].

Shigayeva A. с соавт. определили, что частоту ИПИ среди лиц с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (СКВ, системным склерозом, синдромом Шегрена и полимиозитом/дерматомиозитом) в 3–4 раза выше, чем в общей популяции [8]. У пациентов, страдающих ревматоидным артритом, случаи ИПИ регистрируются существенно чаще, чем в среднем по популяции. Так, заболеваемость ИПИ среди пациентов с РА составляет 72 на 100 тыс. человеко-лет (95% ДИ [58,2–89,6]), летальность от ИПИ у пациентов с РА – 10%, (ОР 4,9, 95% ДИ [3,9–6,1]) [5]. Vackhaus E. с соавт. установили, что использование иммуносупрессивных препаратов, особенно глюкокортикоидов, ведет к увеличению риска ИПИ в 2,1 раза (95% ДИ 1,1–4,0) у больных РА [6].

По информации Национальной базы данных стационаров США, 0,14% пациентов с ревматоидным артритом было госпитализировано с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae* [9]. В популяционном датском когортном исследовании указывается, что среди госпитализированных с пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, доля пациентов с РА составила 2,3% [10].

По данным Московского единого регистра артритов за 2018–2020 гг., пневмония диагностируется у 2,2% пациентов с РА; тяжелые пневмонии – у 1,7% [11]. Ретроспективный анализ историй

болезни в разные периоды (1994–1996 г., 2003–2006 г.), проведенный в НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой (2009 г.), показал, что частота ВП у госпитализированных больных с РА составила 0,8%. Факторами риска развития ВП у пациентов с РА были: высокая активность заболевания (ОШ = 15,5, 95% ДИ [5,3–45,1],  $p < 0,001$ ), хронические заболевания легких (ОШ = 7,4, 95% ДИ [1,4–39,9],  $p = 0,01$ ), отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (ОШ = 5,6, 95% ДИ [2,3–14,1],  $p < 0,001$ ) и прием глюкокортикоидов (ГК) в монотерапии (ОШ = 6,4, 95% ДИ [1,8–23,1],  $p = 0,005$ ) [12].

В целом можно констатировать, что пневмококковые инфекции представляют серьезную проблему для современной медицины в силу большой их распространенности и значительной тяжести. Пациенты с ревматоидным артритом составляют одну из наиболее уязвимых для таких инфекций категорий больных.

Эффективность пневмококковой вакцинации пациентов с ревматоидным артритом

Инфекции, вызванные *S. pneumoniae*, можно предотвратить с помощью вакцинации [2,5,8]. В настоящее время доступны пневмококковые вакцины: 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ23), 13- и 15-валентные пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ 13, ПКВ 15) для больных РА. В отличие от ППВ23, конъюгированные вакцины индуцируют Т-клеточно-зависимый иммунный ответ, приводящий к выработке В-клеток памяти [13–16].

Вакцинация взрослых с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями против пневмококковой инфекции впервые была включена в 2011 г. в рекомендации Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) [17] и подтверждена в рекомендациях 2019 г. для пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями, получающими иммуносупрессивное лечение и, следовательно, предполагается для всех пациентов с РА [18].

Тем не менее, охват вакцинацией, особенно от пневмококковой инфекции, пациентов с РА, получающих иммуносупрессивную терапию, все еще довольно низкий [19,20]. Это объясняется, в частности, опасениями о реактивации аутоиммунного заболевания. Однако, несмотря на отдельные сообщения о случаях обострений ревматических заболеваний после вакцинации, большинство опубликованных данных говорят о том, что иммунизация инактивированными вакцинами безопасна и не увеличивает активность заболевания у пациентов с РА [21–23].

Другимстораживающим моментом в отношении вакцинации пациентов с РА является вопрос о влиянии используемых для лечения РА иммуносупрессивных препаратов на формирование поствакцинального иммунитета.

По данным литературы мы оценили иммуногенность и безопасность ПКВ 13 у взрослых пациентов

с РА, получающих различные противоревматические препараты [24–32] (табл. 1).

Больные РА получают в качестве базисной противовоспалительной терапии препарат (БПВП) метотрексат МТ [24–27], в качестве таргетного синтетического базисного противовоспалительного препарата (тсБПВП) – барицитиниб (БАРИ), или тофацитиниб (ТОФА), или упадацитиниб (УПА), или пефицитиниб (ПЕФИ) в комбинации с МТ [28–30]. Части пациентов назначаются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), среди которых ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО- $\alpha$ ) – этанерцепт (ЭТЦ) в комбинации с МТ [31,32], или адалимумаб (АДА), или голимумаб (ГЛМ), или цертолизумаб пэгол (ЦЗТ), или инфликсимаб (ИНФ) в комбинации с МТ [32]. Треть пациентов с РА получали одновременно ГК в низких или средних дозах [25–38] (см. табл. 1).

Как показано в ряде исследований, возраст пациентов с РА – 55,1–68,6 лет, преобладали женщины 67–91,5%. Длительность заболевания составила от 0 до 17,3 лет [24–30,32]. Положительный ревматоидный фактор (РФ) имелся у 59–100% пациентов, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) выявлялись у 45–92% [24–27,30–32] (см. табл. 1).

Индекс активности DAS28 (Disease Activity Index) составил 2,2–4,7 балла, что соответствовало в среднем умеренной степени активности заболевания, DAS28 определен в 6 исследованиях [26–29,31,32] (см. табл. 1). CDAI (Clinical Disease Activity Index) – клинический индекс активности болезни оценивался в 3 исследованиях при применении тсБПВП в сочетании с МТ в сравнении с монотерапией МТ и соответствовал низкой активности РА от 4,7 до 8,9 балла [28–30]. Индекс SDAI (Simplified Disease Activity Index) определялся лишь в 1 исследовании и соответствовал низкой активности заболевания 9,9 балла [28]. HAQ (Health Assessment Questionnaire) – опросник оценки состояния здоровья активности повседневной жизни был представлен в 2 исследованиях и оценивался в 0,3–0,9 балла, что соответствует минимальным функциональным нарушениям жизнедеятельности [24,28].

В двух рассмотренных исследованиях анализировалась коморбидность при РА [31,32]. У больных с РА наиболее часто диагностировались сердечно-сосудистые (55%), гастроинтестинальные (36%), эндокринные и метаболические (27%) коморбидные состояния [31]. По данным Caporuscio S. и соавт., диабет, ХОБЛ и хроническая болезнь сердца установлены у 47% больных с РА [32].

Защитный уровень поствакцинальных антител, судя по публикациям, для пациентов с РА определяется на национальном уровне в качестве «защитного», определяется произвольно и сильно варьирует, поскольку уровень «серопротекции» против большинства пневмококковых заболеваний не установлен [33]. Американской академией аллергии,

**Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика поствакцинального периода у пациентов с РА по данным литературы (ПКВ 13)**

**Table 1. Clinical and laboratory characteristics of post-vaccination period in patients with rheumatoid arthritis according to the literature (PCV13)**

Первый автор, год First author, year	Показатели поствакцинального периода Indicators of the post-vaccination period	Число пациентов, иммуносупрессивная терапия, Patient's number, immunosuppressive therapy, doses	Возраст, годы Age, years	Женщины, % Women, %	Длительность заболевания, годы Duration of the disease, median (range)	РФ+, % RF positive, %	АЦПП+, % ACPA positive, %	DAS 28 исходно, баллы DAS 28 at inclusion, median (range)
Kapetanovic M, 2017 [24]	S6B и 23F, ОФА 23F ОРА 23F Через 4–6 нед. After 4–6 week	10 РА МТ (20 мг/нед.) 10 RA MTX (20 mg/week)	67,4 (39,1–78,6)	70	8 (1–39)	80	70	–
		10 РА без БПВП 10 RA without DMARD	67,3 (38,6–86,7)	80	0 (0–12)	80	50	–
Nived P, 2018 [25]	S6B и 23F, ОФА 23F ОРА 23F Через 4–6 нед. After 4–6 week	50 РА без БПВП 50 RA without DMARD 29 ГК (5 мг/сут.) 29 GC (5 mg/day)	66,9 (35–87)	78	5,6 (0–36)	78	69	–
		10 РА МТ 10 RA MTX	67,4 (39–79)	70	13,1 (2–40)	80	70	–
		15 ПСШ без БПВП 15 pSS without DMARD 2 ГК (0 (0–10) мг/сут.) 2 GC (0 (0–10) mg/day)	62,3 (25–89)	87	7,0 (0–23)	43	8	–
		49 здоровые (контроль) 49 healthy (control)	57,2 (17–85)	63,3	–	–	–	–
Nived P, 2021 [26]	11 серотипов 11 serotypes (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 18C, 19A, 19F и 23F) Через 4–6 нед. After 4–6 week	11 РА МТ (20 мг/нед.) 11 RA MTX (20 mg/week) ГК (0 (0–15) мг/сут.) GC (0 (0–15) mg/day)	63,1 (39,5–82,1)	90	0,8 (0,1–29)	100	45	4,6 (2,2–6,0)
		12 РА без БПВП 12 RA without DMARD ГК (0 (0–5) мг/сут.) GC (0 (0–5) mg/day)	56,6 (29,7–74,3)	67	5,4 (0,1–54)	75	92	4,7 (2,9–7,0)
		13 здоровые (контроль) 13 healthy control	40,0 (32,1–62,7)	67	–	–	–	–
Elmér E, 2022 [27]	11 серотипов 11 serotypes (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 18C, 19A, 19F и 23F) через 4–6 нед. After 4–6 week	11 РА МТ (20 мг/нед.) 11 RA MTX (20 mg/week) 5 ГК (5 мг/сут.) 5 GC 5 mg/day)	62,9 (58,3–66,7)	91	0,3 (0,2–0,6)	100	45	4,6 (3,6–5,6)
		13 РА без БПВП 13 RA without DMARD 2 ГК (3,75 мг/сут.) 2 GC (3,75 mg/day)	61,2 (43,1–68,0)	69	5,5 (0,3–16,6)	77	85	4,6 (3,1–5,2)
		13 здоровые (контроль) 13 healthy (control)	41,1 (35,9–56,5)	61,5	–	–	–	–

Примечание: РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), DAS – Disease Activity Index, ОФА – опсонфагоцитарная активность, РА – ревматоидный артрит, ПСШ – первичный синдром Шегрена, ОА – остеоартрит. БПВП – базисные противовоспалительные препараты, МТ – метотрексат. Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты тоБПВП: БАРИ – барицитиниб, ТОФА – тофацитиниб, УПА – упадацитиниб, ПЕФИ – пефидитиниб. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) иФНО-α: ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ГЛМ – голимумаб, ЦЗТ – цертолизумаба пэгол, ЭТЦ – Этанерцепт. ГК – глюкокортикоиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.  
Note: RF – Rheumatoid factor, ACPA – Antibodies against citrullinated peptides, DAS28 – Disease Activity Score 28 joints examined, OPA – Opsonophagocytic activity assay, RA – Rheumatoid arthritis, pSS – primary Sjögren's syndrome, OA – osteoarthritis, DMARD – disease-modifying antirheumatic drug treatment, MTX – methotrexate, tsDMARDs – targeted synthetic DMARDs, BARI – baricitinib, UPA – upadacitinib, TFC – tofacitinib, PEFI – peficitinib, TNFi – tumour necrosis factor inhibitor, ADA – adalimumab, GLM – golimumab, CZP – certolizumab pegol, INF – infliximab, ETA – etanercept. GC – glucocorticoids, NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Таблица 1. Продолжение  
Table 1. Continuation

Первый автор, год First author, year	Показатели поствакцинального периода Indicators of the post-vaccination period	Число пациентов, иммуносупрессивная терапия, Patient's number, immunosuppressive therapy, doses	Возраст, годы Age, years	Женщины, % Women, %	Длительность заболевания, годы Duration of the disease, median (range)	РФ+, % RF positive, %	АЦПП+, % АСРА positive, %	DAS 28 исходно, баллы DAS 28 at inclusion, median (range)
Winthrop K, 2019 [28]	13 серотипов 13 serotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F) ОФА 4 серотипа ОРА 4 serotypes (4, 6B, 14 и 23F). Через 5 и 12 нед. After 5 and 12 week	94 РА БАРИ+ МТ (18,2 мг/нед.) 94 RA BARI + MTX (18,2 mg/week) 12 РА БАРИ без МТ 12 RA BARI without MTX 87 БАРИ (4 мг/сут.), 16 (2 мг/сут.) 87 BARI (4 mg/day), 16 (2 mg/day) 32 ГК (6,2 мг/сут.) 32 GC (6,2 mg/day)	55,1 (11,5)	80	12,1 (9,3)			2,9 (1,1)
Winthrop K, 2022 [29]	12 серотипов 12 serotypes (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F) Через 4 и 12 нед. After 4 and 12 week	111 РА УПА 111 RA UPA 87 УПА (15 мг/сут.) 87 UPA (15 mg/day) 24 УПА (30 мг/сут.) + МТ 24 UPA (30 mg/day) + MTX 49 ГК (5 мг/сут.) 49 GC (5 mg/day)	58,4 (12,0)	85,6	9,3 (3,4 – 35,0)			2,2 (1,0) СРБ
Mori S, 2022 [30]	13 серотипов 13 serotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A и 23F) Через 4 – 6 нед. After 4 – 6 week	10 РА МТ (7,2 мг/сут.) 10 RA MTX (7,2 mg/week)	60,0 (2,4)	90	8,5 (3,2)	90	90	–
		20 РА тсБПВП 20 RA tsDMARDs 15 ТОФА (5 мг 2 раза/сут.) 15 TFC (5 mg twice daily) 3 ПЕФИ (150 мг/сут.) 3 PEFI (150 mg/ daily) 2 БАРИ (4 мг/сут.) 2 BARI (4 mg/daily) 2 ВАРИ (4 мг/сут.) 2 VARI (4 mg/day) 4 ГК (0,95 мг/сут.) 4 GC (0,95 mg/day)	65,9 (9,5)	91,5	17,3 (14,8)	90	90	–
		23 РА тсБПВП + МТ (7,9 мг/нед.) 23 RA tsDMARDs + MTX (7,9 mg/week) 22 ТОФА (5 мг 2 раза/сут.) 22 TFC (5 mg twice daily) 1 ПЕФИ (150 мг/сут.) 1 PFI (150 mg/ daily) 7 ГК (1,30 мг/сут.) 7 GC (1,30 mg/day)	68,6 (8,0)	73,9	16,2 (9,1)	87	82,6	–
Rakoczi E, 2016 [31]	анти-ППВ23 антитела Anti-PCP IgG Через 4 и 8 нед. After 4 and 8 week	22 РА иФНО-α 22 RA TNFi 15 ЭТЦ 50 мг/сут п/к + МТ (12,3 мг/нед.) 15 ETA 50 mg/day SC+ MTX (12,3 mg/week) 4 ЭТЦ + МТ+ КС (2,8 мг/сут.) 4 ETA + MTX+ GC (2,8 mg/day) 7 ЭТЦ 7 ETA 1 ЭТЦ + КС 1 ETA + GC	55,1 ± 10,4	77,3	–	59	50	2,8 ± 0,6 (СРБ)
		24 ОА контрольная группа (НПВП и анальгетики) 24 OA control group (NSAIDs and analgetics)	63,9 ± 9,8	75	–	0	0	–

Таблица 1. Продолжение  
Table 1. Continuation

Первый автор, год First author, year	Показатели поствакцинального периода Indicators of the post-vaccination period	Число пациентов, иммуносупрессивная терапия, Patient's number, immunosuppressive therapy, doses	Возраст, годы Age, years	Женщины, % Women, %	Длительность заболевания, годы Duration of the disease, median (range)	РФ+, % RF positive, %	АЦПП+, % ACPA positive, %	DAS 28 исходно, баллы DAS 28 at inclusion, median (range)
Caporuscio S, 2018 [32]	13 серотипов 13 serotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A и 23F) Через 1, 6 и 12 мес. After 1, 6 and 12 month	38 РА: 38 RA 11 МТ (15 мг/нед.) 11 MTX (15 mg/week) 14 иФНО-α ЭТЦ (5 + МТ) 14 TNFi ETA (+5 MTX) 13 иФНО-α + МТ 13 TNFi + MTX 8 АДА (5 + МТ) 8 ADA (+ 5 MTX) 2 ГЛМ + МТ 2 GLM + MTX 2 ЦЗТ, 2 CZP, 1 ИНФ + МТ 1 INF + MTX 13 ГК (7,5 мг/сут.) 13 GC (7,5 mg/day)	62,4 ± 11	89	<10 лет–19 <10 лет–19	63	53	3,2 ± 1,0
		20 здоровые (контроль) 20 healthy (control)	62,7 ± 12	50	–	–	–	–

астмы и иммунологии (American Academy of Allergy Asthma and Immunology – AAAAI) рекомендовано для взрослых принимать за защитный (адекватный) уровень содержания антител к каждому вакцинному серотипу.  $\geq 1,3$  мг/мл. [34–36]. В то же время в Великобритании при использовании национальной диагностической системы минимальный защитный уровень определен по результатам многочисленных исследований, как 0,35 мкг/мл [37].

#### Гуморальный ответ при различных схемах лечения

В двух исследованиях показано, что у пациентов с РА, получавших в качестве БПВП МТ в течение 4 недель до вакцинации ПКВ 13, наблюдалось повышение уровня антител к серотипу (S) 6B ( $p < 0,05$ ) [24,25]. В то же время у пациентов, не принимавших БПВП, наблюдалось повышение антител, как к S 6B, так и S 23F ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). У больных РА, не получавших БПВП, среднее геометрическое содержание антител IgG к S 6B повышалось в 2,3 раза (с 2,5 95% ДИ [0,7–8,3] до 5,7 95% ДИ [2,1–15,4] г/л), и в 4,2 раза к S 23F (с 2,4 95% ДИ [1,2–4,7] до 10,1 95% ДИ [5,2–19,5]) через 4–6 недель после вакцинации. Уровень IgG к S 6B у пациентов, принимавших МТ, повышался в 1,6 раза (с 1,3 95% ДИ [0,5–32] до 2,1 95% ДИ [0,7–6,4]) и в 1,7 раза – к S 23F (с 1,0 95% ДИ [0,3–4,1] до 1,7 95% ДИ [0,6–4,4]). Следует отметить, что из двух исследуемых серотипов выявлено достоверное различие только для серотипа 23F. Уровень поствакцинальных антител к S23F был значительно ниже у пациентов с РА, получавших МТ, по сравнению с пациентами с РА без терапии БПВП ( $p=0,007$ ). Поствакцинальные

антитела к обоим серотипам выявлены у 10% пациентов с назначением МТ и у 40% лиц без приема БПВП [24].

В исследовании Nived P. и соавт. (2018) среднее геометрическое концентрации (СГК) антител до вакцинации существенно не отличалось между группами пациентов и контрольной группой. После вакцинации СГК антител для обоих серотипов S 6B и S 23F увеличились у больных РА без назначения БПВП ( $p < 0,001$ ), первичным синдромом Шегрена (ПСШ) ( $p = 0,05$  и  $p < 0,006$ ) и в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), у больных РА, принимавших МТ повысилась только СГК IgG к S 6B ( $p = 0,05$ ) [25].

Больные были вакцинированы ПКВ 13 через 6–12 недель после начала лечения и получали МТ в неизменной дозе (20 мг/неделю) в течение не менее 4 недель после вакцинации. В группе не получавших БПВП и в группе здорового контроля вакцинация была произведена во время включения в исследование [26,27]. Анализ гуморального ответа к 10–12 серотипам пневмококка, включенных в ПКВ 13, показал, что 2 кратное или большее увеличение IgG к  $\geq 6$  серотипам из 11 наблюдалось у 90% здоровых, 87,5% больных РА без приема БПВП и у 56% больных РА, принимавших МТ [26,27]. Количество серотипов, к которым выработались защитные антитела, было ниже у пациентов, принимавших МТ, по сравнению с группой без терапии БПВП ( $p = 0,04$  и со здоровыми ( $p = 0,003$ ) [26].

В работе Elmér E. с соавт. показано, что через 4–6 недель после вакцинации ПКВ 13  $\geq 2$ -кратное увеличение уровня антител к  $\geq 6$  серотипам пневмококка из 11 отмечено лишь у 56% пациентов с РА, получавших МТ, по сравнению с пациентами

без терапии БПВП (87,5%) и здоровыми (90%). Количество серотипов, к которым отмечалось  $\geq 2$ -кратное увеличение уровня IgG, достоверно различалось между здоровыми и получавшими МТ (9 серотипов 95% ДИ [8,2–11,0] и 6 серотипов 95% ДИ [1,0–7,5] соответственно,  $p = 0,02$ ). Кроме того, пациентов с РА, получавших МТ, разделили на 2 группы: ответившие на вакцинацию ( $\geq 2$ -кратное увеличение титров антител к  $\geq 6$  серотипам пневмококка) и не ответившие. Не установлено статистически значимых различий между группами в отношении возраста, продолжительности и активности заболевания DAS28 или дозы МТ. Во время вакцинации, т.е. в период, когда применялась постоянная доза МТ в течение четырех недель, СОЭ была выше у неответивших на вакцинацию ( $p=0,03$ ) [27].

Таким образом, можно констатировать, что МТ ухудшал синтез антител после вакцинации.

В исследовании Winthrop K.L. и соавт. пациенты с РА получали терапию тсБПВП (барицитиниб – БАРИ) в дозе 2 мг или 4 мг, а также МТ (18,2 мг/нед.) или ГК (6,2 мг/сут.) в стабильной дозе > 6 недель до прививки ПКВ 13 и вакциной Бустрикс (против дифтерии, столбняка и коклюша – АбКДС) в дозе 0,5 мл в/м в противоположные руки [33]. У 68% (95% ДИ [58,4–76,2]) больных с РА на фоне приема БАРИ отмечено 2 кратное или больше повышение IgG к  $\geq 6$  серотипов пневмококка из 13 вакцинных на 5-й и 12-й неделях после иммунизации. Число пациентов с ответом на ПКВ 13 не зависело от дозы БАРИ (2 или 4 мг в сутки), сопутствующих ГК и ответа на лечение по индексу SDAI. Гуморальный ответ ( $\geq 2$ -кратное повышение IgG к  $\geq 6$  серотипам пневмококка) на введение ПКВ 13 был схожим у пациентов, принимавших ГК, – 71% (95% ДИ [53,4–83,9]), по сравнению с теми, кто не принимал, – 67% (95% ДИ [55,2–76,5]). У пожилых пациентов (старше 65 лет) гуморальный ответ был ниже по сравнению с больными <65 лет. У больных РА, получавших БАРИ, СГК IgG через 5 недель после вакцинации варьировала от 1,39 мг/мл к S 4 до 5,84 мг/мл к S 1 по сравнению с 0,48 мг/мл и 1,04 мг/мл исходно. СГК были значительно выше по сравнению с исходным уровнем для всех серотипов на 5-й и 12-й неделе ( $p \leq 0,001$ ) [28]. В исследовании, описанном Winthrop K., с соавт., в течение  $\geq 4$  недель до и после вакцинации больные РА получали упадацитиниб (УПА) 15 мг или 30 мг + фоновый МТ и почти половина (44,1%) ГК (5 мг/сут.) [29]. У пациентов с РА, получавших УПА в дозе 15 мг в сутки, отмечено на введение ПКВ 13  $\geq 2$ -кратное увеличение концентрации антител в  $\geq 6$  из 12 вакцинных серотипов на 4-й и 12-й неделях соответственно у 67,5% (95% ДИ [57,4–77,5]) и 64,6% (95% ДИ [54,0–75,1]) и при дозе УПА 30 мг в сутки – 56,5% (95% ДИ [36,3–76,8]) и 54,5% (95% ДИ [33,7–75,4]) соответственно. В исследовании 97% пациентов получали МТ в составе терапии, несмотря на это, у 75% пациентов

на комбинированной терапии УПА 15 мг в сутки + МТ была отмечена выработка антител. ГСК был ниже у пожилых пациентов и не зависел от приема ГК. По сравнению с первоначальным рост СГК антител наблюдался для каждого из 13 пневмококковых вакцинальных серотипов на 4-й и 12-й неделях после вакцинации [29].

В исследовании Mori S. и соавт. (2022) вакцинация ПКВ 13 проведена через  $\geq 12$  недель терапии тсБПВП, (тофацитиниб (ТОФА) 5 мг два раза, пефцитиниб (ПЕФИ) 150 мг или БАРИ 4 мг и / или МТ (6–8 мг в неделю) [36].

Как монотерапия МТ, так и монотерапия тсБПВП не снижали иммуногенность ПКВ 13 у пациентов с РА, в отличие от комбинированной терапии тсБПВП + МТ. Уровень антител был одинаковым у больных РА при приеме любого тсБПВП (ТОФА – 93,3%, БАРИ – 100% и ПЕФИ – 100%). Число пациентов, ответивших выработкой антител на вакцинацию, было одинаковым независимо от рентгенологической стадии РА, оценки CDAI и использования ГК [36].

Анализ данных свидетельствует, о том что примерно две трети пациентов с РА, получавших барицитиниб (независимо от дозы), упадацитиниб в дозе 15 мг в сутки, дали иммунный ответ на ПКВ 13, несмотря на прием МТ. Иммунная реакция на ПКВ 13 не зависела от приема ГК.

Имуногенность ПКВ 13 может быть оценена по результатам двух исследований с участием больных РА, получавших лечение иФНО- $\alpha$ . В исследовании Rakoczi É. с соавт. пациентам назначались этанерцепт (ЭТЦ) 50 мг/сут. п/к в комбинации с МТ (12,3 мг/нед.) или монотерапия (не менее 1 года), вакцинация ПКВ 13 была проведена за 5 день до введения следующей дозы ЭТА [31]. Ответ на вакцинацию выражался  $\geq 2$ -кратным увеличением уровня IgG и у пациентов с РА и в контрольной группе составил  $110,1 \pm 68,2$  мг/л и  $124,0 \pm 99,0$  мг/л соответственно, различия недостоверны. Через месяц после вакцинации уровень IgG увеличился у пациентов с РА до  $247,7 \pm 155,6$  мг/л, а в контрольной группе до  $417,7 \pm 198,3$  мг/л ( $p < 0,001$ ). Через месяц СГК антител повышалась в 2,6 раза в больных РА и в 6,1 раза в контрольной группе ( $p = 0,016$ ), а через 8 недель – в 2,1 раза и в 5,2 раза соответственно [37]. У пациентов с РА, получавших комбинированную терапию (ЭТА+МТ), наблюдалось через месяц и через 2 месяца более выраженное увеличение уровня антител (в 2,9 и в 2,2 раза), чем у пациентов с РА на монотерапии ЭТА (2,1 и 1,8 раза). Различия, однако, не были достоверными. Старческий возраст был предиктором нарушения синтеза антител у пациентов с РА [31].

Caporuscio S. с соавт. в своей работе, в частности, рассмотрели эффективность ПКВ 13 у пациентов с РА, получающих длительную иммуносупрессивную терапию иФНО- $\alpha$  (ЭТЦ, АДА, ГЛМ, ЦЗТ и ИНФ) в виде моно- и/или комбинированной терапии

с МТ в стабильной дозе (15 мг/нед.) и ГК (7,5 мг/сут.) в течение 4 недель [32]. Авторы выбрали в качестве исходной оценки увеличение сероконверсии антител  $\geq 2$  по сравнению с довакцинальным периодом для всех 13 серотипов ПКВ 13. Через месяц после прививки не было различий между уровнем IgG у пациентов с РА и здоровых лиц, за исключением S 6B и S 19A ( $p < 0,001$ ); через 6 месяцев также не было различий, за исключением S 5, S 6B, S 7F, S 9V, S 19A и S 19F ( $p < 0,01$ ); через 12 месяцев ситуация сохранялась, за исключением S1, S3, S4, S6B, S7F и S9V ( $p < 0,02$ ). В обеих группах через 1 месяц наблюдалось 2-кратное увеличение СГК антител по сравнению с исходным ко всем серотипам, кроме одного; через 6 месяцев, за исключением S3, S4 и S 6A в группе РА и S 6A и S 7F у здоровых; через 12 месяцев антитела обнаруживались к 7 из 13 (54%) серотипов у пациентов с РА и у здоровых к 8 из 13 (62%) [32].

Не обнаружено влияния определенного типа иммуносупрессивного лечения на развитие иммунного ответа. Не было отмечено существенного влияния на выработку антител активности заболевания или профиля аутоантител [32].

Таким образом, у пациентов с РА, получающих ИФНО- $\alpha$  вакцинация ПКВ 13 показала достаточную иммуногенность. Начиная с пожилого возраста происходило снижение синтеза антител у пациентов с РА.

#### Опсонифагоцитарная активность

Опсонифагоцитарная активность (ОФА) определяет способность сывороточных антител усиливать фагоцитарную эффективность клеток. Иммуногенность, измеряемая с помощью ОФА, предложена в качестве основы для сравнения вакцин у взрослых [38,39]. Защитным ответом считается  $\geq 2$ -кратное увеличение поствакцинального ОФА для 70% серотипов [39], ранее применялось для оценки  $\geq 4$ -кратного увеличения ОФА [40]. Опсонифагоцитарная активность изучалась в трех оригинальных исследованиях (два исследования с назначением пациентам с РА БПВП (МТ) и одно с приемом тсБПВП (БАРИ)). Опсонифагоцитарная способность к серотипу S 23 F была снижена у больных, принимавших МТ [24,25]. Лишь у 25% пациентов с РА, получавших МТ, наблюдалось увеличение ОФА по отношению к S 23F, в сравнении с 75% пациентов с РА, без не имевших назначения БПВП. Лечение МТ приводило к снижению опсонизирующей функции антител [24].

Обнаружена положительная корреляция между ростом ОФА и увеличением серотип-специфических IgG до и после вакцинации у пациентов с РА, не принимавших БПВП ( $R = 0,28$ ,  $p = 0,03$ ) и у здоровых ( $R = 0,45$ ,  $p = 0,001$ ). Не выявлено корреляционной связи между уровнем антител и ОФА у пациентов с РА пожилого и старческого возраста и у принимающих ГК [25].

Устойчивый иммунный ответ на вакцинацию был продемонстрирован на 5-й и 12-й неделях

больными РА, получавшими БАРИ. На 5-й неделе количество пациентов с  $\geq 2$ -кратным увеличением поствакцинального ОФА варьировало от 47,0% в отношении к S 14 до 76,0% – S 6B и был схожим к S 4 и S 23F. Более низкая ОФА отмечена у пожилых пациентов с РА ( $\geq 65$  лет) в отношении четырех серотипов (4, 6B, 14 и 23F), тогда как у принимавших и непринимавших БАРИ среднее геометрическое титров ОФА для четырех оцениваемых серотипов было значительно повышено как на 5-й, так и на 12-й неделе после прививки по сравнению с уровнем до вакцинации ( $p \leq 0,001$ ) [28].

Эти данные свидетельствуют о том, что примерно у двух третей пациентов с РА, получавших барицитиниб, достигнут функциональный иммунный ответ на вакцинацию ПКВ 13. Лечение МТ приводило к снижению опсонифагоцитарной активности.

#### Клиническая эффективность

К сожалению, крайне мало данных о клинической эффективности ПКВ 13 у пациентов с ревматоидным артритом.

В исследовании Caporuscio S. и соавт. при наблюдении в течение года за 38 пациентами с РА у двоих отмечался продуктивный кашель, при бактериальном посеве мокроты *S. pneumoniae* не установлен [32]. Пневмоний и воспаления верхних дыхательных путей не наблюдалось.

При анализе данных базы Московского единого регистра артритов установлено, что среди привитых против пневмококковой инфекции острые респираторные инфекции возникали достоверно позже (первое инфекционное событие) ( $n = 40$ ), чем среди невакцинированных ( $n = 757$ ) ( $p = 0,012$  и  $p = 0,009$  соответственно). Отмечен меньший риск развития любой инфекции (ОР = 0,39, 95% ДИ [0,18–0,84],  $p = 0,015$ ) и риск развития острых респираторных инфекций (ОР = 0,32, 95% ДИ [0,13–0,79],  $p = 0,014$ ) у пациентов, вакцинированных ПКВ 13, в сравнении с невакцинированными. Среди вакцинированных ПКВ 13 75% пациенты с РА получали ТОФА, 7,5% – ТЦЗ, 75% – ИФНО- $\alpha$ , 10% – ритуксимаб, 47,5% – дополнительно МТ и ГК (кумулятивная доза  $17,2 \pm 45,2$  г). В исследовании не удалось выявить связи между используемыми селективными иммуносупрессорами и клинической эффективностью вакцинации [11].

#### Безопасность ПКВ 13

Анализ научных публикаций о безопасности иммунизации ПКВ 13 (влияние на основное заболевание РА или побочные эффекты от вакцинации) больных РА, получавших БПВП, в целом свидетельствует о хорошей переносимости вакцины. Все зарегистрированные нежелательные явления (НЯ) относились к легким и временным (продолжительностью от 1–2 дней до 1–2 недель) у больных РА, не принимавших БПВП, у получавших МТ не было отмечено повышения активности заболевания [25].



В исследовании Winthrop K.L. и соавт. (2019) безопасность ПКВ13 на фоне лечения тсБПВП прослежена на протяжении 4–12 недель. В поствакцинальном периоде у 30 (28,3%) больных РА на терапии БАРИ зарегистрированы НЯ. Так, 7 пациентов (6,6%) сообщили о реакциях в месте инъекции, которые включали боль и эритему; 2 больных отметили умеренную боль (один пациент связал ее с инъекцией ПКВ 13 и АбКДС и один – с вакциной АбКДС). Три пациента (2,8%) сообщили о серьезных НЯ, но эти события не были расценены, как связанные с введением вакцины [28].

В исследовании Winthrop K. L. и соавт. (2022) в течение 30 дней после вакцинации у 18 (16,2%) пациентов с РА на терапии УПА в дозе 15 и 30 мг в сутки проявлялись НЯ, большинство из них были легкие (88,9%), серьезные НЯ отсутствовали. В течение одного дня после вакцинации у двоих пациентов (2,3%) была лихорадка, все больные, находившиеся на терапии УПА в дозе 15 мг/сут., жаловались на боль в месте инъекции и головную боль [29]. В исследовании Mori S. и соавт. показано, что в течение 4–6 недель после вакцинации ни у одного из 53 пациентов с РА, имевших различные схемы лечения иммуносупрессорами, не наблюдалось системных побочных эффектов (включая лихорадку, головную боль, миалгию, астению и утомляемость) или местных побочных эффектов (включая боль, уплотнение и эритему в месте инъекции). Кроме того, за этот период ни у одного пациента не было обострений РА.

В исследовании Caroguscio S. и соавт. в течение 12 месяцев после прививки серьезных НЯ не было зарегистрировано [32]. Авторы не выявили влияния вакцинации на активность заболевания: у вакцинированных пациентов с РА не наблюдалось существенного изменения индекса DAS28 через 1, 6, 12 месяцев ( $3,3 \pm 0,97$ ,  $3,2 \pm 1,0$  и  $3,1 \pm 1$ , соответственно) по сравнению с исходными значениями ( $3,1 \pm 1,0$ ). Динамика аутоантител не показала каких-либо изменений (нового появления или увеличения титра), и маркеры воспаления оставались стабильными в течение периода наблюдения.

Таким образом, вакцина ПКВ 13 безопасна для больных с РА, находящихся на лечении БПВП, тсБПВП, иФНО- $\alpha$ , не сопровождается серьезными нежелательными явлениями и не влияет на активность ревматоидного артрита. Европейская лига борьбы с ревматизмом (EULAR) Американский колледж ревматологии (ACR), Ассоциация ревматологов России (АРР) предлагают проведение вакцинации против пневмококковой инфекции пациентам с РА [41–43]. В 2021 г. утверждены клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (утв. Минздравом России 18.10.2021), в которых, в частности, всем пациентам с РА при отсутствии противопоказаний (предпочтительно в период неактивной фазы болезни, до планируемой иммуносупрессии) показана иммунизация инактивированными вакцинами против пневмококковой инфекции [44].

Пациентам с РА в возрасте моложе 65 лет, принимающим иммуносупрессивные препараты, АСР настоятельно рекомендует вакцинацию против пневмококка.

Независимо от активности заболевания АСР также убедительно рекомендует проводить вакцинацию на фоне приема преднизолона в дозировке  $\leq 10$  мг в день или эквивалентной дозе любого другого ГК. Условно рекомендуется вакцинация при дозировке преднизолона  $> 10$  мг и  $< 20$  мг в день и ее приостановка, пока доза ГК не сократится до эквивалентной дозы преднизолона  $< 20$  мг в день.

#### АСР условно рекомендует вводить несколько вакцин в один и тот же день

Обобщая результаты исследований по оценке иммунологической и клинической эффективности, а также безопасности ПКВ 13, можно констатировать, что пациенты с РА, в том числе получающие различные варианты иммуносупрессивной терапии, способны формировать клинически значимый иммунологический ответ к различным серотипам *S. pneumoniae*. Однако проведенный анализ не позволяет в полной мере оценить, как формируется специфический иммунитет ко всем серотипам ПКВ 13, так как лишь в единичных исследованиях определялись антитела к 13 серотипам. К тому же следует отметить, что антитела к пневмококку определялись в короткие сроки после вакцинации (4–12 недель), лишь в одном исследовании наблюдение составило 12 месяцев. Поскольку иммуносупрессивная терапия (БПВП, тсБПВП, ГИБТ) способна подавлять синтез определенных медиаторов воспаления, недостаточно изучено, как влияет ПКВ 13 на эпидемиологическую структуру респираторных инфекций и иммунные механизмы поствакцинального периода в течение 3–5 лет после введения ПКВ 13 у пациентов с РА. Доступные исследования проведены в небольших группах пациентов. Требуется единое определение защитного уровня поствакцинальных антител, определяющих уровень серопротекции и опсонофагоцитарной активности у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, и критериев клинической оценки.

#### Заключение

Таким образом, результаты обзора свидетельствуют, что больные РА, получающие препараты тсБПВП, ГИБП и ГК (в дозе  $< 15$  мг в сутки), после вакцинации ПКВ 13 способны вырабатывать антитела на защитном уровне к определенным серотипам пневмококка, при этом вакцинация не сопровождается серьезными нежелательными явлениями и не влияет на активность ревматоидного артрита. Лечение метотрексатом у больных РА уменьшало иммунный ответ и функциональную активность антител. На формирование иммунитета оказывает влияние пожилой возраст пациентов.

## Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. ABCs Report: Streptococcus pneumoniae, 2018. Доступно на: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu18.html> (2018).
- Nobuhiro AN, Hiroshige MH. Recent Topics of Pneumococcal Vaccination: Indication of Pneumococcal Vaccine for Individuals at a Risk of Pneumococcal Disease in Adults. *Microorganisms*. 2021 Nov 12;9(11):2342.
- Drijkoningen JJ, Rohde GG. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014;20(Suppl 5):45–51.
- Aalst M, Lotsch F, Spijker R, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2018;24:89–100.
- Chalmers JD, Campling J, Dicker A, et al. A systematic review of the burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. *BMC Pulm Med.* 2016;16:77.
- Backhaus E, Berg S, Andersson R, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: Manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors // *BMC Infect. Dis.* 2016;16:367.
- Chen H, Matsumoto H, Horita N, et al. Prognostic factors for mortality in invasive pneumococcal disease in adult: a system review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Jun 4;11(1):11865.
- Shigayeva A, Rudnick W, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: implications for vaccination programs. *Clin Infect Dis.* 2016;62(2):139–47.
- Potera J, Kambhatla S, Gauto-Mariotti E, Manadan A. Incidence, mortality, and national costs of hospital admissions for potentially preventable infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2021. 40(12):4845–4851.
- Holland-Fischer M, Thomsen RW, Tarp U, Nørgaard M. Prognosis of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis: the role of medication and disease activity prior to admission a population-based cohort study. *RMD Open* 2020;6:e001102.
- Жуляев Е. В., Лукина Г. В., Мартазалиева Д. А. и др. Влияние пневмококковой вакцинации на риск развития инфекционных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение таргетными противовоспалительными препаратами (данные Московского Единого Регистра Артритов (МЕРА)). *РМЖ.* 2021. (7):7–12.
- Белов Б. С., Полянская М. В., Балабанова Р. М. Пневмонии при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(3):67–73.
- Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология.* 2019. 29(1): 19–34.
- Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Костинов М. П., Чучалина А. Г., ред. Издание 2-е, дополненное. М.: Группа МДВ, 2018.–304с.
- Драпкина О. М., Брико Н. И., Костинов М. П. и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. ФГБУ «НИИЦ ТПМ» Минздрава России:2020. – 248 с.
- Пособие для врачей-терапевтов. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Драпкина О. М., Алексеев С. А., Багдасян А. А. и др., Москва, 2019. 34 с.
- van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):414–22.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, 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.
- Nguyen M, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Møller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax\_RA). *Scand J Rheumatol.* 2017.46(6):446–453.
- Hmatouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine.* 2015. 33(12):1446–52.
- Salemi S, D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol.* 2010.29(3):270–314.
- Буханова Д. В., Сергеева М. С., Белов Б. С. и др. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения. *Современная ревматология.* 2018.12(4):85–88.
- Rákóczi E, Szekanez Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open.* 2017 Sep 14;3(2):e000484.
- Kapetanovic MC, Nagel J, Nordström I, et al. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine.* 2017. 7;35(6):903–908.
- Nived P, Saxne T, Geborek P, et al. 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.* 2018.5;2:12.
- Nived P, Pettersson Å, Jönsson G, et al. Methotrexate reduces circulating Th17 cells and impairs plasmablast and memory B cell expansions following pneumococcal conjugate immunization in RA patients. *Sci Rep.* 2021. 28;11(1):9199.
- Elmér E, Per Nived P, Pettersson A, et al. Methotrexate Treatment Suppresses Monocytes in Nonresponders to Pneumococcal Conjugate Vaccine in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Immunol Res.* 2022. 28;2022:7561661.
- Winthrop KL, Bingham CO, Komocsar WJ, et al. 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. 18;21(1):102.
- Winthrop K, Vargas JI, Drescher E, et al. Evaluation of response to 13-valent conjugated pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: results from a phase 2 open-label extension study. *RMD Open.* 2022. 8(1):e002110.
- Mori S, Ueki Y, Ishiwada N. Impact of Janus Kinase Inhibitors on Antibody Response to 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Mod Rheumatol.* 2022. 26;roac029.
- Rákóczi E, Perge B, Végh E, et al. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine.* 2016. 83(6):675–679.
- Caporuscio S, Ieraci R, Valesini G, et al. Anti-polysaccharide and anti-diphtheria protective antibodies after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in rheumatoid arthritis patients under immunosuppressive therapy. *Clin Immunol.* 2018. 195:18–27.
- Aalst MV, Langedijk AC, Spijker R, et al. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018.36(39):5832–45.
- Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012. 130(3 Suppl):S1–24.
- Daly TM, Harry R, Hill HR. Use and clinical interpretation of pneumococcal antibody measurements in the evaluation of humoral immune function. *Clin Vaccine Immunol.* 2015. 22(2):148–52.
- Park MA, Jenkins SM, Smith CY, et al. Pneumococcal serotype-specific cut-offs based on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccination in healthy adults. *Vaccine.* 2021. 39:2850–2856.
- Beck SC. Making sense of serotype-specific pneumococcal antibody measurements. *Ann Clin Biochem.* 2013. 50(Pt 6):517–9.
- LaFon DC, Nahm MH. Measuring immune responses to pneumococcal vaccines. *J Immunol Methods.* 2018. 461:37–43.
- Burton RL, Antonello J, Cooper D, et al. Assignment of opsonic values to pneumococcal reference serum 007sp for use in opsonophagocytic assays for 13 serotypes. *Clin Vaccine Immunol.* 2017. 6;24(2):e00457–16.40. Rose CE, Romero-Steiner S, Burton RL, et al. Multilaboratory comparison of Streptococcus pneumoniae opsonophagocytic killing assays and their level of agreement for the determination of functional antibody activity in human reference sera. *Clin Vaccine Immunol.* 2011. 18(1):135–42.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open.* 2019. 19;5(2):e001041.
- Белов Б. С., Тарасова Г. М., Муравьева Н. В. Вакцинация в ревматологии – 2019 (по материалам рекомендаций EULAR). *Научно-практическая ревматология.* 2019.57(6):618–625.
- Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023 Jan 4
- Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (утв. Министерством здравоохранения РФ (18.10.2021)).

## References

- Centers for Disease Control and Prevention. ABCs Report: Streptococcus pneumoniae, 2018. Available at: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu18.html> (2018).
- Nobuhiro AN, Hiroshige MH. Recent Topics of Pneumococcal Vaccination: Indication of Pneumococcal Vaccine for Individuals at a Risk of Pneumococcal Disease in Adults// *Microorganisms.* 2021 Nov 12;9(11):2342.

3. Drijckoning JJ, Rohde GG. Pneumococcal infection in adults: burden of disease // *Clin. Microbiol. Infect.* 2014;20(Suppl 5):45–51.
4. Aalst M, Lotsch F, Spijker R, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2018;24:89–100.
5. Chalmers JD, Campling J, Dicker A, et al. A systematic review of the burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. *BMC Pulm Med.* 2016;16:77.
6. Backhaus E, Berg S, Andersson R, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: Manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors // *BMC Infect. Dis.* 2016;16:367.
7. Chen H, Matsumoto H, Horita N, et al. Prognostic factors for mortality in invasive pneumococcal disease in adult: a system review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Jun 4;11(1):11865.
8. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: implications for vaccination programs. *Clin Infect Dis.* 2016;62(2):139–47.
9. Potera J, Kambhatla S, Gauto-Mariotti E, Manadan A. Incidence, mortality, and national costs of hospital admissions for potentially preventable infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2021. 40(12):4845–4851.
10. Holland-Fischer M, Thomsen RW, Tarp U, Nørgaard M. Prognosis of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis: the role of medication and disease activity prior to admission a population-based cohort study. *RMD Open* 2020;6:e001102.
11. Zhilyaev EV, Lukina GV, Murtazaliev DA, et al. The effect of pneumococcal vaccination on the risk of infectious complications in patients with rheumatoid arthritis treated with targeted anti-inflammatory drugs (data from the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR)). *RMJ.* 2021;7:7–12 (In Russ.).
12. Belov B.S., Polyanakaya M.V., Balabanova R.M. Pneumonia in rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(3):67–73 (In Russ.). doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1315
13. Chuchalin AG, Briko, NI, Avdeev SN, et al. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults. *Pulmonologiya.* 2019;29(1):19–34 (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
14. Guidelines for Clinical Immunology in Respiratory Medicine. Ed.: Kostinova MP, Chuchalina A G. 2nd edition, supplemented. M.: MDF Group, 2018.–304 p. (In Russ.).
15. Immunization of adults. Methodological recommendations. Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, and others of the Federal State Budgetary Institution «NMHC TPM» of the Ministry of Health of Russia:2020. – 248 p. ISBN: 978-5-6043991-3-2. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43138571>. (In Russ.).
16. A manual for internists. Brief algorithms for managing patients at the stage of primary health care. Ed. Drapkina OM, Alekseenko S A, Bagdasaryan A, et al. – Moscow, 2019:34. Available at: [www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/News/News/2602191.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/News/News/2602191.pdf). (In Russ.).
17. van Assen S, Agmon-Lewin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):414–22.
18. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, 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.
19. Nguyen M, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Møller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax\_RA) // *Scand J Rheumatol.* 2017.46(6):446–453.
20. 2Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international CO-MORA cohort. *Vaccine.* 2015. 17;33(12):1446–52.
21. Salemi S, D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol.* 2010.29(3):270–314.
22. Bukhanova DV, Sergeeva MS, Belov BS, et al. Immunogenicity and efficiency of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow up study. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(4):85–88 (In Russ.). doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-85-88.
23. Rákóczi É, Szekanez Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open.* 2017 Sep 14;3(2):e000484. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000484.
24. Kapetanovic MC, Nagel J, Nordström I, et al. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine.* 2017;Feb 7;35(6):903–908. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.068.
25. Nived P, Saxne T, Geborek P, et al. 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;Apr 5;2:12. doi: 10.1186/s41927-018-0019-6.
26. Nived P, Pettersson Å, Jönsson G, et al. Methotrexate reduces circulating Th17 cells and impairs plasmablast and memory B cell expansions following pneumococcal conjugate immunization in RA patients. *Sci Rep.* 2021;Apr 28;11(1):9199. doi: 10.1038/s41598-021-88491-2.
27. Elmer E, Per Nived P, Pettersson A, et al. Methotrexate Treatment Suppresses Monocytes in Nonresponders to Pneumococcal Conjugate Vaccine in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Immunol Res.* 2022;Jul 28;2022:7561661. doi: 10.1155/2022/7561661.
28. Winthrop KL, Bingham CO, Komocsar WJ, et al. 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;Apr 18;21(1):102. doi: 10.1186/s13075-019-1883-1.
29. Winthrop K, Vargas JI, Drescher E, et al. Evaluation of response to 13-valent conjugated pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: results from a phase 2 open-label extension study. *RMD Open.* 2022;Mar;8(1):e002110. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002110.
30. Mori S, Ueki Y, Ishiwada N. Impact of Janus Kinase Inhibitors on Antibody Response to 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Mod Rheumatol.* 2022;Mar 26;roac029. doi: 10.1093/mr/roac029.
31. Rákóczi É, Perge B, Végh E, et al. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine.* 2016;Dec;83(6):675–679. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.017.
32. Caporuscio S, Ieraci R, Valesini G, et al. Anti-polysaccharide and anti-diphtheria protective antibodies after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in rheumatoid arthritis patients under immunosuppressive therapy. *Clin Immunol.* 2018;Oct;195:18–27. doi: 10.1016/j.clim.2018.07.010.
33. Aalst MV, Langedijk AC, Spijker R, et al. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018;36(39):5832–45. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.039.
34. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;Sep;130(3 Suppl):S1–24. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.002.
35. Daly TM, Harry R, Hill HR. Use and clinical interpretation of pneumococcal antibody measurements in the evaluation of humoral immune function. *Clin Vaccine Immunol.* 2015; Feb;22(2):148–52. doi: 10.1128/001457-16. doi: 10.1128/001457-16.
36. Park MA, Jenkins SM, Smith CY, et al. Pneumococcal serotype-specific cut-offs based on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccination in healthy adults. *Vaccine.* 2021. 39:2850–2856.
37. Beck SC. Making sense of serotype-specific pneumococcal antibody measurements. *Ann Clin Biochem.* 2013; Nov;50(Pt 6):517–9. doi: 10.1177/0004563213500241.
38. LaFon DC, Nahm MH. Measuring immune responses to pneumococcal vaccines. *J Immunol Methods.* 2018; Oct;461:37–43. doi: 10.1016/j.jim.2018.08.002.
39. Burton RL, Antonello J, Cooper D, et al. Assignment of opsonic values to pneumococcal reference serum 007sp for use in opsonophagocytic assays for 13 serotypes. *Clin Vaccine Immunol.* 2017; Feb 6;24(2):e00457–16. doi: 10.1128/001457-16.
40. Rose CE, Romero-Steiner S, Burton RL, et al. Multilaboratory comparison of Streptococcus pneumoniae opsonophagocytic killing assays and their level of agreement for the determination of functional antibody activity in human reference sera. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;Jan;18(1):135–42. doi: 10.1128/001457-10.
41. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open.* 2019; Sep 19;5(2):e001041. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001041
42. Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Vaccination in rheumatology (the 2019 update of EULAR recommendations). *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(6):618–625 (In Russ.). doi.org/10.14412/1995-4484-2019-618-625.
43. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2023 Jan 4. doi: 10.1002/acr.25045. Online ahead of print.
44. Clinical recommendations «Rheumatoid arthritis» (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (18.10.2021). ID: KP250. (In Russ.).

## Об авторах

- **Байрма Цыдендамбаевна Батожаргалова** – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова». +7 (915)319-07-22, bairma74@mail.ru. ORCID 0000-0001-8804-2122.

## About the Authors

- **Bairma T. Batozhargalova** – Dr. Sci. (Med.), leading research, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera». +7 (915)319-07-22, bairma74@mail.ru. ORCID 0000-0001-8804-2122.
- **Mikhail P. Kostinov** – corresponding member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Dis-

- **Михаил Петрович Костинов** – чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). +7 (963) 782-35-23, monolit.96@mail.ru. ORCID 0000-0002-1382-9403.
  - **Анна Дмитриевна Шмитко** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова». +7 (926) 374-45-25, violadellanna@gmail.com. ORCID 0000-0002-7280-6877.
  - **Галина Викторовна Лукина** – д. м. н., профессор, заведующий отделом ревматологии ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ; ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. +7 (916) 675-96-02, gvl3@yandex.ru. ORCID 0000-0001-7958-5926.
  - **Джамиля Абдуловна Муртазалиева** – врач-ревматолог ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ. +7 (985) 806-69-30, artur\_m-a18@mail.ru. ORCID 0000-0002-8143-0058.
  - **Екатерина Николаевна Кольцова** – к. м. н., врач-ревматолог ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ. +7 (919) 107-44-26, e.n.koltsova@yandex.ru. ORCID 0000-0002-5202-4878.
  - **Евгений Валерьевич Жилев** – д. м. н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе АО «Европейский Медицинский Центр»; профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; профессор кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ. zhilyayev@mail.ru. ORCID 0000-0002-9443-1164.
- eases, Federal State Budgetary Scientific Institution «I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera»; Head of the Department of Epidemiology and Modern Technologies of Vaccination, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). +7 (963) 782-35-23, monolit.96@mail.ru. ORCID 0000-0002-1382-9403.
- **Anna D. Shmitko** – Cand. Sci. (Med.), senior research fellow, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution «I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera». +7 (926) 374-45-25, violadellanna@gmail.com. ORCID 0000-0002-7280-6877.
  - **Galina V. Lukina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Rheumatology A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; leading clinical researcher, laboratory of the Evolution of Rheumatoid Arthritis V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. +7 (916) 675-96-02, gvl3@yandex.ru. ORCID 0000-0001-7958-5926.
  - **Jamilya A. Murtazaliev** – rheumatologist A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center. +7 (985) 806-69-30, artur\_m-a18@mail.ru. ORCID 0000-0002-8143-0058.
  - **Ekaterina N. Koltsova** – Cand. Sci. (Med.), rheumatologist A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center. +7 (919) 107-44-26, e.n.koltsova@yandex.ru. ORCID 0000-0002-5202-4878.
  - **Evgenii V. Zhilyaev** – Dr. Sci. (Med.), Professor, CJSC «European Medical Center»; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education Ministry of Health of Russia; Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of Russia. zhilyayev@mail.ru . ORCID 0000-0002-9443-1164.

Received: 13.03.2023. Accepted: 07.09.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Поступила: 13.03.2023. Принята к печати: 07.09.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.