https://doi.org/10.15690/pf.v18i5.2330

И.В. Фридман[1], Н.А. Любимова[2], М.М. Костик[2, 3], С.М. Харит[1, 3], Ю.Е. Константинова[1]

[1] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Эффективность и безопасность вакцинации пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Автор, ответственный за переписку:
Фридман Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, **тел.:** +7 (812) 234-68-55, **e-mail:** fridiv@mail.ru

Обоснование. *Вакцинация является наиболее эффективным средством снижения заболеваемости, инвалидизации, смертности от ряда инфекций. Однако долгое время существовало мнение, что для людей с ревматологическими заболеваниями, в том числе с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), вакцины могут быть неэффективны и небезопасны.* ***Цель*** *— проанализировать данные литературы о безопасности и эффективности вакцинации живыми и неживыми вакцинами пациентов с ЮИА.* ***Материалы и методы:*** *анализ литературы по данным, представленным в медицинских базах данных PubMed и Google Scholar.* ***Результаты.*** *Как живые, так и неживые вакцины являются достаточно безопасными и иммуногенными для детей с ЮИА. Большинство исследований подтверждают эффективность вакцинации пациентов с ЮИА при применении глюкокортикостероидов (ГКС) и метотрексата, в то же время терапия болезнь-модифицирующим антиревматическими препаратами (БМАРП) может ускорить снижение титров антител с течением времени. В целом длительность сохранности уровня антител у ранее привитых детей с ЮИА меньше, чем в популяции, что свидетельствует о необходимости введения им бустерных доз. Не выявлено негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания или развития поствакцинальных осложнений.* ***Выводы.*** *Вакцинация пациентов с ЮИА должна осуществляться с учетом терапии, которую получает пациент, под контролем уровня антител и при снижении титров ниже защитных — решением вопроса о введении бустерных доз.*
Ключевые слова: вакцинопрофилактика, живые и неживые вакцины, иммуносупрессивная терапия, сохранность поствакцинальных антител, безопасность вакцинации, эффективность вакцинации, ревматологические заболевания, ювенильный идиопатический артрит

Для цитирования: Фридман И.В., Любимова Н.А., Костик М.М., Харит С.М., Константинова Ю.Е. Эффективность и безопасность вакцинации пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология.* 2021;18(5):398–407. doi: 0.15690/pf.v18i5.2330

ОБОСНОВАНИЕ

Среди ревматологических заболеваний ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частая хроническая патология детского возраста с распространенностью от 16 до 150 на 100 000 детского населения [1]. ЮИА представляет собой группу родственных, генетически неоднородных, фенотипически разнообразных иммуновоспалительных расстройств, поражающих суставы и другие структуры [2]. В основе патогенеза ЮИА лежит генетическая предрасположенность, избыточная активность иммунной системы, проявляющаяся в срыве аутотолерантности, выработке аутоантител и аутореактивных клонов лимфоцитов, неконтролируемой гиперцитокинемии [3]. Поэтому для терапии применяют препараты, обладающие способностью подавлять активность иммунных реакций, такие как метотрексат, циклоспорин А, системные глюкокортикостероиды (ГКС), болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) [3]. Пациенты с ЮИА являются высоковосприимчивыми к инфекциям вследствие иммунологической дисфункции, лежащей в основе патогенеза заболевания, и в результате вторичной иммуносупрессии за счет применения иммуносупрессивных препаратов [4–7]. Интеркуррентные инфекции приводят к обострению ЮИА, к летальным исходам, требуют отмены проводимой терапии, что негативно влияет на достижение или поддержание статуса неактивного состояния болезни. Помимо этого, инфекционные заболевания существенно повышают финансовые затраты, связанные с лечением пациента, поскольку в данной клинической группе инфекции могут протекать в более тяжелой форме, требовать применения резервных антибактериальных препаратов, внутривенных иммуноглобулинов [8–14]. Это определяет необходимость профилактики инфекционных заболеваний, т.е. проведения вакцинации [15]. Дебют ЮИА у большинства пациентов приходится на второй год жизни, что приводит к перерыву плановой вакцинации на период диагностики и подбора терапии, а в последующем — к отказу родителей и большинства практикующих педиатров и ревматологов от продолжения прививок [16]. К сожалению, распространено мнение, что ЮИА может быть осложнением иммунизации, что поддержи-

вает негативное отношение к прививанию пациентов с ЮИА. Вопросы вакцинации, сопоставление рисков и преимуществ, эффективности и безопасности с учетом различия используемых вакцин и применяемой для лечения ЮИА терапии широко обсуждаются на протяжении не одного десятилетия [17, 18]. Статистические сравнения частоты и распространенности ЮИА в период до начала массовой вакцинации и в настоящее время не выявили достоверных различий, что свидетельствует об отсутствии причинно-следственной связи между вакцинацией и дебютом заболевания [19]. В исследованиях 1990-х гг. была показана эффективность и безопасность вакцин против гриппа, дифтерии у пациентов с ЮИА, длительно получающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ГКС [20, 18]. Изменение характера терапии в последнее десятилетие, применение БМАРП, подавляющих одно из звеньев иммунного ответа, определило новый этап изучения эффективности вакцинации таких пациентов [21, 22]. Результаты, полученные авторами, разноречивы. Показана зависимость эффективности вакцинации от терапии, которую получают пациенты, типа используемых вакцин [17, 19]. Анализ опубликованных исследований позволяет обосновать рациональные подходы к проведению иммунизации пациентов с ЮИА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы проведен с использованием баз данных PubMed, Google Scholar со следующими ключевыми словами, а также их комбинацией: «вакцинация», «ювенильный идиопатический артрит», «корь», «краснуха», «эпидемический паротит», «ветряная оспа», «грипп», «гепатит В», «гепатит А», «дифтерия», «столбняк», «пневмококковая инфекция», «менингококковая инфекция», «вирус папилломы человека». Например, запрос выглядел так: «вакцинация против гриппа детей с ювенильным идиопатическим артритом».

В обзор включены статьи, соответствующие следующим критериям: исследования, содержащие оценку иммунных и клинических реакций у детей и взрослых, страдающих ЮИА, прошедших вакцинацию с использованием живых и неживых вакцин. В результате поиска отобраны рандомизированные исследования, исследования «случай-контроль», когортные исследования, опубликованные с 1 января 2000 по 31 декабря 2020 г. и написанные на русском и английском языках.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было проанализировано 35 статей, из них 5 статей о применении живых вакцин (против кори, краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы) у детей с ЮИА, 20 статей об использовании инактивированных вакцин (против гриппа, гепатита В, столбняка, дифтерии, пневмококковой инфекции, менингококковой инфекции, гепатита А, вируса папилломы человека) и 10 статей о вакцинации живыми и неживыми вакцинами. Эффективность и безопасность вакцин, а также влияние иммуносупрессивной терапии в отношении ответа на иммунизацию обсуждаются ниже.

Вакцинация против сезонного гриппа

Учитывая то, что наиболее частыми инфекциями, поражающими как популяцию в целом, так и пациентов с ЮИА, являются респираторные инфекции, в частности грипп, внимание исследователей к вакцинации против этих инфекций было привлечено давно.

Первые исследования 1990-х гг. в большей степени касались безопасности вакцинации. В те годы иммунизацию проводили пациентам, получавшим невысокие дозы преднизолона, метотрексата, а также НПВП. В 2001 г. была опубликована работа, посвященная изучению иммуногенности, безопасности и эффективность сплит-вакцины против гриппа у 70 детей в воз-

Irina.V. Fridman[1], Natalia.A. Lyubimova[2], Mikhail.M. Kostik[2, 3], Susanna.M. Kharit[1, 3], Yulia.E. Konstantinova[1]

[1] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[2] Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia
[3] Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Effectiveness and Safety of Vaccination in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

Background. *Vaccination is the most effective method for reducing morbidity, disability, mortality from of various infections. However, there was a view for a long time that vaccines are ineffective and unsafe to use in people with rheumatological diseases, including juvenile idiopathic arthritis (JIA).* ***Objective.*** *The aim of the study is to analyze literature data on safety and efficacy of vaccination for JIA patients with live and non-live vaccines.* ***Methods:*** *literature analysis was based on data from medical databases PubMed and Google Scholar.* ***Results.*** *Both live and non-live vaccines are safe and immunogenic enough for children with JIA. Most studies confirm vaccination efficacy in patients with JIA when using glucocorticosteroids (GCS) and methotrexate, while therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) can reduce antibody titers over time. In general, antibodies levels preservation in previously vaccinated children with JIA is less than in global population. This indicates the need to administer booster doses for such patients. No adverse effects on the course of primary disease after vaccination and no post-vaccine complications were revealed.* ***Conclusion.*** *Vaccination of patients with JIA should be performed with reference to the therapy that the patient already receives, under the control of antibodies level. Booster doses should be implemented in case of titers decrease below the protective levels.*
Keywords: *preventive vaccination, live and non-live vaccines, immunosuppressive therapy, vaccine-induced antibodies survivability, vaccination safety, vaccination efficacy, rheumatological diseases, juvenile idiopathic arthritis*

For citation*:* Fridman Irina V., Lyubimova Natalia A., Kostik Mikhail M., Kharit Susanna M., Konstantinova Yulia E. Efficacy and Safety of Vaccination in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2021;18(5):398–407. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i5.2330

расте 4–17 лет с хроническими ревматическими заболеваниями (ЮИА — 49 человек, системная красная волчанка (СКВ) — 11, другие — 10) и 5 здоровых детей (в возрасте младше 11 лет). Пациенты получали преднизолон, или преднизолон в комбинации с одним-двумя БМАРП, или только БМАРП. В поствакцинальном периоде у 3 пациентов были отмечены местные и у 2 — общие реакции. У 9 пациентов через 1–4 нед после вакцинации возникли легкие ОРВИ, ни один пациент не имел ухудшения или рецидива основного заболевания. Защитные титры антител ко всем трем типам вируса гриппа выработали 97,1% пациентов вне зависимости от терапевтических режимов. Ни один пациент не сообщал о «гриппоподобных» симптомах в течение 6-месячного периода наблюдения [23].

В исследовании 2011 г. оценивали защиту после вакцинации против гриппа в течение 2 сезонов (6 штаммов) у 36 детей 2–16 лет с аутоиммунными заболеваниями (25 — ЮИА, 2 — воспалительное заболевание кишечника, 1 — дерматомиозит, 1 — хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит). Пациенты получали метотрексат (n = 18), ингибиторы TNF-α (n = 10) или и оба препарата (n = 8). Контрольную группу составили 16 здоровых детей. Наблюдение осуществлялось в течение 7 мес. Уровень антител между двумя группами существенно не различался [24].

В связи с изменением подхода к терапии в XXI в. возникла необходимость расширения исследований. В небольших сравнительных исследованиях оценена иммуногенность, безопасность вакцин против гриппа в зависимости от применявшейся терапии. Так, при введении сезонной вакцины против гриппа (Fluad) с адъювантом MF-59 детям и подросткам с ЮИА (30 получали БМАРП и 30 — этанерцепт) в сравнении с 30 здоровыми детьми оказалось, что через 1 и 3 мес после прививки у пациентов, получавших этанерцепт, среднегеометрические титры антител к штамму A/H1N1 и A/H3N2 были достоверно меньше, чем у пациентов, получавших БМАРП и здоровых детей [25]. В то же время по данным японских исследователей, эффективность вакцинации против гриппа у 27 пациентов с ЮИА с системным началом, получавших тоцилизумаб, достоверно не отличалась от здоровой контрольной группы (n = 17). Продолжительность введения тоцилизумаба не влияла на уровень иммунного ответа. Ни у одного из пациентов не было серьезных нежелательных явлений (любое неблагоприятное с медицинской точки зрения явление, развившееся у пациента или здорового добровольца во время применения лекарственного препарата, вне зависимости от того, подозревается или нет причинно-следственная связь с этим препаратом) и обострений основного заболевания [26]. Несколько отличные результаты опубликованы при сезонной вакцинации против гриппа вакциной Begrivac 31 ребенка с ЮИА в стадии ремиссии, получавших различные виды терапии, и 14 детей контрольной группы. Авторами отмечена сопоставимая реактогенность: 11 (35%) детей с ЮИА и 5 (36%) в контрольной группе имели быстро проходящие поствакцинальные реакции в виде повышения температуры тела. Однако у 4 (13%) пациентов с ЮИА через месяц и у 7 (23%) детей через 5 мес после вакцинации отмечалось обострение основного заболевания. Через месяц после прививки 4 детей с ЮИА, получавших анти-TNF-α-терапию, не имели защитных титров, через полгода существенных различий в защитных титрах антител у пациентов с ЮИА и контрольной группы не наблюдалось [27].

В обзоре 2011 г., опубликованном под эгидой EULAR (Европейской антиревматической лиги), сделано заключение, что сезонная вакцинация против гриппа эффективна и безопасна у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Снижение среднегеометрической величины титров антител отмечено только у пациентов, получающих ингибиторы TNF-α [28]. Обновленные в 2019 г. рекомендации EULAR [29] настаивают на проведении вакцинации против гриппа большинству пациентов с ревматическими заболеваниями, в том числе получающим терапию БМАРП (за исключением ритуксимаба), так как иммунизация безопасна и эффективна. В соответствии с рекомендациями Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) понятие «иммуносупрессивная терапия» включает использование ГКС в течение ≥ 2 нед в дозе, равной по преднизолону 20 мг/сут или 2 мг/кг массы тела; для метотрексата — ≥ 0,4 мг/кг/нед; для азатиоприна — ≥ 3,0 мг/кг/сут; для меркаптопурина — ≥ 1,5 мг/кг/сут [29]. Дозы менее указанных должны считаться в незначительной степени иммуносупрессивными. Длительная иммуносупрессивная терапия на низких дозах требует дальнейшего изучения.

Значительный пул исследований был проведен для оценки эффективности и безопасности пандемической вакцины против гриппа. В 2013 г. опубликованы результаты использования вакцины против гриппа A H1N1/2009, не содержащей адъюванта, у 237 пациентов с ювенильными ревматическими заболеваниями (СКВ, ЮИА, ювенильный дерматомиозит, ювенильная склеродермия и васкулит) и 91 здорового ребенка сопоставимого возраста. Через 3 нед после иммунизации уровень серопротекции (81,4 vs 95,6%), сероконверсии (74,3 vs 95,6%) и среднегеометрическая величина титров антител (12,9 vs 20,3) у пациентов с ревматическими заболеваниями были значительно ниже по сравнению со здоровыми детьми. Достоверное снижение сероконверсии отмечалось у пациентов с СКВ, ЮИА, ювенильным дерматомиозитом и васкулитом, серопротекция (процент лиц с защитным титром антител после вакцинации) и среднегеометрические титры были снижены только у пациентов с СКВ. Применение ГКС и лимфопения были связаны с более низкими показателями сероконверсии (60,4 vs 82,9% и 55,6 vs 77,2% соответственно). Многомерный логистический регрессионный анализ, включавший такие предикторы, как тип заболевания, наличие лимфопении, применение ГКС и иммунодепрессантов, показал, что значимым являлся только факт применения ГКС. У детей с ЮИА ответ был снижен, но достаточен для защиты от инфекции [30]. В продолжение предыдущих наблюдений у 95 пациентов с ЮИА и 91 здорового ребенка анализировали не только уровень антител, но и показатели визуальных аналоговых шкал пациента и врача (ВАШ), опросник оценки здоровья детей (CHAQ), количество активных суставов, маркеры воспалительной активности и терапию до вакцинации и через 21 день после прививки. Частота сероконверсии была достоверно ниже у больных ЮИА (83,2 vs 95,6%), особенно у детей с полиартикулярным подтипом (80 vs 95,6%). Сероконверсия не зависела от подтипов ЮИА, числа активных суставов, маркеров острой фазы воспаления, индекса CHAQ, показателя ВАШ пациента и врача и использования БМАРП. Обострений основного заболевания не наблюдалось [31].

Безопасность и эффективность вакцинации пациентов с ЮИА против гриппа, не отличающаяся от группы здоровых, вне зависимости от проводимой терапии (ингибитор TNF-α или ингибитор рецептора IL-1 или инги-

битор рецептора IL-6) была подтверждена в более поздних наблюдениях [32]. Отечественные исследования также подтверждают эффективность и безопасность вакцинации против гриппа пациентов с ЮИА, что отражено в некоторых статьях и руководствах для врачей [33, 34].

Вакцинация против гепатита В

Результаты одной из работ, посвященных иммунизации пациентов с ЮИА против гепатита В, были опубликованы в 2004 г. В рамках данного исследования была проведена вакцинация 39 детей с ЮИА (11 с ЮИА с системным началом, 11 — с олигоартикулярным ЮИА, 10 — с полиартикулярным ЮИА и 7 — с энтезит-ассоциированным артритом), находившихся в стадии ремиссии и не имевших антител к HbsAg. Контрольную группу составил 41 здоровый ребенок, ранее не вакцинированный против гепатита В. Иммунизация проводилась по схеме 0–1–3 мес (группа I) или по схеме 0–1–6 мес (группа II). Положительным ответом считалось определение титра антител против гепатита В выше 10 мМЕ/мл. Было выявлено, что 97,4% пациентов с ЮИА после проведения полного курса вакцинации выработали достаточный уровень антител. Только 1 пациент (2,6%) с системным началом ЮИА остался серонегативным. Однако отмечено, что в группе с ЮИА среднегеометрический уровень антител был значительно ниже, чем у здоровых детей. В контрольной группе достоверных различий в эффективности назначения различных схем вакцинации выявлено не было. Но у детей с ЮИА, получивших вакцинацию по схеме 0–1–6 мес, среднегеометрический титр антител был значительно выше. Вероятно, данная схема профилактики гепатита В у пациентов с ЮИА является более предпочтительной. По мнению авторов, терапия метотрексатом и/или преднизолоном не повлияла на эффективность вакцинации. Ни один из пациентов с ЮИА не имел рецидива или клинического ухудшения, связанного с вакцинацией [35].

В другом исследовании Y. Nerome и соавт. (2016) изучали эффективность и безопасность вакцинации против гепатита В у пациентов с ЮИА, получающих иммуносупрессивную терапию (ГКС или БМАРП). Все участники привиты трижды по схеме 0–1–6 мес. Защитный уровень антител (anti-HBs ≥ 10 мМЕ/мл) отмечался у 19 пациентов (76%). В группе пациентов, получающих БМАРП, частота сероконверсии (72%) и уровень титров антител (137,4 мМЕ/мл) были ниже, чем в группе пациентов, не получающих эти препараты (86%; 249,7 мМЕ/мл). Отмечались 5 несерьезных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, у 4 пациентов на 75 введений вакцины (тошнота — 1, артралгия — 3, отек в месте инъекции — 1). Ни у одного пациента не отмечалось ухудшения основного заболевания или обострения ЮИА [36].

I. Szczygielska и соавт. (2020) определяли сохранность антител к гепатиту В (anti-HBs) у детей с ЮИА, получавших БМАРП (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб) и завершивших курс вакцинации до начала заболевания. В исследовании приняли участие 56 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет, получавших терапию не менее 3 мес. У 34 детей (60,7%) обнаружена защитная концентрация антител к гепатиту В, у 22 детей (39,3%) — концентрация anti-HBs менее 10 мМЕ/мл (что свидетельствует об отсутствии иммунитета к инфекции). В конце статьи авторы делают вывод о том, что детям с ЮИА, получавшим лечение БМАРП, следует определять уровень антител и в случае отсутствия защитной концентрации проводить ревакцинацию [37].

Необходимость контроля уровня антител против гепатита В у пациентов с системными заболеваниями также подтверждена в другом исследовании, результаты которого опубликованы в 2013 г., где оценивали напряженность поствакцинального иммунитета к гепатиту В у пациентов с ЮИА. Всего в исследование включены 178 детей: 89 пациентов с ЮИА (средний возраст — 6,8 лет) и 89 здоровых детей, которые составили контрольную группу, сопоставимых по возрасту и полу. Выявлено, что на момент обследования только 55% детей с ЮИА имели защитный уровень антител против гепатита В, тогда как в контрольной группе — 92%. Средняя концентрация анти-HBs-антител у пациентов с ЮИА была достоверно ниже и составила 18,3 МЕ/л по сравнению с 82,6 МЕ/л в контрольной группе. Наличие диагноза ЮИА, проводимая терапия и более старший возраст были связаны с более низким титром антител или отсутствием защиты [38].

Вакцинация против пневмококковой инфекции

В 2010 г. было изучено влияние комбинированной терапии ингибиторами TNF-α с БМАРП на иммуногенность и безопасность 7-валентной конъюгированной вакцины против пневмококка (ПКВ7). Были обследованы 63 ребенка с различными типами ЮИА. Дети были разделены на основную группу и группу сравнения в соответствии с режимами иммуносупрессивной терапии. Основную группу составил 31 пациент (21 девочка и 10 мальчиков) в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст — 12,9 ± 4,6 года), получавший ингибиторы TNF-α (этанерцепт или адалимумаб) и метотрексат или циклоспорин с преднизолоном или без него, а контрольную группу — 32 ребенка (25 девочек и 7 мальчиков; средний возраст — 11,6 ± 3,3 года), получавшие только метотрексат или циклоспорин в комбинации с преднизолоном или без него. Обе группы были вакцинированы двумя дозами вакцины ПКВ7 с интервалом в 6–8 нед. Достоверных различий в исходных уровнях среднегеометрических тиров антител между двумя группами не было. После первой дозы вакцины величина среднегеометрических титров антител достоверно увеличилась для всех антигенов вакцины в обеих группах, и уровень антител оказался защитными (> 0,35 мкг/мл) у 87–100% всех детей в зависимости от серотипа. При этом титры антител против серотипов 4, 14 и 23F оказались достоверно ниже в основной группе по сравнению с контрольной. В обеих группах у детей, не имевших исходно защитного среднегеометрического уровня антител, отмечен их достоверный прирост после первой вакцинации для каждого вакцинного серотипа. Среди этих пациентов выявлено менее интенсивное антителообразование к некоторым серотипам пневмококка, в основной группе это 6V и 19F, а в контрольной — 19F. Среди исходно серонегативных к пневмококку детей после вакцинации уровень антител к 4 серотипу в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной. По результатам проведенной работы выявлено, что в обеих группах серотипы 4, 23F и 14 оказались наиболее иммуногенными, а серотипы 19F и 6B — наименее. Между основной и контрольной группами не было выявлено различий в частоте пациентов, имевших как минимум четырехкратное нарастание титра антител. Ни у одного пациента не зафиксировано связанных с вакциной серьезных нежелательных явлений или обострения ЮИА [39].

В России в 2017 г. опубликовано исследование по оценке эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции 13-валентной пнев-

мококковой конъюгированной вакциной у пациентов с ЮИА без системных проявлений. В исследование были включены 125 детей: 100 пациентов с ЮИА, 25 детей составили контрольную группу. Дети с ЮИА были разделены на 2 группы: 25 пациентов на терапии метотрексатом, 25 — этанерцептом и 50 — в фазе обострения (25 впоследствии был назначен метотрексат, 25 — этанерцепт). По результатам исследования выявлено, что пациенты с ЮИА, вакцинированные 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной, имели удовлетворительный иммунологический ответ вне зависимости от фазы заболевания и противоревматической терапии, включая метотрексат и этанерцепт [40].

Вакцинация против столбняка и дифтерии

В одном из исследований оценивали уровень антител после вакцинации против дифтерии и столбняка у пациентов с полиартикулярным ЮИА, проведенной до включения в исследование. Участниками стали 219 детей в возрасте от 2 до 5 лет, которые в течение 2 и более месяцев еженедельно непрерывно получали абатацепт подкожно (доза зависела от массы тела: от 10 до 25 кг — 50 мг, от 25 до 50 кг — 87,5 мг); также могли или не могли получать дополнительную терапию в виде метотрексата и/или низких доз ГКС. Все пациенты имели защитные уровни антител к столбняку (более 0,1 МЕ/мл), к дифтерии защитный титр определялся у 26 (89,7%) пациентов, у оставшихся 3 детей уровень антител к дифтерии был на нижней границе нормы (0,1 МЕ/мл). Одновременный прием метотрексата и/или низких доз ГКС не оказывал влияния на уровень антител. В течение 34 мес наблюдения за пациентами о нежелательных явлениях, связанных с вакцинацией, не сообщалось [41].

По результатам исследований эффективности вакцины против столбняка и дифтерии у детей с ЮИА были выявлены достоверно более низкие средние геометрические концентрации антител к данным антигенам по сравнению с группой здоровых пациентов сопоставимого возраста. В группе с ЮИА доля детей с защитным уровнем антител была значительно ниже. Применение метотрексата и ГКС не влияло на выработку специфических антител. По мнению авторов, у пациентов с ЮИА требуется регулярное определение концентрации антител к дифтерии и столбняку, а также должны проводиться дальнейшие исследования эффективности и безопасности введения дополнительных доз вакцины [42].

Вакцинация против кори, краснухи и эпидемического паротита

В исследовании по типу «случай-контроль» проводилось изучение маркеров гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета, индуцированных ревакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита (вакцина MMR), у 15 пациентов с ЮИА в возрасте 6–17 лет, получавших терапию низкими дозами метотрексата отдельно или в комбинации с этанерцептом. Контрольную группу составили 22 здоровых ребенка. Оценивали продукцию IFN-γ Т-клетками памяти при стимуляции *in vitro* антигенами кори, эпидемического паротита и краснухи, а также уровень вирус-специфических антител IgG. За пациентами наблюдали в течение 6 мес до и после ревакцинации. Ни этанерцепт, ни метотрексат в низких дозах не влияли на изучаемые маркеры иммунного ответа. В течение 6 мес после ревакцинации MMR не наблюдалось обострения ЮИА. Случаев кори, эпидемического паротита, краснухи или вторичных тяжелых инфекций после прививки не зарегистрировано [43].

Похожие данные об эффективности вакцинации против кори, эпидемического паротита и краснухи у пациентов с аутоиммунными заболеваниями получены нидерландскими учеными. В 2013 г. были опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового клинического исследования, включавшего 137 пациентов с ЮИА в возрасте от 4 до 9 лет. Пациенты были рандомно разделены на две группы — получившие (n = 68) и не получившие (n = 69) бустерную вакцинацию MMR. Из 137 рандомизированных пациентов в исследование был включен только 131 человек (63 ревакцинированных и 68 из контрольной группы), у которых активность заболевания во время наблюдения достоверно не отличалась. Пациенты получали различную терапию: ГКС, этанерцепт, анакинру. Терапия этанерцептом была приостановлена на 2 нед до и 1 нед после вакцинации, терапия анакинрой была приостановлена на 2 дня до и 3 дня после вакцинации. В течение 12 мес показатели серопротекции были выше у ревакцинированных пациентов по сравнению с группой контроля. Метотрексат и БМАРП существенно не влияли на эффективность вакцинации, однако небольшой объем выборки не позволяет сделать окончательные выводы [44]. Только у 11-летней пациентки с юношеским артритом с системным началом на фоне сохранявшейся ремиссии в течение предыдущих 4 лет, получавшей терапию НПВП, через 5 дней после получения живой аттенуированной вакцины против краснухи (первичная иммунизация) развилось тяжелое обострение заболевания с застойной сердечной недостаточностью [45].

Исследование 10-летней давности показало необходимость регулярной оценки концентрации антител у данной группы пациентов и необходимость проведения исследований в отношении введения бустерных доз вакцин. В рамках этой работы определялись концентрации специфических IgG к кори, эпидемическому паротиту, краснухе, дифтерии и столбняку у 400 пациентов с ЮИА и у 2176 здоровых людей в возрасте 1–19 лет, ранее привитых по национальной программе Нидерландов. У пациентов с ЮИА были выявлены достоверно более низкий уровень антител и доля защищенных от краснухи, эпидемического паротита, дифтерии и столбняка. Однако уровень противокоревых антител у детей с ЮИА был выше по сравнению со здоровыми, а доля защищенных не отличалась между данными группами. Метотрексат и ГКС не оказывали влияния на показатели среднегеометрических антител к названным вакциноуправляемым инфекциям [42].

Подобные данные получены и в современном исследовании. Проведенный контроль сохранности антител к вакцинопредотвратимым инфекциям у 90 пациентов с ЮИА с различной терапией — ГКС (27%), метотрексат (92%), БМАРП (61%) — показал, что лишь 50% детей имеют защитный уровень антител к кори. Однако процент защищенных против эпидемического паротита и краснухи оказался значительно выше (76 и 98% соответственно). Основным фактором снижения напряженности поствакцинального иммунитета против кори в данной группе был неполный комплекс прививок [46].

Вакцинация против гепатита А

Имеются данные по изучению эффективности и безопасности вакцины против гепатита А у пациентов с ЮИА. В исследование были включены дети, ранее не болевшие и не вакцинированные против гепатита А: 47 пациентов с ЮИА и 67 здоровых детей сопоставимого возраста и пола. Обе группы были привиты двумя дозами вакцины против гепатита А с интервалом в 6 мес. Концентрация антител анти-HAV IgG > 80 MIU была принята в качестве

защитного уровня иммунного ответа. Выявлены достоверно более высокие показатели анти-HAV IgG в контрольной группе. Серонегативными к гепатиту А остались только четверо пациентов с ЮИА, получавшие ингибиторы TNF-α. Вакцинация против гепатита А пациентов с ЮИА не привела к возникновению лихорадки, клиническому ухудшению течения заболевания [47].

Вакцинация против менингококковой инфекции

В Нидерландах в 2002 г. была проведена общенациональная кампания, в ходе которой дети в возрасте от 1 до 19 лет, включая пациентов с ЮИА, были вакцинированы против менингококка типа С. В рамках исследования проведен анализ концентрации антител IgG против менингококка С (MenC-полисахарида) в 402 образцах сыворотки, собранных в период с 2002 по 2010 г. у 127 пациентов с ЮИА. С помощью иерархической модели линейной регрессии за 8-летний период была проанализирована сохранность антител в четырех возрастных группах (13–19, 9–12,9, 5–8,9 и 1–4,9 года), а также у пациентов, получавших терапию метотрексатом или биологическими препаратами. В 65 случайно выбранных образцах была оценена корреляция концентраций специфического IgG к менингококку с титрами сывороточных бактерицидных антител. Концентрации специфического IgG через 4,2 года после вакцинации сравнивали с таковыми у 1527 здоровых людей из контрольной группы соответствующего возраста. Отмечено, что у пациентов, которых вакцинировали в возрасте 13–19 лет, выявлена самая высокая концентрация специфических антител. У пациентов с ЮИА со временем количество антител постепенно уменьшалось, но их расчетные концентрации через 4,2 года после вакцинации были аналогичны таковым, измеренным в группе контроля. Концентрации специфического IgG к менингококку С хорошо коррелировали с титрами сывороточных бактерицидных антител. Также необходимо отметить, что, в отличие от терапии метотрексатом, начало лечения биологическими препаратами вызывало тенденцию к ускоренному снижению специфических антител [48].

Вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ)

S. Esposito и соавт. (2014) оценивали иммуногенность, безопасность и переносимость бивалентной вакцины против ВПЧ у девочек с 12 лет и женщин до 25 лет с ЮИА. Среди них (n = 21) 10 человек получали НПВП, 5 — метотрексат, 6 — этанерцепт. В группу контроля включена 21 здоровая девушка. Все пациентки были серонегативными до начала исследования. После вакцинации 3 дозами препарата у всех участниц отмечался иммунный ответ. У пациентов с ЮИА титры нейтрализующих антител к ВПЧ 16-го типа были значительно ниже, чем в контроле, через 1 мес после введения третьей дозы, тогда как в титрах нейтрализующих антител к ВПЧ 18-го типа не наблюдалось существенной разницы в группах. Местные и системные реакции регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах, обострения заболевания не зафиксировано ни у одной пациентки [49].

Подобные результаты были продемонстрированы в статье, посвященной оценке иммуногенности и безопасности двухвалентной вакцины против вируса папилломы человека 16/18-го типов у пациентов с ЮИА. В исследование были включены 68 пациенток с ЮИА и 55 здоровых девушек-подростков в возрасте 12–18 лет, которым назначалась трехкратная иммунизация по схеме 0–1–6 мес. Оценка динамики образования антител проводилась через 7 и 12 мес после введения трех доз вакцины. Через 7 мес все участницы исследования были серопозитивны к ВПЧ 16-го и 18-го типов. Достоверных отличий в концентрации специфических антител к ВПЧ между пациентами с ЮИА и контрольной группой не выявлено. Однако отмечалась тенденция к формированию более низкого уровня специфических антител в группе с ЮИА. Также исследователи не обнаружили негативного влияния получаемой терапии (метотрексат, ингибиторы TNF-α) на антителообразование. Существенных различий в нежелательных явлениях в поствакцинальном периоде между группами не выявлено, вакцинация против ВПЧ не приводила к обострению ЮИА [50].

Вакцинация против вируса ветряной оспы

В 2010 г. опубликованы данные бразильского исследования, посвященного оценке безопасности и иммуногенности применения однократной дозы вакцины против ветряной оспы у детей с ревматологическими заболеваниями. В работу были включены 25 детей с ревматическими заболеваниями (17 — с ЮИА, 4 — с ювенильным дерматомиозитом, 3 — с ювенильной склеродермией и 1 — с васкулитом), получавших метотрексат и ГКС, и 18 здоровых детей и подростков сопоставимого возраста. Титры антител IgG к вирусу ветряной оспы измерялись трижды: непосредственно до, через 4–6 нед и через 1 год после вакцинации. У 5 пациентов из группы детей с ревматическими заболеваниями до вакцинации выявлен уровень антител IgG к вирусу ветряной оспы, относящийся к серой зоне (то есть полученные показатели занимают пограничную зону от отрицательного к положительному), поэтому у них не проводился контроль уровня антител после вакцинации. Через 4–6 нед после проведенной вакцинации защитный уровень антител в основной группе был зарегистрирован лишь у 50% (10 из 20 серонегативных), тогда как в группе контроля — у 72,2%. Через год после вакцинации у 8 из 10 пациентов сохранялись положительные титры антител IgG к вирусу ветряной оспы. За время наблюдения в поствакцинальном периоде эпизодов ветряной оспы и серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. После вакцинации не выявлено ухудшения клинических показателей либо обострения основного заболевания, изменения доз применяемых противоревматических препаратов [51].

В другом небольшом исследовании 6 пациентам с ЮИА ввели 2 дозы вакцины против ветряной оспы. До вакцинации все пациенты находились в стадии ремиссии, получали БМАРП, популяции лимфоцитов периферической крови в пределах нормы. После вакцинации детей наблюдали на предмет активности заболевания, инфекций и выработки защитных антител. Серьезных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, в том числе вакциноассоциированного заболевания (ветряной оспы), зарегистрировано не было. Обострения ЮИА зафиксировано не было. У 5 пациентов (83%) обнаружены защитные антитела против вируса ветряной оспы через 6 нед после второй вакцинации. Один пациент с низким уровнем защитных антител заразился ветряной оспой легкой степени через 4 мес после второй вакцинации [52].

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные данные литературного обзора по эффективности и безопасности использования живых и инактивированных вакцин у пациентов с ЮИА подчеркивают необходимость периодического контроля сохранности антител к вакциноуправляемым инфекциям в данной клинической группе и при необходимости —

решения вопроса о введении бустерных доз в случае отсутствия иммунитета. На сегодняшней день для решения вопроса о вакцинации пациентов с ревматологическими заболеваниями широко применяются зарубежные рекомендации EULAR от 2019 г., основные принципы и положения которых изложены ниже [29].

1. Ежегодно ревматологическая комиссия должна определять прививочный статус пациента и показания для дальнейшей вакцинации. Необходимо объяснить пациенту / его представителю индивидуальную программу вакцинации, основанную и разработанную на совместно принятом решении терапевта, ревматолога и пациента.

2. Вакцинацию проводят в период ремиссии заболевания, до начала планируемой иммуносупрессивной терапии, особенно до проведения анти-В-клеточной терапии. Однако непривитым пациентам, находящимся на анти-В-клеточной терапии, вакцинацию проводят в следующее временное окно: не менее 6 мес после проведения и 4 нед до начала следующего курса анти-В-клеточной терапии, основываясь на клиническом опыте. Если такой возможности нет, вакцинацию можно проводить во время анти-В-клеточной терапии, но нужно учитывать возможность субоптимального ответа на вакцину.

3. Неживые вакцины разрешены даже на фоне терапии системными ГКС и БМАРП.

4. Живые вакцины применяют с осторожностью, с учетом риска/пользы и не назначают пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, в связи с тем, что эти вакцины содержат живые ослабленные микроорганизмы, соответственно, теоретически могут вызвать инфекционное заболевание у восприимчивых пациентов. Предпочтительное время для вакцинации живыми вакцинами — за 4 нед до начала терапии (с учетом клинического состояния). Исключение составляет вакцинация против кори, краснухи, паротита и опоясывающего герпеса (живая вакцина). В отличие от первичной вакцинации, пациентам с ревматическими заболеваниями, получающим низкие дозы иммуносупрессивных препаратов, при возникновении риска заболеть перечисленными инфекциями может быть проведена ревакцинация. БЦЖ не используется у пациентов с ревматологическими заболеваниями. Вакцинацию против желтой лихорадки, как правило, не проводят. С марта 2018 г. в Европе лицензирована и доступна в некоторых странах новая рекомбинантная вакцина против опоясывающего герпеса. Вакцина рекомендуется взрослым в возрасте 50 лет и старше, включая пациентов с иммуносупрессией, и вводится в двух внутримышечных дозах с интервалом от 2 до 6 мес.

5. Вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции проводится большинству пациентов.

6. Пациенты с ревматическими заболеваниями прививаются столбнячным анатоксином согласно рекомендациям для основного населения. Пациентам, получающим анти-В-клеточную терапию, следует проводить пассивную вакцинацию.

7. Вакцинацию против гепатита А и гепатита В проводят пациентам из групп риска. В отдельных случаях показаны введение бустерной дозы или пассивная вакцинация.

8. Вакцинацию против опоясывающего герпеса проводят только пациентам из группы высокого риска.

9. Пациентам с ревматическими заболеваниями, особенно с СКВ, должна проводиться вакцинация против ВПЧ в соответствии с рекомендациями для основного населения.

10. Иммунокомпетентным членам семьи пациента с ревматическими заболеваниями следует быть привитыми согласно национальному календарю, за исключением использования оральной полиомиелитной вакцины. Пациенты, получающие высокие дозы иммуносупрессивной терапии, должны избегать контакта с подгузниками младенцев, вакцинированных против ротавируса, по крайней мере в течение 4 нед после введения вакцины, а также контакта с лицами, у которых развиваются поражения кожи после вакцинации против ветряной оспы или опоясывающего лишая.

11. Дети, рожденные от матерей, получающих БМАРП до 22-й нед, прививаются по календарю, в том числе живыми вакцинами. Следует избегать назначения живых вакцин детям, рожденным от матерей, получавших терапию БМАРП во второй половине беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с аутоиммунными заболеваниями в обязательном порядке перед началом применения иммуносупрессивной терапии необходимо проводить анализ вакцинального статуса. Показано, что вакцинация в данной группе является безопасной, не приводит к повышению риска обострения фонового заболевания в поствакцинальном периоде. Особая настороженность требуется при решении вопроса о применении живых вакцин у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты в высоких дозах или БМАРП, из-за возможности индукции инфекций, вызванных живыми аттенуированными вакцинами. Как правило, у пациентов с ЮИА вакцины обладают достаточной иммуногенностью. По данным литературного обзора можно сделать вывод, что метотрексат и ГКС в низких дозах не оказывают существенного негативного влияния на иммуногенность вакцин. На сегодняшний день доказано, что сохранность защитного уровня антител к вакциноуправляемым инфекциям у пациентов с ЮИА ниже, чем у здоровых людей, и имеет зависимость от типа используемой вакцины и получаемой терапии. Например, назначение БМАРП способствует ускорению потери антител. Поэтому регулярная оценка уровня антител и решение вопроса о последующих введениях бустерных доз вакцины особенно важны для обеспечения долгосрочной защиты этим пациентам.

ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы данной статьи внесли равноценный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста и критический пересмотр его содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации. В равной степени авторы несут ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи.

И.В. Фридман — сбор информации, написание части статьи, построение единой структуры статьи, редактирование.

Н.А. Любимова — сбор информации, написание части статьи.

М.М. Костик — сбор информации, написание части статьи.

С.М. Харит — построение концепции, рецензирование.

Ю.Е. Константинова — построение концепции, рецензирование, редактирование.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

The authors made equal contribution to the article concept and design, manuscript writing, critical review of

its content, approval of article final version for publication. Authors are equally responsible for all aspects of the work, properly studying and resolving any issues related to the reliability of data and the integrity of all parts of the article.

Irina V. Fridman — data collection, writing the part of article, creation of article structure, editing.

Natalia A. Lyubimova — data collection, writing the part of article.

Mikhail M. Kostik — data collection, writing the part of article.

Susanna M. Kharit — concept building, review.

Yulia E. Konstantinova — concept building, review, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Фридман И.В.
https://orcid.org/0000-0002-2633-491X
Любимова Н.А.
https://orcid.org/0000-0002-3187-8997
Костик М.М.
https://orcid.org/000-0002-1180-8086
Харит С.М.
https://orcid.org/0000-0002-2371-2460
Константинова Ю.Е.
https://orcid.org/0000-0002-0422-2060

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
2. Hinks A, Ke X, Barton A, et al. Association of the IL2RA/CD25 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):251–257. doi: 10.1002/art.24187
3. Yanagimachi M, Miyamae T, Naruto T, et al. Association of HLA-A and HLA-DRB1 with clinical subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Hum Genet*. 2011;56(3):196–199. doi: 10.1038/jhg.2010.159
4. Ombrello M, Remmers E, Tachmazidou I, et al. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(52):15970–15975. doi: 10.1073/pnas.1520779112
5. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):669–679. doi: 10.1093/rheumatology/kev382
6. Salvana E, Salata R. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):274–290. doi: 10.1128/CMR.00040-08
7. Atzeni F, Batticciotto A, Masala I, et al. Infections and Biological Therapy in Patients with Rheumatic Diseases. *IMAJ*. 2016;18(3–4):164–167.
8. Hurd A, Beukelman T. Infectious Complications in Juvenile Idiopathic Arthritis Current. *Rheumatol Rep*. 2013;15(5):327. doi: 10.1007/s11926-013-0327-1
9. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–2293. doi: 10.1002/art.10524
10. Abinun M, Lane JP, Wood M, et al. Infection-Related Death among Persons with Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1720–1727. doi: 10.3201/eid2210.151245
11. Harrison P. Antibiotics in Children Increase Risk for Juvenile Arthritis. *Medscape Medical News.* November 18, 2014. Available online: http://www.medscape.com/viewarticle/835110. Accessed on November 22, 2014.
12. Bongartz T, Sutton A, Sweeting M, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(19):2275–2278. doi: 10.1001/jama.295.19.2275
13. Ringold S, Weiss P, Beukelman T, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092
14. Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer J, et al. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev*. 2012;11:572–576. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.015
15. Намазова-Баранова Л.С., Валиева С.И., Федосеенко М.В. и др. Анализ вакцинального статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. —№ 4. — С. 334–330. [Namazova-Baranova LS, Valieva SI, Fedoseenko MV, et al. Analysis of the Juvenile Idiopathic Arthritis Immunization Schedule. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(4):334–339. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i4.1604
16. Toussirot E, Bereau M. Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2015;14(2):94–98. doi: 10.2174/1871528114666160105113046
17. Groot N, Heijstek M, Wulffraat N. Vaccinations in Paediatric Rheumatology: an Update on Current Developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:46. doi: 10.1007/s11926-015-0519-y
18. Chalmers D, Scheifele C, Patterson D, Williams R. Immunization of Patients With Rheumatoid Arthritis Against Influenza: A Study of Vaccine Safety and Immunogenicity. *J Rheumatol*. 1994;21(7):1203–1206.
19. Кощеева Ю.В., Харит С.М., Черняева Т.В. и др. Принципы формирования индивидуального графика прививок детям с ревматическими заболеваниями // *Некоторые современные вопросы вакцинопрофилактики*. — СПб.; 2000. — Т. 2. — С. 27–31. [Koshcheeva YuV, Kharit SM, Chernyaeva TV, et al. Printsipy formirovaniya individual'nogo grafika privivok detyam s revmaticheskimi zabolevaniyami. *Nekotorye sovremennye voprosy vaktsinoprofilaktiki*. St. Petersburg; 2020. Vol. 2. pp. 27–31. (In Russ).]
20. Klotsche J, Niewerth M, Haas J, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):855–861. doi: 10.1136/annrheumdis-annrheumdis-2014-206747
21. Horneff G, Seyger MMB, Arikan D, et al. Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related Arthritis, Psoriasis, and Crohn's Disease. *Pediatr*. 2018;201:166–175.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.042
22. Carvalho L, de Paula F, Silvestre R, et al. Prospective surveillance study of acute respiratory infections, influenza-like illness and seasonal influenza vaccine in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Pediatr Rheumatol*. 2013;11:10. doi: 10.1186/1546-0096-11-10
23. Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsi P, et al. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5):589–594.
24. Woerner A, Sauvain MJ, Aebi C, et al. Immune response to influenza vaccination in children treated with methotrexate or/and tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Human Vaccines*. 2011;7(12):1293–1298. doi: 10.4161/hv.7.12.17981
25. DellEra L, Corona F, Daleno C, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine

in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2012;30(5): 936–940. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.083
26. Shinoki T, Hara R, Kaneko U, et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012;22(6): 871–876. doi: 10.1007/s10165-012-0595-z
27. Toplak N, Subelj V, Kveder T, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in a prospective longitudinal study of 31 children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(3): 436–444.
28. Heijstek M, Ott de Bruina L, Borrow R, et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: A systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev.* 2011;11(2):112–122. doi:10.1016/j.autrev.2011.08.010
29. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
30. Aikawa NE, Campos LMA, Silva CA, et al. Glucocorticoid: major factor for reduced immunogenicity of 2009 influenza A (H1N1) vaccine in patients with juvenile autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2012;39(1):167–173. doi: 10.3899/jrheum.110721
31. Aikawa N, Campos L, Goldenstein-Schainberg C, et al. Effective seroconversion and safety following the pandemic influenza vaccination (anti-H1N1) in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol*. 2013;42(1):34–40. doi: 10.3109/03009742.2012.709272
32. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М. и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями // *Медицинский совет*. — 2018. — № 12. — С. 106–110. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(12):106–110. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-106-110
33. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинация детей с ревматическими заболеваниями // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 101–105. [Kostinov MP, Tarasova AA. Vaccination of Children with Rheumatic Diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(3): 101–105. (In Russ).]
34. Костинов М.П., Тарасова А.А. *Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях: руководство для врачей*. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii i grippa pri autoimmunnykh zabolevaniyakh: A guide for doctors*. Moscow: MDV; 2009. 252 p. (In Russ).]
35. Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1128–1130. doi: 10.1136/ard.2003.013201
36. Nerome Y, Akaike H, Nonaka Y, et al. The safety and effectiveness of HBV vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis controlled by treatment. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):368–371. doi: 10.3109/14397595.2015.1085608
37. Szczygielska I, Hernik E, Gazda A, et al. Assessment of anti-HBs antibody concentration in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biological drugs, vaccinated against viral type B hepatitis in infancy. *Reumatologia*. 2020;58(1):15–20. doi: 10.5114/reum.2020.93508
38. Maritsi D, Vartzelis G, Soldatou A, et al. Markedly decreased antibody titers against hepatitis B in previously immunised children presenting with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6):969–973.
39. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010;28(31):5109–5113. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.080
40. Солошенко М.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — (1): 24-28. Soloshenko MA, Alekseeva EI, Bzarova TM, et al. Pneumococcal Vaccination of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Review of International Experience. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017;16(1):24–28. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i1.1691
41. Brunner HI, Tzaribachev N, Cornejo GV, et al. Maintenance of antibody response to diphtheria/tetanus vaccine in patients aged 2–5 years with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis receiving subcutaneous abatacept. *Pediatr Rheumatol.* 2020;18(1):1–7. doi: 10.1186/s12969-020-0410-x
42. Heijstek M, van Gageldonk P., Berbers G. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):948–954. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637
43. Borte S, Liebert U, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology*. 2009;48(2):144–148. doi: 10.1093/rheumatology/ken436
44. Heijstek M, Kamphuis S, Armbrust W, et al. Effects of the live attenuated measles mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(23):2449–2456. doi: 10.1001/jama.2013.6768
45. Korematsu S, Miyahara H, Kawano T, et al. A relapse of systemic type juvenile idiopathic arthritis after a rubella vaccination in a patient during a long-term remission period. *Vaccine*. 2009;27(37): 5041–5042. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.06.052
46. Любимова Н.А., Фридман И.В., Голева О.В. и др. Сохранность поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В и дифтерии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, планово иммунизированных в возрасте до 2 лет: предварительные результаты одномоментного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 6. — С. 435–441. [Lybimova NA, Fridman IV, Goleva OV, et al. Preservation of Postvaccinal Immunity to Measles, Rubella, Parotitis, Hepatitis B and Diphtheria in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Undergone Planned Immunization Under the Age of Two: Preliminary Results of CrossSectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(6):435–441. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i5.2063
47. Erguven M, Kaya B, Hamzah O, Tufan F. Evaluation of immune response to hepatitis A vaccination and vaccine safety in juvenile idiopathic arthritis. *J Chin Med Assoc*. 2011;74(5):205–208. doi: 10.1016/j.jcma.2011.03.004
48. Stoof S, Heijstek M, Sijssens K, et al. Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):728–734. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202561
49. Esposito S, Corona F, Barzon L, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Exp Review Vaccines*. 2014;13(11):1387–1393. doi: 10.1586/14760584.2014.943195
50. Heijstek M, Scherpenisse M, Groot N, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1500–1507. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203429
51. Pileggi G, de Souza C, Ferriani V. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1034–1039. doi: 10.1002/acr.20183
52. Toplak N, Avčin T. Long-term safety and efficacy of varicella vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biologic therapy. *Vaccine*. 2015;33(33):4056–4059. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.086

Статья поступила: 21.05.2021, ***принята к печати:*** 18.10.2021
The article was submitted 21.05.2021, ***accepted for publication*** 18.10.2021

Фридман Ирина Владимировна, к.м.н. [***Irina V. Fridman***, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 [**address:** 9 Professor Popov Str., 197022, St. Petersburg, Russian Federation]; **телефон:** +7 (812) 234-68-55, **e-mail:** fridiv@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9419-4368

Любимова Наталья Андреевна [***Natalia A. Lyubimova***, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [**address:** 2 Akkuratova Str., 197341, St. Petersburg, Russian Federation]; **e-mail:** natali18111989@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 2747-9319

Костик Михаил Михайлович, д.м.н., профессор [***Mikhail M. Kostik***, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [**address:** 2 Akkuratova Str., 197341, St. Petersburg, Russian Federation]; **e-mail:** mikhail.kostik@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 7257-0795

Харит Сусанна Михайловна, д.м.н., профессор [***Susanna M. Kharit***, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 [**address:** 9 Professor Popov Str., 197022, St. Petersburg, Russian Federation]; **e-mail:** kharits@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1490-3699

Константинова Юлия Евгеньевна [***Yulia E. Konstantinova***, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 [**address:** 9 Professor Popov Str., 197022, St. Petersburg, Russian Federation]; **e-mail:** yulia.konstantinova23@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6301-2354

ОСНОВЫ СОЦИАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ. РУКОВОДСТВО. ВЫПУСК 23

Под общей редакцией В.Ю. Альбицкого
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 416 с.

Книга содержит информацию о становлении и развитии социальной педиатрии в качестве важной составляющей педиатрической науки и практики. Подробно описаны этико-правовые основы охраны здоровья матери и ребенка. Основные разделы посвящены методам изучения, ведущим тенденциям и закономерностям в состоянии здоровья детского населения, влияющим на него социальным детерминантам, проблемам и путям совершенствования организации медико-социальной помощи детям.

© ООО Издательство «ПедиатрЪ», 2021 • www.spr-journal.ru

РЕКЛАМА