

## СОХРАННОСТЬ АНТИТЕЛ К КОРИ, ЭПИДЕМИЧЕСКОМУ ПАРОТИТУ, КРАСНУХЕ И ДИФТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

И.В. Фридман<sup>1</sup>, Н.А. Любимова<sup>2,3</sup>, О.В. Голева<sup>1</sup>, Ю.Е. Константинова<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

### Safety of antibodies to measles, mumps, rubella and diphtheria in patients with juvenile idiopathic arthritis

I.V. Fridman<sup>1</sup>, N.A. Lybimova<sup>2,3</sup>, O.V. Goleva<sup>1</sup>, Yu.E. Konstantinova<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infection Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

#### Резюме

*Введение:* вопрос защиты от управляемых инфекций приобрел новую актуальность в связи с установленным Всемирной организацией здравоохранения снижением уровня привитости на фоне пандемии COVID-19. Это создает условия для вспышек и подвергает особому риску пациентов с иммунопатологическими заболеваниями, которые чаще всего не вакцинируются с момента верификации диагноза.

*Цель:* оценить сохранность специфических антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе и дифтерии у детей с ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от давности вакцинации, длительности заболевания и получаемой терапии.

*Материалы и методы.* Проведен анализ данных привитости 171 ребенка с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) в возрасте  $11,31 \pm 0,31$  года с продолжительностью заболевания к моменту обследования —  $4,69 \pm 0,29$  года, ранее получивших 1–2 прививки против кори, паротита, краснухи и 3–6 прививок против дифтерии. Оценен уровень антител к указанным инфекциям методом ИФА.

*Результаты.* В целом, не имели защитных титров антител к кори 42,1% детей, к паротиту — 19,9%, к краснухе — 9,4% и к дифтерии — 16,4%. Среди 93 вакцинированных и ревакцинированных против кори, паротита, краснухи не имели защитных титров к кори 40,9% (38 детей), паротиту — 13,9% (13 человек), краснухе — 5,4% (5 детей), а среди 78 привитых однократно соответственно: к кори — 43,6% (34 ребенка), к эпидемическому паротиту — 25,6% (20 детей), к краснухе — 14,1% (11). Уровень защищенности от дифтерии был сравним при наличии 3–5 прививок. В зависимости от терапии, которую получали пациенты, выделено 3 группы: 1 — получали метатрексат и глюкокортикостероиды (71 ребенок), 2 — получали различные биологические препараты (82 ребенка) и 3 — не получали терапии (18 детей). Дети 2 группы были в среднем старше ( $12,48 \pm 0,42$  лет), чем в 1 и 3 группах ( $10,04 \pm 0,48$  и  $10,96 \pm 0,96$  лет соответственно), у них достоверно чаще отмечался

#### Abstract

*Introduction.* The issue of protection against vaccine-preventable diseases has acquired new urgency in connection with the decrease in the vaccination rate established by WHO against the background of the COVID-19 pandemic. This creates the conditions for outbreaks and puts patients with immunopathological diseases at particular risk, who are most often not vaccinated from the moment of diagnosis

*Purpose of the study* — to assess the safety of specific antibodies to measles, mumps, rubella and diphtheria in children with JIA, depending on the duration of vaccination, the duration of the disease and the therapy received.

*Materials and methods.* The vaccination rate of 171 children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) aged ( $11,31 \pm 0,31$  years) with the duration of the disease at the time of examination was  $4,69 \pm 0,29$  years, who had previously received 1-2 vaccinations against measles, mumps, rubella and 3-6 vaccinations against diphtheria. Antibodies to these infections were determined by ELISA.

*Results.* 42.1% of children had no protective titers of antibodies to measles, 19.9% — to mumps, 9.4% — to rubella and 16.4% — to diphtheria. Among 93 vaccinated and revaccinated patients, there were no protective titers of antibodies to measles — 40.9% (38 children), mumps — 13.9% (13 people), rubella — 5.4% (5 children), and among 78 vaccinated once, respectively: measles — 43.6% (34 children), mumps — 25.6% (20 children), rubella — 14.1% (11). The level of protection against diphtheria was comparable for those who received 3-5 vaccinations. Depending on the therapy, 3 groups were identified: group 1-71 children received metatrexate and glucocorticosteroids, 2-82 children received modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and 18 children without this therapy (Group 3). Children of the 2nd group were on average older ( $12,48 \pm 0,42$  years) than in the 1st and 3rd groups ( $10,04 \pm 0,48$  and  $10,96 \pm 0,96$  years, respectively), they had significantly more frequent systemic variant and polyarthritis (64.6% compared to 36.6% and 16.7%,  $p < 0,001$ ). The number of vaccine doses received by children in all groups before the onset of the disease did not significantly differ.

системный вариант течения или полиартрит (64,6% в сравнении с 36,6% и 16,7%,  $p_{X^2} < 0,001$ ). Число доз вакцин, полученных детьми во всех группах до дебюта заболевания, достоверно не отличалось. Средний уровень антител к кори у детей 2 группы ( $0,32 \pm 0,07$  МЕ/мл) был в 2,8 раз меньше, чем в 3, и достоверно меньше, чем в 1 группе ( $0,78 \pm 0,16$ ,  $Pt=0,009$ ), средняя величина антител к краснухе также была достоверно меньше во 2 группе ( $84,48 \pm 7,34$  МЕ/мл), чем в 1 ( $109,73 \pm 8,09$ ,  $Pt=0,022$ ) и в 3 ( $120,01 \pm 15,42$ ,  $Pt=0,042$ ). Анализ показал, что на сохранность антител, особенно коревых, негативное влияние оказывает длительность заболевания и характер терапии. Дети с сочетанной терапией препаратами анти ФНО, анти ИЛ-6 и анти CD-80 имели более длительный срок заболевания ( $7,5 \pm 0,97$  лет  $Pt=0,00082$  по сравнению с получавшими только анти ИЛ-6 ( $2,9 \pm 0,7$  лет) и анти ФНО терапию ( $6,1 \pm 0,5$  лет) и при сопоставимом числе полученных доз вакцины достоверно меньшую среднюю величину антител и большее число незащищенных.

**Выводы.** Длительность заболевания, отсутствие своевременных возрастных ревакцинаций, наличие сочетанной терапии, направленной на подавление разных механизмов иммунного ответа у детей с ювенильным идиопатическим артритом, являются факторами, увеличивающими число незащищенных среди ранее привитых от управляемых инфекций. Больше всего страдает иммунитет к кори, который утрачивает 40,9% ревакцинированных.

**Ключевые слова:** вакцинация, антитела к кори, эпидемическому паротиту, краснухе, дифтерии, дети, ювенильный идиопатический артрит, DMARD терапия.

## Введение

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уделяет особое внимание своевременной вакцинации против управляемых инфекций, так как в связи с пандемией COVID-19 во многих регионах она оказалась нарушена [1]. Это приводит к снижению уровня коллективного иммунитета, что, при сохраняющейся циркуляции возбудителей, создает условия для заболевания не привитых или утративших иммунитет. Дети с аутоиммунными заболеваниями входят в группу риска по тяжелому течению инфекций, в том числе вакциноуправляемых, за счет особенностей иммунного ответа, присущего им и получаемой иммуносупрессивной терапии [2–4]. Однако, как правило, их не прививают с момента установления диагноза, так как врачи боятся активации основного заболевания после прививки, возможной неэффективности вакцинации, развития вакциноассоциированных заболеваний у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [5, 6]. К сожалению, мнение о связи вакцинации с развитием ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) распространено и среди родителей пациентов [7].

В то же время Европейская лига против ревматизма (EULAR) рекомендует вакцинацию пациентов, страдающих аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (AIIRD), в том

The average level of antibodies to measles in children of group 2 ( $0,32 \pm 0,07$  IU/ml) was 2,8 times less than in group 3 and significantly less than in group 1 ( $0,78 \pm 0,16$ ,  $Pt=0,009$ ), the average value of antibodies to rubella was also significantly less in group 2 ( $84,48 \pm 7,34$  IU/ml) than in group 1 ( $109,73 \pm 8,09$ ,  $Pt=0,022$ ) and in group 3 ( $120,01 \pm 15,42$ ,  $Pt=0,042$ ). The analysis showed that the safety of antibodies to antigens of live vaccines, especially against measles, is negatively affected by the duration of the disease and the nature of therapy. Children who received combined therapy with anti-TNF, anti-IL-6 and anti-CD-80 drugs had a longer duration of the disease ( $7,5 \pm 0,97$  years)  $=0,00082$  compared to those who received only anti-IL-6 ( $2,9 \pm 0,7$  years) and anti-TNF therapy ( $6,1 \pm 0,5$  years) and with a comparable number of vaccine doses received, significantly lower average values of antibodies and a larger number of unprotected ones.

**Conclusions.** The duration of the disease, the lack of timely age-related revaccinations, as well as the presence of combination therapy aimed at suppressing various mechanisms of the immune response in children with JIA are factors that lead to an increase in the number of unprotected from controlled infections. Immunity to measles suffers the most – 40.9% of revaccinated people are unprotected.

**Key words:** immunization, antibodies, measles, mumps, rubella, diphtheria, children, juvenile idiopathic arthritis, DMARD therapy.

числе получающих современную терапию болезнь модифицирующими антиревматическими препаратами (DMARDs), для взрослых рекомендации были обновлены в 2019 г. [8], рекомендации для детей пока не обновлялись [9,10].

Общие положения рекомендаций специалистам включают:

- необходимость ежегодно оценивать вакцинальный статус и показания к дальнейшей вакцинации;
- разъяснение пациенту индивидуальной программы вакцинации и совместное принятие решений;
- вакцинацию пациентов с AIIRD преимущественно в период ремиссии заболевания;
- вакцинацию предпочтительно до запланированной иммуносупрессивной терапии, в частности, подавляющей В-клетки;
- безопасность введения неживых вакцин пациентам с AIIRD даже при лечении системными глюкокортикоидами и DMARDs;
- нежелательность применения живых аттенуированных вакцин или большую осторожность при их применении у пациентов с AIIRD.

Наиболее строго рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, другие неживые вакцины рекомендуются, как в целом в популяции (вакцинация анатоксинами, против

гепатита В и А, а также против вируса папилломы человека). Люди, находящиеся в окружении пациентов с АИИРД (домашние контакты, медицинские работники), должны быть привиты в соответствии с национальными программами иммунизации, но не должны получать живую полиомиелитную вакцину, а дети, рожденные женщинами, получавшими во вторую половину беременности биологические препараты, не должны вакцинироваться живыми вакцинами до возраста 6 месяцев [8].

В отношении прививок детям EULAR также рекомендует контроль титров антител после проведенной иммунизации и оценку их сохранности на фоне терапии [10].

В нашей стране вакцинацию пациентов с ревматоидным артритом против дифтерии и столбняка начали активно проводить в 1990-е гг. в связи с эпидемией дифтерии, а затем начали вакцинировать против кори и эпидемического паротита. Была показана безопасность и эффективность иммунизации на противовоспалительной терапии и невысоких дозах гормональной терапии [11–13], но в дальнейшем наступил регресс в отношении вакцинации таких пациентов на десятилетия, во многом это связано с изменением характера терапии. В настоящее время ряд исследований [14–16] показали снижение защищенности этих детей от управляемых инфекций по сравнению с общей популяцией, а в связи с отмечавшимся в последнее десятилетие ростом заболеваемости коклюшем, корью, нарастанием числа регистрируемых случаев дифтерии в мире интерес к вакцинации пациентов с ЮИА активизировался. Проведены наблюдения по эффективности вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной, в том числе в нашей стране [17], вакцинами против гриппа, отдельные исследования по введению живых вакцин [18–24]. В нашей стране вопрос полноценной тактики иммунизации против вакциноуправляемых инфекций до настоящего времени не решен. Первым этапом в понимании важности этой проблемы является оценка необходимости иммунизации у ранее прививавшихся пациентов, т.е. сохранность у них ранее приобретенных антител.

**Цель исследования** — оценить сохранность специфических антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе и дифтерии у детей с ЮИА в зависимости от давности вакцинации, длительности заболевания и получаемой терапии.

#### Материалы и методы

В 2018 г. проведено ретроспективное когортное исследование совместно Детским научно-клиническим центром инфекционных болезней (ДНКЦИБ) и Санкт-Петербургским государственным педиатрическим медицинским университетом

(СПбГПМУ), направленное на оценку сохранности специфических антител к кори, эпидемическому паротиту, дифтерии, гепатиту В у ранее привитых детей с ЮИА, получающих различную терапию.

На основании информированного согласия родителей в исследование включен 171 ребенок с диагнозом ЮИА в возрасте от 3,7 до 18 лет ( $11,31 \pm 0,31$  года): 105 (61,4%) девочек и 61 (38,6%) мальчик. Средний возраст дебюта ЮИА —  $6,67 \pm 0,29$  лет, продолжительность заболевания к моменту обследования составляла  $4,69 \pm 0,29$  года. Диагноз установлен на основании критериев ILAR (Международная лига ревматологических ассоциаций) в специализированном отделении СПбГПМУ.

Критерии включения в обследование:

1. Информированное письменное согласие родителей.

2. Наличие подтвержденных «Сертификатом о прививках» ф 63/у сведений о прививках: наличие 1 или 2 доз вакцин против кори, краснухи, эпидемического паротита (вакцинация и/или ревакцинация); вакцинация и 1–3 ревакцинации против дифтерии (количество ревакцинаций определяется национальным календарем прививок).

3. Продолжительность терапии не менее 7 недель:  $3,41 \pm 0,5$  года для ГКС (глюкокортикостероиды) и  $3,52 \pm 0,28$  года для МТХ (метотрексат); терапии генно-инженерными биологическими препаратами — ГИБП не менее 2 месяцев ( $2,53 \pm 0,38$  года). В зависимости от терапии все пациенты были разделены на 3 группы (табл. 1):

– 1 группа — 71 пациент, получавший терапию МТХ (у 7 в сочетании с ГКС). Длительность заболевания составила в этой группе в среднем  $3,54 \pm 0,33$  года

– 2 группа — 82 пациента, получавшие терапию биологически активными препаратами, в 80 случаях в сочетании с МТХ и из них в 30 случаях МТХ + ГКС, у одного ребенка ГИБП с ГКС. В данной группе 56 из 82 детей получали препараты, подавляющие функцию фактора некроза опухоли (Этанерцепт (Энбрел) — 32, Адалimumаб (Хумира) — 21 (из них 1 ребенок получал последовательно эти два препарата), 2 детей — Голимумаб и 1 ребенок Инфликимаб); 13 детей получали препараты, влияющие на ИЛ6, — Тоцилизумаб (Актетра), 3 детей лечились Абатацептом (Оренсия), модулирующим ко-стимулирующий сигнал, активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих (CD28), 10 детей получали сочетание 2 препаратов (5 детей Оренсия + Хумира или Энбрел и 5 — Актетра + Хумира или Эмбрел). Длительность заболевания в этой группе была  $5,80 \pm 0,43$  года, что достоверно больше, чем в 1 ( $p = 4,94E-05$ ) и 3 группе ( $p = 0,042$ ). В этой же группе достоверно чаще дети имели полиартрит и тенденцию к более частому проявлению в виде увеита, чем в двух других (табл.1).

## Характеристика обследованных на сохранность антител детей с ЮИА

Группа		Мальчики/ девочки	Возраст на момент обследования (годы)	Возраст дебюта (годы)	Характер заболевания					
					Полиартрит		Олигоартрит		+ Увеит	
№	n				абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	71	22/49	10,04±0,48	6,51±0,46	26	36,6	45	63,4	9	12,7
2	82	30 /52	12,48±0,42	6,67±0,41	53*	64,6	29	35,4	17	20,7
3	18	14 /4	10,96±0,96	7,29±1,01	3*	16,7	15	83,3	0	0
Всего 171		66 /105	11,31±0,31	6,67±0,29	82	47,7	90	52,3		15,1

\*  $pX^2 < 0,001$  (коэффициент сопряженности Пирсона) = 0,274 и 0,348 – сила связи – средняя).  $\chi^2_{pt} = 0,0002$ .

– 3 группа – 18 детей с ЮИА, не получающих терапию указанными препаратами, длительность заболевания в группе 3,67±0,93 года.

Специфические антитела определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и IBL International GmbH (Германия) на базе отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования ДНКЦИБ. Исследование сывороток крови проводилось на иммуноферментном аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «DynexTechnologiesInc» (США). Количественное определение концентраций IgG антител осуществлялось на основе колибровочных кривых, построенных с использованием программного обеспечения «DynexTechnologiesInc» (США).

Проведено по 171 исследованию титров антител к каждому антигену. Исследования уровня антител к кори, паротиту и краснухе проведено в среднем через 7,32±0,38 лет после прививок, антител к дифтерии – через 7,39±1,34 лет.

Минимальные защитные уровни антител определялись в соответствии с указанными в инструкциях к тест-системам показателями и составляли для коревых антител  $\geq 0,18$  МЕ/мл, краснушных  $\geq 25$  МЕ/мл, противодифтерийных  $\geq 0,03$  МЕ/мл. Антитела к эпидемическому паротиту оценивали на основании коэффициента позитивности, достаточный для защиты составляет  $\geq 1,0$ .

Исследование проводили в рамках выполняемой по плану ДНКЦИБ докторской диссертации «Вакцинация детей с иммунопатологическими заболеваниями (клинико-иммунологическая характеристика вакцинального процесса и разработка тактики иммунизации)», имеющей одобрение локального этического комитета ДНКЦИБ.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (расчет  $X^2$  коэффициента корреляции Пирсона) критериев. Использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7 for Windows для расчета средних ве-

личин, средней стандартной ошибки. Различия предполагаются достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ привитости, проведенный по прививочным сертификатам детей (ф63/у), показал, что все дети имели в анамнезе вакцинацию против кори и эпидемического паротита – в 1,23±0,06 год, против краснухи – в 1,49±0,11 год. Ревакцинацию против кори и паротита получили 93 ребенка в возрасте 6,22±0,04 года, краснухи – в 6,36±0,24 года. Различие в среднем возрасте вакцинации определялось тем, что прививки против кори и паротита осуществляются дивакциной, а краснухи – монопрепаратом, и некоторые дети получали вакцинацию против краснухи через 1 и более месяцев после прививки дивакциной. Остальные 78 детей не были ревакцинированы: 61 из-за медицинских отводов, а 17 были младше 6 лет, поэтому не могли еще быть привиты по возрасту (ревакцинация по национальному календарю проводится в 6–7 лет). Следует отметить, что 3 детей были ревакцинированы живыми вакцинами уже на фоне приема метатрексата. У одного сохранились антитела только к краснухе, у второго, привитого против кори и паротита, титр антител к эпидемическому паротиту был минимальный; противокоревые антитела не сохранились, у третьего сохранились антитела ко всем трем инфекциям. Соотношение вакцинированных и ревакцинированных детей во всех трех группах было сходным (табл. 2).

Против дифтерии все дети получили не менее 3 прививок в составе препарата АКДС или аналогов, содержащих бесклеточный коклюшный компонент, но идентичных по дифтерийному анатоксину. Первая вакцинация осуществлялась в возрасте 4,39±0,39 месяцев, вторая – в 6,46±0,51 месяцев, третья – в 8,41±0,44 месяцев, первая ревакцинация – в 25,3±1,58 месяцев. У 17 детей было сделано 3 прививки, у 154 остальных от 4 до 6, в зависимости от возраста. Ревакцинацию против дифтерии 1 ребенок получил на фоне терапии ГКС (антитела не сохрани-

Таблица 2

## Число введений вакцины у детей с ЮИА, получавших разную терапию

Группа		Число доз вакцин в анамнезе		
№	n	против кори и паротита	против краснухи	против дифтерии
1	71	1,55±0,06	1,55±0,06	4,48±0,09
2	82	1,49±0,05	1,49±0,05	4,5±0,08
3	18	1,78±0,1	1,78±0,1	4,78±0,16

лись), 12 человек – на фоне терапии МТХ, 4 ребенка – на фоне ГИБП (у всех титры на момент обследования – защитные).

Различий в числе прививок, полученных детьми в группах, в среднем, выявлено не было (см. табл. 2), что позволило на первоначальном этапе рассмотреть средние титры антител и число незащищенных в группах в целом (табл. 3, 4).

Из таблицы 3 видно, что в группе детей, получавших терапию биологически активными препаратами, средний уровень антител к кори, краснухе и дифтерии (в сравнении с 3 группой) был существенно ниже, чем в группах без указанной терапии, а число детей с незащитными титрами антител к кори (достоверно), эпидемическому паротиту и краснухе – больше (см. табл. 4).

Таким образом, группа детей, получавших терапию моноклональными препаратами, была до-

стоверно старше, имела более длительное течение заболевания, существенно чаще протекавшее в виде полиартрита и с клиническими проявлениями увеита. Это, несмотря на одинаковое число доз полученных ранее вакцин, сравнимое с другими группами, возможно, привело к увеличению числа незащищенных в этой группе и снижению среднего уровня титров антител. Чтобы оценить влияние используемого препарата у детей 2-й группы на сохранность антител, было проанализировано число доз вакцин, полученных детьми, средний титр антител и число лиц с незащитными титрами у пациентов, получающих препараты, влияющие на уровень ФНО (56 человек), по сравнению с препаратами, влияющими на ИЛ 6 (13 детей), и с группой получавших сочетанную терапию (13 человек), из которых 10 детей разнонаправленными препаратами (влияющими на CD28 и ФНО, ИЛ6 и ФНО),

Таблица 3

## Средние титры антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе и дифтерии в группах детей с различной терапией

Группа	n	Средняя величина титров антител против (M±m)			
		кори (МЕ/мл)	эпидемического паротита (КП)	краснухи (МЕ/мл)	дифтерии (МЕ/мл)
1	71	0,78±0,16*	3,34±0,28	109,73±8,09**	0,26±0,03
2	82	0,32±0,07*	2,99±0,27	84,48±7,34**■	0,19±0,03●
3	18	0,89±0,38	2,41±0,46	120,01±15,42■	0,46±0,13●

\*P=0,009, \*\*P=0,022, ■P=0,042, ●P=0,05.

Таблица 4

## Доля серонегативных и детей с незащитными титрами в группах различной терапией ЮИА

Группа		Корь (менее 0,18 МЕ/мл)		Паротит (менее 1,0 КП)		Краснуха (менее 25 МЕ/мл)		Дифтерия (менее 0,03 МЕ/мл)	
№	n	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	71	23*●	32,4	11	15,5	6	8,5	14	19,7
2	82	42*	51,1	20	24,4	10	12,2	12	14,6
3	18	7●	38,9	3	16,7	0	0	2	11,1
Всего	171	72	42,1	34	19,9	16	9,4	28	16,4

\*pX<sup>2</sup>=0,029, ●pX<sup>2</sup>=0,05.

в нее же были включены 3 ребенка с терапией Оренсией (блокатор костимулирующего сигнала Т-клеток CD28) (табл. 5).

Анализ данных таблицы 5 свидетельствует, что дети с большей длительностью заболевания и ранним началом заболевания имели более интенсивную терапию, что определяло отсутствие у них своевременных ревакцинаций живыми вакцинами и достоверно более низкий уровень антител к кори, паротиту, краснухе, так же, как и увеличение числа незащищенных. Однако из 13 детей с терапией, включающей препараты, влияющие как на ИЛ6, так и на ФНО и на СВ80, 4 из 13 имели ревакцинирующую прививку против кори, паротита, краснухи, однако 3 из них были серонегативны к кори и только 2 – к паротиту и 1 человек – к краснухе. Это свидетельствует о том, что, помимо влияния длительности заболевания и, возможно, терапии, важную роль в сохранении поствакцинального иммунитета играют наличие бустерных доз и особенность вакцинного антигена. Интересно, что на иммунитет к дифтерии такого выраженного влияния рассматриваемых факторов выявлено не

было. Таким образом, дети с ЮИА, не имеющие возрастных ревакцинаций против управляемых инфекций, становятся группой, угрожаемой по развитию этих заболеваний.

Хорошо известно, что число введений вакцины влияет на уровень и длительность сохранения антител, процент незащищенных, это и определяет принцип бустерных доз в вакцинопрофилактике. Однако наличие в анамнезе у детей с ЮИА бустерных доз (вакцинация и ревакцинация) способствовало снижению числа серонегативных к паротиту и краснухе и не влияло на число незащищенных против кори. Так, из 93 человек, имеющих 2 прививки, с незащитными или нулевыми титрами к кори было 38 детей (40,9%), к паротиту – 13 (13,9%), к краснухе – 5 (5,4%), а у 78 привитых однократно соответственно: к кори – 34 (43,6%), к эпидемическому паротиту – 20 (25,6%), к краснухе – 11 (14,1%). Следовательно, детям с ЮИА необходимо проводить ревакцинации против паротита и краснухи, как и всем детям, но с учетом выбора времени в связи с проводимой терапией, и разрабатывать индивидуальную тактику

Таблица 5

**Возраст, длительность заболевания, средний уровень антител к кори, паротиту, краснухе, дифтерии и число незащищенных у детей с ЮИА в зависимости от получаемой DMARD терапии**

Показатели	Анти ИЛ-6 терапия n = 13	Анти-ФНО терапия n = 56	Сочетание препаратов n = 13	Pt или PX2
Возраст на момент обследования (лет)	9,8±0,9*1*2	13,1±0,5*1	12,6±0,98*2	*10,004 *20,029
Девочки/мальчики	10 / 3	33 / 23	9 / 4	
Возраст дебюта (лет)	6,9±0,7	6,9±0,5	5,2±0,8	
Длительность заболевания (лет)	2,9±0,7*1*2	6,1±0,5*1	7,5±0,97*2	*10,00082 *20,00091
Число доз вакцин против кори, паротита, краснухи в анамнезе	1,5±0,2	1,5±0,1	1,3±0,1	
Уровень коревых АТ в м\мл	0,63±0,39*	0,32±0,05	0,02±0,01*	0,000002
Число незащищенных к кори (абс./%)	6 46,2%	24* 42,9%	12* 92,3%	pX2 0,002
Уровень АТ к эпидемическому паротиту/КП	3,31±0,63	3,18±0,35*	1,84±0,49*	0,035
Число незащищенных к эпидемическому паротиту (абс./%)	2 15,4%	15 26,8%	3 23,1%	
Уровень АТ к краснухе в МЕ/мл	114,18±23,68	85,34±8,45*	51,14±14,24*	0,0508
Число незащищенных против краснухи (абс./%)	1 7,7%	5* 8,9%	4* 30,8%	pX2 0,036
Число доз вакцин с дифтерийным анатоксином	4,4±0,2	4,6±0,1	4,3±0,2	
Уровень АТ к дифтерии в МЕ/мл	0,19±0,09	0,21±0,04	0,12±0,04	
Число незащищенных к дифтерии (абс./%)	3 23,1%	6 10,7%	3 23,1%	

иммунизации против кори в связи с невысокой эффективностью стандартной схемы вакцинации из двух прививок (вакцинации и ревакцинации). Вакцинация против дифтерии эффективна при применении общих принципов иммунизации.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что с момента постановки диагноза и особенно назначения DMARDs терапии только в единичных случаях дети с ЮИА получают плановые прививки в соответствии с национальным календарем прививок. Эта ситуация, как отмечалось, характерна для разных стран [14–16]. При этом в последнее десятилетие проводятся отдельные исследования по эффективности и безопасности вакцинации не только неживыми вакцинами, но и живыми аттенуированными препаратами против кори, паротита, краснухи, ветряной оспы. Результаты достаточно разноречивы. В обзоре [10] по эффективности вакцинации детей с ревматическими заболеваниями на фоне ГКС терапии проанализировано 11 статей с участием 401 пациента. При применении ГКС в низких дозах – менее 20 мг/сутки пациенты сформировали «защитные» титры антител к кори. Высокие дозы ГКС в виде монотерапии или в составе комбинированной снижали выработку антител. В то же время другие авторы не отмечают отрицательного влияния MTX и ГКС на иммуногенность вакцины и длительность сохранения антител. Анализ эффективности вакцинации пациентов, получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$ , показал, что они имели более низкие титры по сравнению с теми, кто не принимал данные препараты (15 исследований, включающих 296 пациентов). Кроме того, у этих детей отмечалось более быстрое снижение уровня антител. В ряде работ отмечалось, что лечение биологическими препаратами может ускорить снижение уровня антител с течением времени [22–24].

Большинство исследователей едины во мнении о необходимости и безопасности вакцинации против управляемых инфекций детей с ЮИА, находящихся на различной терапии, несмотря на сниженный ответ и более быструю, чем в популяции, утрату антител, что было получено и в ходе нашего исследования. Таким образом, проведенное исследование подтверждает, что дети с ЮИА утрачивают защитный уровень антител и, при отсутствии бустерных доз вакцин, становятся восприимчивы к управляемым инфекциям. Полученные данные являются основанием для проведения и в нашей стране работ по вакцинации детей с ЮИА вакцинами национального календаря прививок, а не только против пневмококковой инфекции, как это осуществляется сегодня.

### Заключение

Длительность заболевания, отсутствие своевре-

менных возрастных ревакцинаций, наличие сочетанной терапии, направленной на подавление разных механизмов иммунного ответа у детей с ЮИА, являются факторами, увеличивающими число незащищенных среди ранее привитых против кори, эпидемического паротита и, в меньшей степени, против краснухи и дифтерии. Максимально страдает иммунитет к кори, который утрачивают 40,9% ранее ревакцинированных.

Дети с ЮИА должны планово обследоваться на сохранность антител к управляемым инфекциям, и при отсутствии защитных титров ревматологи и педиатры должны решать вопрос о проведении ревакцинаций с учетом характера вакцины (живая, неживая) и терапии, которую получает ребенок.

### Литература

1. McNally V. V., Henry H. The Effect of the COVID-19 Pandemic on Childhood Immunizations: Ways to Strengthen Routine Vaccination *Pediatric Annals*. 2020;49(12):e516-e522 <https://doi.org/10.3928/19382359-20201115-01>
2. Abinun M., J. P. Lane, M. Wood, M. Friswell, T. J. Flood, H. E. Foster Infection-Related Death among Persons with Refractory Juvenile Idiopathic/Arthritis *Emerging Infectious Diseases* [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid). Vol. 22, No. 10, October 2016
3. Atzeni F. et al. Infections and biological therapy in patients with rheumatic diseases // *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. – 2016. – Т. 18. – №. 3-4. – С. 164-167.
4. Giancane G, Swart J, Bovis F *et al*. Risk of Infections in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Biologic Agents and/or Methotrexate: Results from Pharmachild Registry. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (Suppl 10): 4168–9
5. Bijl M., Agmon-Levin N., Dayer J.-M., Israeli E., Gatto M., Shoenfeld Y. // Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment // *Autoimmunity Reviews* 2012, 11 p.572–576 [doi:10.1016/j.autrev.2011.10.015](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.015)
6. Wang B., Shao X., Wang D., Xu D., Jin-an Zhang // Vaccinations and Risk of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis *Autoimmunity Reviews* 2017 Jul;16(7):756-765, [doi:10.1016/j.autrev.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.012)
7. Toussirot É., Bereau M., // Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. // *Inflammation & Allergy – Drug Targets*, 2015, Volume 14, Issue 2, DOI : 10.2174/1871528114666160105113046
8. Furer V, Rondaan C., Heijstek M W, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases/*Ann Rheum Dis* 2020;79:39–52. [doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882)
9. Minden K., Speth F., Huppertz H-I, Borte // Immunization in children and adolescents with rheumatic and musculoskeletal diseases *Z Rheumatol* . 2014 Dec;73(10):878-89 [doi: 10.1007/s00393-014-1396-x](https://doi.org/10.1007/s00393-014-1396-x)
10. Groot N., Heijstek M. W., Wulffraat N. M. // Vaccinations in Paediatric Rheumatology: an Update on Current Developments *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17(7): Published online 2015 May 30. [doi: 10.1007/s11926-015-0519-y](https://doi.org/10.1007/s11926-015-0519-y)
11. Кощеева, Ю.В. Клинико-иммунологическая характеристика дифтерийного вакцинального процесса и специфическое антителообразование у детей с ревматическими заболеваниями : автореф. дисс. ... канд.мед.наук / Ю.В. Кощеева. – СПб., 1998. – 21 с.
12. Харит, С.М. Клинико-иммунологическая характери-

стика вакцинального процесса у детей с иммунопатологическими заболеваниями и поражением нервной системы : автореф. дисс. ... докт.мед.наук / С.М. Харит. — СПб., 2002. — 42 с.

13. Костинов, М.П. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях : руководство для врачей / М.П. Костинов, А.А. Тарасова. — М.: МДВ, 2009. — 252 с.

14. Намазова-Баранова, Л.С. Анализ вакцинального статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2016. — Т. 13, № 4. — С. 334–339.

15. Heijstek M., GM van Gageldonk P., AM Berbers G., Wulfraat N/M. // 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 Jun;71(6):948-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637.

16. Rollet-Cohen V., Mirete J., Dingulu G. et al // Suboptimal vaccination coverage of recommended vaccines among French children with recurrent autoinflammatory fever syndromes: a study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort // *Clin. Rheumatol.* 2021\$ Jan 13. doi: 10.1007/s10067-020-05553-y. Online ahead of print.

17. Солошенко, М.А. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом / М.А. Солошенко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т. 16, № 1. — С. 24–28.

18. Akikusa J. D., Crawford N. W. Vaccination in paediatric rheumatology // *Current rheumatology reports*. — 2014. — Т. 16. — №. 8. — С. 432.

19. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD, 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;309:2449–56

20. Szenborn L. Vaccinations in autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Reumatologia*. — 2016. — Т. 54. — №. 6. — С. 275.

21. N/ M. Alfayadh, P/ J. Gowdie, J.D. Akikusa, M.Lee Easton, J.P. Buttery // Vaccinations Do Not Increase Arthritis Flares in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Study of the Relationship between Routine Childhood Vaccinations on the Australian Immunisation // *International Journal of Rheumatology* / 2020 / Volume 2020 | Article ID 1078914 | <https://doi.org/10.1155/2020/1078914>

22. Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, Wulfraat NM. 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):948–54.

23. Borte S. et al. Efficacy of measles, mumps and rubella re-vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept // *Rheumatology*. — 2009. — Т. 48. — №. 2. — С. 144-148.

24. S/ Sousa, A. C. Duarte, I. Cordeiro, J. Ferreira, M.J. Gonçalves, T. Meirinhos, T. Martins Rocha, V. C Romão, M. José Santos / Efficacy and Safety of Vaccination in Pediatric Patients with Systemic Inflammatory Rheumatic Diseases: a systematic review of the literature / *Acta Reumatol Port*. Jan-Mar 2017;42(1):8-16.

25. Uziel Y, Bergonzo VM, Onozo B, et al. Live attenuated vaccines in pediatric rheumatic diseases are safe: multicenter, retrospective data collection. Presented at: Annual European Congress of Rheumatology; June 12-15, 2019; Madrid, Spain. Abstract OP0205.

26. Kapetanovic MC, Saxne T, Jonsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R171. doi:10.1186/ar4358

## References

1. McNally V. V., Henry H. The Effect of the COVID-19 Pandemic on Childhood Immunizations: Ways to Strengthen Routine Vaccination *Pediatric Annals.* 2020;49(12):e516-e522 <https://doi.org/10.3928/19382359-20201115-01>

2. Abinun M., J. P. Lane, M. Wood, I M. Friswell, T. J. Flood, H. E. Foster Infection-Related Death among Persons with Refractory Juvenile Idiopathic // *Arthritis Emerging Infectious Diseases* [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid). Vol. 22, No. 10, October 2016

3. Atzeni F. et al. Infections and biological therapy in patients with rheumatic diseases // *The Israel Medical Association journal: IMAJ.* — 2016. — Т. 18. — №. 3-4. — С. 164-167.

4. Giancane G, Swart J, Bovis F et al. Risk of Infections in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Biologic Agents and/or Methotrexate: Results from Pharmachild Registry. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (Suppl 10): 4168–9

5. Bijl M., Agmon-Levin N., Dayer J.-M., Israeli E., Gatto M., Shoenfeld Y. // Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment // *Autoimmunity Reviews* 2012, 11 r.572–576 doi:10.1016/j.autrev.2011.10.015

6. Wang B., Shao X., Wang D., Xu D., Jin-an Zhang // Vaccinations and Risk of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis *Autoimmunity Reviews* 2017 Jul;16(7):756-765, doi:10.1016/j.autrev.2017.05.012

7. Toussirot É., Bereau M., // Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. // *Inflammation & Allergy – Drug Targets*, 2015, Volume 14, Issue 2, DOI : 10.2174/1871528114666160105113046

8. Furer V, Rondaan C., Heijstek M W, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Ann Rheum Dis* 2020;79:39–52. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882

9. Minden K., Speth F., Huppertz H-I, Borte S. // Immunization in children and adolescents with rheumatic and musculoskeletal diseases *Z Rheumatol*. 2014 Dec;73(10):878-89 doi: 10.1007/s00393-014-1396-x

10. Groot N., Heijstek M. W., Wulfraat N. M. // Vaccinations in Paediatric Rheumatology: an Update on Current Developments *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(7): Published online 2015 May 30. doi: 10.1007/s11926-015-0519-y

11. Koshcheeva YU.V. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika differirnogo vakcinal'nogo processa i specificheskoe antiteloobrazovanie u detej s revmaticheskimi zabolevaniyami: Avtoref. Diss.kand.med.nauk, SPb, 1998, 21 s.

12. Harit S.M. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika vakcinal'nogo processa u detej s immunopatologicheskimi zabolevaniyami i porazheniem nervnoj sistemy. Avtoref. Diss.dokt.med.nauk SPb, 2002, 42s.

13. Kostinov M.P. Vакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. /Kostinov M.P., Tarasova A.A. // *Rukovodstvo dlya vrachej*. — М.: МДВ; 2009. — 252 с.

14. Namazova-Baranova L.S. i dr., Analiz vakcinal'nogo statusa u pacientov s yuvenil'nym idiopaticheskim artritom / Namazova-Baranova L.S., Valieva S.I., Fedoseenko M.V., Novikova D.A., Tkachenko N.E., Gajvoronskaya A.G, Broeva M.I., Kalyuzhnaya T.A., SHahtahtinskaya F.CH., Alekseeva E.I., Isaeva K.B. // *Pediatricheskaya farmakologiya*/2016/ tom 13/ № 4, str 334-339.

15. Heijstek M., GM van Gageldonk P., AM Berbers G., Wulfraat N/M. // 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 Jun;71(6):948-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637.

16. Rollet-Cohen V., Mirete J., Dingulu G. et al // Suboptimal vaccination coverage of recommended vaccines among French children with recurrent autoinflammatory fever syndromes: a study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort // *Clin. Rheumatol.* 2021\$ Jan 13. doi: 10.1007/s10067-020-05553-y. Online ahead of print.

17. Soloshenko M.A. i dr. Profilaktika pnevmokokkovoy infekcii u detej s yuvenil'nyim idiopateskim artritom. /Soloshenko M.A. Alekseeva E.I., Bzarova T.M., Isaeva K.B., Denisova R.V., Lomakina O.L., Kashchenko E.M., Karasyova A.V. // *Voprosy sovremennoj pediatrii* /2017/ TOM 16/ № 1, str. 24-28 DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1691

18. Akikusa J. D., Crawford N. W. Vaccination in paediatric rheumatology // *Current rheumatology reports.* — 2014. — Т. 16. — №. 8. — S. 432.

19. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD, 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;309:2449–56

20. Szenborn L. Vaccinations in autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Reumatologia.* — 2016. — Т. 54. — №. 6. — S. 275.

21. N/ M. Alfayadh, P/ J. Gowdie, J.D. Akikusa, M. Lee Easton, J.P. Buttery // Vaccinations Do Not Increase Arthritis Flares in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Study of the Re-

lationship between Routine Childhood Vaccinations on the Australian Immunisation // *International Journal of Rheumatology* / 2020 / Volume 2020 | Article ID 1078914 | <https://doi.org/10.1155/2020/1078914>

22. Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, Wulfraat NM. 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):948–54.

23. Borte S. et al. Efficacy of measles, mumps and rubella re-vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept // *Rheumatology.* — 2009. — Т. 48. — №. 2. — S. 144-148.

24. S/ Sousa, A. C. Duarte, I. Cordeiro, J. Ferreira, M.J. Gonçalves, T. Meirinhos, T. Martins Rocha, V. C Romão, M. José Santos / Efficacy and Safety of Vaccination in Pediatric Patients with Systemic Inflammatory Rheumatic Diseases: a systematic review of the literature / *Acta Reumatol Port.* Jan-Mar 2017;42(1):8-16.

25. Uziel Y, Bergonzo VM, Onozo B, et al. Live attenuated vaccines in pediatric rheumatic diseases are safe: multicenter, retrospective data collection. Presented at: Annual European Congress of Rheumatology; June 12-15, 2019; Madrid, Spain. Abstract OP0205.

26. Kapetanovic MC, Saxne T, Jonsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R171. doi:10.1186/ar4358

*Авторский коллектив:*

*Фригман Ирина Владимировна — старший*

научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: fridiv@mail.ru

*Любимова Наталья Андреевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач-ревматолог, педиатр Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: natali18111989@gmail.com*

*Голева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник отдела вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; e-mail: golev.ao@mail.ru*

*Константинова Юлия Евгеньевна — младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru*

*Костик Михаил Михайлович — профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: kost-mikhail@yandex.ru*