

Клинико-фармакологические особенности течения ювенильного идиопатического артрита у 170 пациентов с полной и неполной вакцинацией против кори, паротита, краснухи и дифтерии: результаты проспективного пилотного исследования

Н.А. Любимова¹, И.В. Фридман², О.В. Голева², С.М. Харит^{2,3}, М.М. Костик

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 13

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России 194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Актуальность. Пациенты с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) после выявления заболевания, как правило, имеют медицинский отвод от возрастных прививок (ревакцинаций), что приводит к снижению защитных поствакцинальных антител.

Цель исследования — изучить взаимосвязь особенности течения ювенильного идиопатического артрита у детей с полным и неполным комплексом возрастных вакцинаций против кори, паротита, краснухи и дифтерии.

Материалы и методы. В проспективное пилотное исследование были включены данные 170 детей (55 мальчиков и 115 девочек) в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом ЮИА, ранее получавших вакцинацию против кори, краснухи, паротита (ККП) и дифтерии. У всех пациентов методом иммуноферментного анализа определяли уровни поствакцинальных IgG-антител. В зависимости от наличия вакцинаций и ревакцинаций пациенты были разделены на две группы: пациенты с полной и неполной вакцинацией. Под неполной вакцинацией понималось меньшее число введения вакцин для данной возрастной группы в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты. Неполный комплекс вакцин против ККП выявлен у 50 детей старше 6 лет (32,5%). Неполный комплекс вакцин против дифтерии имел место у 6/16 (37,5%) детей младше 6 лет, у 53/110 (48,2%) детей в возрасте 6–14 лет и у 26/44 (59,1%) детей старше 14 лет. Основными предикторами неполной вакцинации против ККП были: возраст дебюта <4 лет (отношение шансов (ОШ) — 12,2 [5,0-28,9]; $p=0,0000001$); продолжительность ЮИА >3 лет (ОШ=4,4 [2,0- 9,9]; $p=0,0002$); продолжительность терапии метотрексатом >3 лет (ОШ=5,7 [2,7- 12,0]; $p=0,000001$); терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (ОШ=2,5 [1,3- 4,9]; $p=0,008$); лечение >1 ГИБП (ОШ=3,3 [1,1-10,4]; $p=0,002$). Основными предикторами неполной вакцинации против дифтерии были следующие: продолжительность ЮИА >3 лет (ОШ=3,4 [1,8- 6,5]; $p=0,0002$); длительность терапии метотрексатом >2,8 года (ОШ=4,1 [2,1-8,1]; $p=0,00004$); терапия ГИБП (ОШ=2,4 [1,3-4,4]; $p=0,006$). В множественной регрессии только возраст начала ЮИА ($p=0,00001$) и продолжительность лечения метотрексатом ($p=0,003$) были предикторами неполной вакцинации против ККП; продолжительность лечения метотрексатом ($p=0,005$) и ГИБТ ($p=0,05$) — предикторами неполной вакцинации против дифтерии.

Выводы. Неполная вакцинация у детей с ЮИА ассоциирована с более ранним возрастом дебюта и применением иммуносупрессивной терапии, что отражает отношение врачей и родителей пациентов к вакцинации детей с ревматическими заболеваниями. Требуется дальнейшие исследования, направленные на изучение безопасности вакцин у детей с ревматическими заболеваниями, что может изменить сложившиеся предрасположения против вакцинации.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, вакцины, неполный комплекс вакцинации, корь, краснуха, эпидемический паротит, дифтерия

Для цитирования: Любимова НА, Фридман ИВ, Голева ОВ, Харит СМ, Костик ММ. Клинико-фармакологические особенности течения ювенильного идиопатического артрита у 170 пациентов с полной и неполной вакцинацией против кори, паротита, краснухи и дифтерии: результаты проспективного пилотного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):335–343.

THE MAIN FACTORS, ASSOCIATED WITH INCOMPLETE VACCINATION AGAINST MEASLES, PAROTITIS, RUBELLA, AND DIPHTHERIA IN 170 JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS PATIENTS: THE RESULTS OF PROSPECTIVE PILOT STUDY

Natalya A. Lybimova¹, Irina V. Fridman², Olga V. Goleva², Susanna M. Kharit^{2,3}, Mikhail M. Kostik³

Background. Patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) may have incomplete vaccination against different vaccines leads to lower protective levels of anti-vaccine antibodies.

The aim of the study — to evaluate the rate and the main factors of incomplete vaccination against measles, parotitis, rubella (MMR), and diphtheria in JIA patients.

Methods. In the present study were included data 170 JIA (55 boys and 115 girls) aged from 2 to 17 years, who received scheduled vaccination before the age of 2 years and before JIA onset against measles, parotitis, diphtheria and rubella. Incomplete vaccination means the reduced number of vaccine to age. In all patients the IgG anti-vaccine antibodies levels were detected with ELISA. Data presented with odds ratio (OR) with 95 confidence interval (CI).

Results. Incomplete vaccination against MMR was in 50 (32.5%) of children less than 6 years. Incomplete vaccination against diphtheria was in 6/16 (37.5%) of children less than 6 year, in 53/110 (48.2%) of children aged 6–14 years and

¹Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Professor Popov str., 13

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2

Контакты: Костик Михаил Михайлович, kost-mikhail@yandex.ru

Contacts: Mikhail Kostik, kost-mikhail@yandex.ru

Поступила 08.08.2020
Принята 25.05.2021

in 26/44 (59.1%) of the JIA patients more than 14 years. The main predictors in logistic regression for incomplete vaccination for MMR were: onset age <4 years (OR=12.2 [95% CI: 5.0–28.9]; $p=0.000001$), JIA duration >3.1 years (OR=4.4 [95% CI: 2.0–9.9]; $p=0.0002$), methotrexate duration >3 years (OR=5.7 [95% CI 2.7–12.0]; $p=0.000012$); biologic treatment (OR=2.5 [95% CI: 1.3–4.9]; $p=0.008$) and treatment >1 biologic (OR=3.3 [95% CI: 1.1–10.4]; $p=0.002$); for diphtheria were: JIA duration >3.1 years (OR=3.4 [95% CI: 1.8–6.5]; $p=0.0002$), methotrexate duration >2.8 years (OR=4.1 [95% CI: 2.1–8.1]; $p=0.00004$), biologic treatment (OR=2.4 [95% CI: 1.3–4.4]; $p=0.006$). In the multiple regression only JIA onset age ($p=0.00001$) and duration of methotrexate ($p=0.003$) were predictors of incomplete vaccination against MMR. Methotrexate duration ($p=0.005$) and biologics treatment ($p=0.05$) were predictors of incomplete vaccination against diphtheria.

Conclusion. The main predictor of incomplete vaccination was younger onset age of JIA. Children received more intensive immunosuppression usually have scheduled vaccination rarely which leads to increased number of patients without protective antibody levels. These facts indicate the attitude of physicians parents to vaccination in immunocompromised children. Further investigations required for assessment of safety of vaccinations in children with rheumatic diseases may be a factor for changing this prejudice.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, vaccines, incomplete vaccination complex, measles, rubella, mumps, diphtheria

For citation: Lybimova NA, Fridman IV, Goleva OV, Kharit SM, Kostik MM. The main factors, associated with incomplete vaccination against measles, parotitis, rubella, and diphtheria in 170 juvenile idiopathic arthritis patients: the results of prospective pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):335–343 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-335-343

Введение

Пациенты с ревматическими заболеваниями (РЗ) подвергаются большему риску инфекций, чем сопоставимые по возрасту и полу пациенты без РЗ из-за их аберрантного иммунитета и частого применения иммуносупрессивных препаратов [1–3].

Они также значительно чаще сталкиваются с инфекциями, требующими госпитализации, включая сепсис и пневмонию [4, 5].

Внедрение анти-ФНО-терапии способствовало изменению структуры инфекций у больных РЗ. Было сообщено, что распространенные инфекции, такие как инфекции верхних дыхательных путей, часто являются неблагоприятными событиями и причинами отмены анти-ФНО-терапии в клинических и обсервационных исследованиях [6, 7]

Применение анти-ФНО-терапии является фактором риска развития туберкулеза и оппортунистических инфекций, ассоциированных с нарушенным Th1-ответом [2, 8–10].

Эскалация режимов лечения может приводить к тому, что многие пациенты могут иметь измененный «защитный» иммунный ответ (т. е. подавление Т- и В-клеток), что может привести к увеличению риска инфекционных заболеваний [5, 11, 12]. Одним из факторов, позволяющих уменьшить число инфекционных осложнений либо степень выраженности инфекций, является вакцинация [13]. В настоящее время многие дети с ревматическими заболеваниями прекращают вакцинироваться после установления диагноза ревматического заболевания, так как большая часть практикующих педиатров и детских ревматологов необоснованно боятся осложнений вакцинации, декомпенсации основного процесса, а также считают вакцинацию неэффективной при применении иммуносупрес-

сивной терапии. Распространено мнение, что вакцины могут вызвать стойкий аутоиммунный ответ и привести к рецидивам РЗ [14, 15]. Отношение специалистов формирует страх родителей перед риском обострения ревматического заболевания из-за вакцинации, поэтому многие дети с ревматическими заболеваниями не получают прививок в рамках национальных программ [16]. Снижение охвата вакцинацией в целом, а не только среди пациентов с ревматическими заболеваниями, при сохранении заболеваемости и смертности от вакциноуправляемых инфекций является глобальной нерешенной проблемой [17–19].

Цель исследования – изучить взаимосвязь особенности течения ЮИА у детей с полным и неполным комплексом возрастных вакцинаций против кори, паротита, краснухи и дифтерии.

Материалы и методы

В проспективное пилотное исследование были включены данные 170 детей (55 мальчиков и 115 девочек) в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), получавших плановые вакцинации против кори, краснухи, паротита (ККП) и дифтерии. Диагноз ЮИА устанавливался на основании критериев ILAR (1997) [20]. У всех пациентов с помощью иммуноферментного анализа определялись уровни поствакцинальных антител (класса IgG) при помощи коммерческого набора «Вектор-Бест» (Россия) для кори, краснухи, паротита, при помощи набора IBL International GmbH (Германия) – для дифтерии. Концентрации IgG определяли по калибровочным кривым, построенным с использованием программного обеспечения Dupex

Technologies Inc. (США). Минимальный защитный уровень антител устанавливали в соответствии с критериями, указанными в инструкции производителя: для противокоревых IgG – 0,18 МЕ/мл (коэффициент вариации (CV) – 8%; аналитическая чувствительность – 0,07 МЕ/мл); для антител к вирусу краснухи – 10 МЕ/мл (CV=8%; аналитическая чувствительность – 2 МЕ/мл); к дифтерийному анатоксину – 0,09 МЕ/мл (CV=7,5%; аналитическая чувствительность – 0,004 МЕ/мл). Минимальную защитную концентрацию IgG к вирусу эпидемического паротита устанавливали при коэффициенте позитивности >1,0. Коэффициент позитивности рассчитывали как отношение оптической плотности (ОП), полученной в двухволновом (450/620 нм) режиме в лунке с образцом пациента, к критической ОП (ОП_{крит.}), вычисляемой по формуле: ОП_{крит.} = ОП_{ср.} (К–) + 0,3, где ОП_{ср.} (К–) – среднее арифметическое значение ОП в лунках с отрицательным контрольным образцом.

Информация о выполненной плановой вакцинации против ККП, дифтерии получена из карт профилактических прививок (форма 63). Родители либо законные представители пациентов опрашивались о причинах неполной вакцинации. Данные о приеме лекарственных препаратов, а также характеристики течения ЮИА получены из медицинской документации пациента (выписные справки, карта развития ребенка) и путем опроса больных или их родителей. Оценивались следующие классы лекарственных препаратов: кортикостероиды, метотрексат, генно-инженерная биологическая терапия.

Пациенты в зависимости от соблюдения Национального календаря профилактических прививок РФ были разделены на две группы: пациенты с полной и неполной вакцинацией. Под неполной вакцинацией понималось меньшее число введенных вакцин для данной возрастной группы в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. У всех пациентов с ЮИА оценивались характеристики течения заболевания, особенности проводимой терапии.

Статистический анализ

Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ Statistica, версия 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Сравнение количественных переменных выполнялось при помощи теста Манна – Уитни. Связь изученных признаков с увеличением вероятности неполной возрастной вакцинации оценивали путем определения чувствительности (доля правильно идентифицированных случаев неполной вакцинации для соответствующего возраста, Se), специфичности (доля правильно идентифицированных случаев полной вакцинации для соответствующего возраста, Sp), прогностичности положительного/отрицательного результата, площади под кривой (AUC, Area Under the Curve) и диагностического отношения шансов (ОШ), во всех случаях с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ). Для количественных переменных в качестве порогового принималось значение, обладающее наибольшей чувствительностью и специфичностью одновременно. Факторы,

связанные с неполной вакцинацией, устанавливали при помощи бинарной логистической регрессии путем включения в анализ количественных и качественных показателей, связанных с зависимой переменной (больные с неполным комплексом вакцин к соответствующей инфекции) по результатам однофакторного регрессионного анализа. В многофакторной статистической модели учитывали: возраст дебюта ЮИА; продолжительность ЮИА; длительность терапии ЮИА метотрексатом; факт терапии ГИБП; опыт терапии более чем одним ГИБП в анамнезе. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Экспертиза проведена в этическом комитете ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9/2 от 02.09.2019).

Результаты

Характеристика пациентов с ЮИА, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Неполный комплекс вакцинации против ККП (отсутствие ревакцинирующей прививки) выявлен у 50 детей старше 6 лет (32,5%). Неполный комплекс вакцин против дифтерии имел место у 6/16 (37,5%) детей младше 6 лет (менее 3 прививок), у 53/110 (48,2%) детей в возрасте 6–14 лет (менее 4 прививок) и у 26/44 (59,1%) детей старше 14 лет (отсутствие ревакцинации в 14 лет). Ревакцинацию против ККП получили 93/154 (60,4%) детей старше 6 лет с ЮИА. При анализе причин неполного комплекса прививок было установлено, что основными причинами были отказ родителей, негативный настрой медицинских работников, страх перед развитием обострения артрита или ухудшением текущего статуса.

Неполный комплекс вакцинации против ККП и дифтерии у пациентов с ЮИА был связан с более ранним возрастом дебюта и большей продолжительностью ЮИА; с этим же ассоциированы большая длительность терапии метотрексатом, более частое использование ГИБП, а также применение более одного ГИБП в анамнезе (табл. 2).

Проведенный анализ показал, что в группе детей с неполным комплексом прививок имели место тенденции к меньшему числу детей, сохранивших защитные титры антител к кори, и статистически значимое различие по числу детей, защищенных от паротита и дифтерии. Однако среднеарифметическая величина титров антител у детей, получивших все возрастные прививки, статистически значимо не отличалась от таковой у привитых неполностью (табл. 3). Из полученных данных следует, что отсутствие возрастных ревакцинаций приводит к увеличению числа пациентов с ЮИА, не защищенных от управляемых инфекций.

Поскольку развитие ЮИА является фактором, негативно влияющим на последующую вакцинацию, нами был проведен субанализ, включавший пациентов, заболевших ЮИА в возрасте младше 7 лет, т. е. тех, кто заболел до плановой ревакцинации против кори, краснухи и паротита. Пациенты были разделены на 2 группы – те, кто не получил ревакцинацию против ККП вследствие развития ЮИА, и те, кто продолжил плановую ревакцинацию, несмотря на развитие ЮИА. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ЮИА

Параметр	Результат (n=170)
Девочки, n (%)	115 (67,7)
Возраст дебюта, лет	6,0 (3,7; 9,0)
Возраст включения в исследование, лет	11,4 (7,6; 14,8)
Продолжительность ЮИА, лет	3,8 (1,9; 6,5)
Субтип ЮИА, n (%):	
олигоартрит	73 (42,9)
полиартрит	61 (35,9)
системный артрит	16 (9,4)
энтезит-ассоциированный артрит	20 (11,8)
Терапия:	
Системные ГКС, n (%)	43 (25,3)
Длительность терапии ГКС, лет	2,5 (0,7; 5,5)
Метотрексат, n (%)	154 (90,6)
Длительность терапии метотрексатом, лет	2,5 (1,1; 5,3)
ГИБП, n (%), из них:	82 (48,2)
тоцилизумаб	16 (19,5)
этанерцепт	36 (43,9)
адалимумаб	24 (29,3)
абатацепт	6 (7,3)
Из них ингибиторы ФНО-α, n (%)	60 (73,2)
Более 1 ГИБП в анамнезе, n (%)	16 (9,4)
Монотерапия 1 классом ЛП, n (%)	67 (39,4)
2 класса ЛП, n (%)	56 (32,9)
3 класса ЛП, n (%)	33 (19,4)
Комбинированная терапия, n (%)	89 (52,4)
Длительность терапии ГИБП	1,3 (0,1; 4,2)

Примечание: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГКС – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α – блокатор фактора некроза альфа; ЛП – лекарственный препарат

Таблица 2. Особенности течения ЮИА у пациентов с полным и неполным комплексом вакцин

Параметры	ККП, неполный комплекс вакцин		p	Дифтерия, неполный комплекс вакцин	
	да	нет		да	нет
Пол – женский, n (%)	37 (74,0)	78 (65,0)	0,253	60 (70,6)	55 (64,7)
Возраст дебюта ЮИА, лет	4,0 (3,0; 5,9)	7,0 (4,9; 11,0)	0,000001	5,0 (3,0; 8,0)	6,6 (4,4; 10,1)
Длительность ЮИА, лет	5,5 (3,2; 8,6)	3,1 (1,5; 5,4)	0,0005	4,5 (2,8; 8,7)	2,9 (1,3; 5,5)
Субтип ЮИА, n (%):					
олигоартрит	22 (44,0)	51 (42,5)		36 (42,4)	37 (43,5)
полиартрит	19 (38,0)	42 (35,0)	0,455	33 (38,8)	28 (32,9)
системный артрит	6 (12,0)	10 (8,3)		6 (7,1)	10 (11,8)
энтезит-ассоциированный артрит	3 (6,0)	17 (14,2)		10 (11,8)	10 (11,8)
Терапия:					
Системные ГКС, n (%)	15 (30,0)	28 (23,3)	0,362	25 (29,4)	18 (21,2)
Метотрексат, n (%):	48 (96,0)	106 (88,3)	0,119	80 (94,1)	74 (87,1)
ГИБП, n (%), из них:					
тоцилизумаб	6/35 (17,1)	10/61 (16,4)		7/58 (12,1)	9/38 (23,7)
этанерцепт	15/35 (42,9)	21/61 (34,4)	0,767	25/58 (43,1)	11/38 (28,9)
адалимумаб	9/35 (25,7)	15/61 (24,6)		14/58 (24,1)	10/38 (26,3)
абатацепт	2/35 (5,7)	4/61 (6,6)		4/58 (6,9)	2/38 (5,3)
ГИБП, n (%):	32 (64)	50 (42)	0,008	50 (59)	32 (38)
Более 1 ГИБП в анамнезе, n (%)	10 (20)	6 (5)	0,002	10 (12)	6 (7)
Ингибиторы ФНО-α, n (%)	20/27 (74,1)	33/44 (75,0)	0,931	35 (79,6)	18 (66,7)
Длительность терапии ГКС, мес.	4,0 (1,0; 6,9)	1,2 (0,4; 4,5)	0,149	3,5 (0,7; 6,9)	1,2 (0,6; 4,0)
Длительность терапии МТТ, лет	5,0 (2,1; 7,5)	1,8 (0,9; 3,2)	0,000006	3,3 (1,7; 7,3)	1,7 (0,9; 2,9)
Длительность терапии ГИБП, лет	3,5 (0,6; 5,4)	1,1 (0,03; 2,9)	0,143	1,8 (0,3; 5,2)	1,0 (0,04; 2,5)

Примечание: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГКС – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α – блокаторы фактора некроза опухоли альфа; МТТ – метотрексат

По результатам субанализа у детей, заболевших ЮИА до ревакцинации против ККП, не выявлено статистически значимых различий ни по характеристикам ЮИА, ни по проводимой терапии, за исключением более раннего возраста дебюта ЮИА, от тех, кто получил ревакцинацию. Отмечена обратная связь наличия ревакцинации с длительностью течения ЮИА.

Рассчитано пороговое значение возраста дебюта ЮИА, составившее ≤4,0 года (Se=0,67; Sp=0,74), ассоциированное с отказом от выполнения ревакцинации против ККП. Различий в титрах антител против ККП, равно как и в числе детей с защитным титром против данных инфекций, между группами пациентов, имевших и не имевших ревакцинацию против ККП, не обнаружено.

Для проведения анализа чувствительности и специфичности, а также для расчета отрезных значений факторов, ассоциированных с неполным комплексом вакцинаций, у пациентов с ЮИА был проведен расчет пороговых значений количественных параметров (табл. 5).

При расчете факторов риска, ассоциированных с неполным комплексом вакцинаций против кори, краснухи, эпидемического паротита и дифтерии, при помощи многофакторного регрессионного анализа установлены следующие предикторы – возраст дебюта ЮИА и продолжительность терапии метотрексатом (табл. 6)

Обсуждение

В настоящее время вопрос своевременной вакцинации детей, в том числе с различной хронической патологией, является чрезвычайно актуальным. Снижение доверия к вакцинопрофилактике привело к снижению числа привитых и определило рост в мире ряда управляемых

Таблица 3. Характеристики поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, эпидемического паротита и дифтерии у пациентов с ЮИА с полным и неполным комплексом вакцин

Параметры	Неполный комплекс вакцин против ККП	
	Да (n=50)	Нет (n=120)
Титр антител против вируса кори IgG, Ме/мл	0,2 (0,0; 0,5)	0,2 (0,09; 0,6)
Число пациентов с защитным титром IgG антител против кори, n (%)	25 (50)	73 (60,8)
Титр антител против эпидемического паротита IgG, Ме/мл	1,9 (0,0; 5,1)	2,9 (1,3; 5,3)
Число пациентов с защитным титром IgG против эпидемического паротита, n (%)	35 (70,0)	101 (84,2)
Титр антител против вируса краснухи IgG, Ме/мл	69,9 (36,9; 119,6)	87,3 (45,3; 198,3)
Число пациентов с защитным титром IgG против вируса краснухи, n (%)	49 (98,0)	119 (99,2)
Параметры	Неполный комплекс вакцин против дифтерии	
	Да (n=85)	Нет (n=85)
Титр противодифтерийных антител IgG, Ме/мл	0,07 (0,03; 0,22)	0,2 (0,06; 0,4)
Число пациентов с защитным титром IgG против дифтерии, n (%)	34 (40,0)	54 (63,5)

Таблица 4. Особенности течения ЮИА у пациентов, заболевших до первой плановой ревакцинации, с полным и неполным комплексом прививок

Параметры	Ревакцинация против ККП	
	Нет (n=70)	Да (n=31)
Пол – женский, n (%)	20 (29)	11 (36)
Возраст включения в исследование, лет	7,3 (6,1; 11,4)	11,5 (9,1; 14,9)
Возраст дебюта ЮИА, лет	3,6 (3,0; 5,0)	5,0 (4,0; 6,0)
Длительность ЮИА, лет	3,8 (2,5; 7,8)	6,7 (4,3; 10,7)
Субтип ЮИА, n (%):		
олигоартрит	37 (53)	17 (55)
полиартрит	22 (31)	7 (23)
системный артрит	6 (9)	3 (10)
энтезит-ассоциированный артрит	5 (7)	4 (13)
Терапия:		
Системные ГКС, n (%)	18 (26)	5 (16)
Метотрексат, n (%)	68 (97)	26 (84)
ГИБП, n (%), из них:		
тоцилизумаб	6 (17)	3 (22)
этанерцепт	15 (43)	7 (50)
адалimumаб	12 (34)	2 (14)
абатацепт	2 (6)	2 (14)
ГИБП, n (%)	35 (50)	14 (46)
Более 1 ГИБП в анамнезе, n (%)	11 (16)	4 (13)
Ингибиторы ФНО-α, n (%)		
Длительность терапии ГКС	1,8 (0,3; 5,5)	6,8 (4,8; 8,1)
Длительность терапии МТТ	3,2 (1,5; 6,0)	2,9 (1,6; 7,0)
Длительность терапии ГИБП	2,4 (0,1; 5,3)	4,7 (1,6; 6,7)
Титр антител против вируса кори IgG, Ме/мл	0,23 (0,0; 0,65)	0,19 (0,1; 0,5)
Число пациентов с защитным титром IgG антител против кори, n (%)	25/36 (70)	3/4 (75)
Титр антител против эпидемического паротита IgG, Ме/мл	2,3 (1,0; 5,2)	2,8 (1,1; 5,6)
Число пациентов с защитным титром IgG против эпидемического паротита, n (%)	30/36 (83)	4/4 (100)
Титр антител против вируса краснухи IgG, Ме/мл	86,8 (38,2; 144,6)	87,4 (47,1; 200,0)
Число пациентов с защитным титром IgG против вируса краснухи, n (%)	36/36 (100)	4/4 (100)

Примечание: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГКС – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α – блокаторы фактора некроза опухоли альфа; МТТ – метотрексат

инфекций, в частности кори – с 2016 г. по настоящее время, коклюша – с 2011 г.; также в 2019 г. наметилось увеличение числа больных дифтерией. По оценкам экспертов ВОЗ, к 2018 г. только 129 стран достигли 90-процентного охвата вакциной DTP (дифтерия, коклюш, столбняк), но 19,4 млн младенцев во всем мире не были охвачены плановой иммунизацией [18]. Только 86% детей получили одну дозу противокоревой вакцины к своему второму

дню рождения, и, несмотря на то, что 171 страна включила вторую дозу в плановую иммунизацию, только 69% детей получили две дозы противокоревой вакцины [18].

По данным эпидемиологических исследований, наиболее часто упоминаемые причины отказа от вакцинации включали: незнание матерями/опекунами о необходимости вакцинации (35,3%); страх перед побочными эффектами (23%); чрезмерную занятость матери/опекуна

Таблица 5. Параметры ЮИА, ассоциированные с неполным комплексом прививок против кори, краснухи, эпидемического паротита и дифтерии

Признак	ОШ (95% ДИ)	Se	Sp	ППР	ПОР	p
Неполный комплекс вакцин против кори, краснухи, эпидемического паротита						
Возраст дебюта ЮИА <4 лет*	12,2 (5,0-29,9)	0,67	0,74	51,3	84,6	0,0000001
Длительность ЮИА >3 лет*	4,4 (2,0-9,9)	0,5	0,81	87,9	38,7	0,0002
Длительность терапии МТТ >3 лет*	5,7 (2,7-12,0)	0,74	0,67	83,2	52,3	0,000002
ГИБТ	2,5 (1,3-4,9)	0,64	0,58	73,0	47,5	0,008
Более 1 ГИБП в анамнезе	3,3 (1,1-10,4)	0,63	0,67	32,3	87,9	0,002
Неполный комплекс вакцинаций против дифтерии						
Возраст дебюта ЮИА <4 лет*	1,9 (0,9-3,8)	0,8	0,32	46,9	74,3	0,08
Длительность ЮИА >3 лет*	3,4 (1,8-6,5)	0,55	0,73	82,3	43,1	0,0002
Длительность терапии МТТ >3 лет*	4,1 (2,1-8,1)	0,73	0,61	78,4	54,9	0,0004
ГИБП	2,4 (1,3-4,4)	0,59	0,62	68,9	51,5	0,006
Более 1 ГИБП в анамнезе	1,08 (0,4-3,3)	0,63	0,39	12,1	88,7	0,022

Примечание: * – пороговые значения рассчитаны при помощи AUC-ROC-анализа; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ППР/ПОР – прогностичность положительного/отрицательного результатов; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; МТТ – метотрексат

Таблица 6. Параметры многофакторного регрессионного анализа, ассоциированные с неполным комплексом вакцинаций против кори, краснухи, эпидемического паротита и дифтерии, у пациентов с ЮИА

Параметры	p, ККП	p, дифтерия
Пересечение	0,00002	0,004
Возраст дебюта	0,00001	0,476
Длительность ЮИА	0,062	0,637
Длительность терапии метотрексатом	0,003	0,005
ГИБП	0,668	0,056
Более 1 ГИБП в анамнезе	0,583	0,217

Примечание: ККП – корь, краснуха, паротит; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

(16,6%); удаленность от центров вакцинации (13,8%); отсутствие вакцинаторов или вакцин в центрах вакцинации (10,7%) [21]. Причины неполной вакцинации были аналогичны: опекуны не знали о необходимости последующих вакцинаций (27,3%); отсутствие вакцинаторов или вакцин (17,7%); чрезмерная занятость матери/опекуна (14,8%); страх побочных эффектов (11,2%); отсрочка на другое время (8,7%) [21].

Неоптимальный охват вакцинацией приводит к вспышкам вакциноуправляемых инфекций, в частности кори [22] и коклюша [23].

В результате исследования непривитости 3899 детей против кори и неполной вакцинации против коклюша установлено, что более низкое родительское образование (ОШ=1,99; 95% ДИ: 1,02–3,91), неполные семьи (ОШ=1,63; 95% ДИ: 1,01–2,61) были основными факторами риска [24]. Доля детей с неполной вакцинацией либо ее отсутствием варьирует в разных странах от 2 до 22% [24, 25].

В Южной Италии во время вспышки кори в 2016 г. было показано, что только 77,8% детей были адекватно вакцинированы по возрасту, 6,3% были неполностью вакцинированы по возрасту, и 15,9% не получали никакой вакцины. Уровень вакцинации и причины отказа значительно варьировали в зависимости от возраста, причем в 24 месяцев в зависимости от возраста, причёмны. Уровень вакцинации и причины отказа значительно варьировались в зависимости от возраста, причём дети ≤ 24 месяцев демонстрировали самый низкий показатель (67,8%). Причины отказа от вакцинации включали страх перед побочными эффектами (51%), наличие сопутствующих хронических заболеваний (12,2%),

пропуск планового приема (12,2%), отказ от вакцинации (10,3%), острые заболевания (7,2%) и аллергию на белок коровьего молока (4,6%). Наличие основного заболевания было фактором риска неадекватной иммунизации (p<0,0001). Только 4,7% состояний были истинными противопоказаниями к введению вакцины [24]. В нашей группе практически все случаи неполной вакцинации были связаны с наличием у ребенка ювенильного идиопатического артрита. Основной причиной отказа от последующей вакцинации было нежелание родителей из-за риска обострения ЮИА, либо рекомендации воздержаться от проведения вакцинации исходя из от медработников разного уровня, включая лечащих врачей-ревматологов.

Отказ родителей в основном был мотивирован «страхами обострения заболевания», тогда как рекомендации медработников воздержаться от профилактических прививок основывались не только на аналогичном «страхе обострения», но и на проводимой терапии, которая, по мнению ряда медицинских работников, могла сделать вакцинацию небезопасной. В нашем исследовании показано, что дети с более агрессивной иммуносупрессией, как правило, получали меньшее число вакцин, тогда как именно они представляют собой наибольшую группу риска по развитию инфекционных осложнений. Инфекционные осложнения у таких пациентов, наоборот, являются причиной пропуска противоревматической терапии и обострения заболевания. Безопасность вакцинации была одним из важных факторов отсрочки или отказа от вакцинации как у здоровых детей, так и у детей, имевших сопутствующие заболевания, во многих странах, таких как Китай, Канада, США, Австралия [19, 26–28].

В Канаде среди 200 детей с ЮИА полная вакцинация по графику была выявлена только у 52% пациентов в возрасте до 2,5 лет, у 68% – в возрасте до 10,5 лет и у 61% – при последнем посещении клиники. Уровень охвата вакцинацией по отдельным вакцинам в целом был хорошим, за исключением низкого охвата вакцинацией против кори, паротита и краснухи в течение последних 2,5 лет (58%) [28].

В другом исследовании в Канаде, включавшем 82 ребенка с ЮИА (65%), системной красной волчанкой (9%) и ювенильным дерматомиозитом (5%), были зафиксированы отклонения от графика вакцинации. Так, вакцинация против гриппа была пропущена в 40% случаев в группе 1–3 лет, в 18% случаев – в группе 4–9 лет, в 27% случаев – в группе 10–17 лет. Вакцинация против гепатита В была

пропущена у 4% детей в группе 10–17 лет. 9 пациентов сообщали о предыдущих побочных реакциях на вакцинацию против гриппа ($n=5$), кори, паротита и краснухи ($n=2$), гепатита В ($n=2$) и ветряной оспы ($n=2$). При изучении анализа пропуска/отмены плановой вакцинации (38%) установлены следующие причины: активная стадия заболевания (26%); рекомендации против получения прививок от сотрудника системы здравоохранения (23%); неуверенность в том, следует ли вводить вакцину (19%); опасения по поводу рецидива заболевания (13%) и/или побочных эффектов после вакцинации (5%). Пациенты с ревматическими заболеваниями и их родители отметили следующие информационные пробелы, повлиявшие на своевременную вакцинацию: 1) риски и противопоказания для вакцинации при детских ревматических заболеваниях; 2) незнание сроков и методов вакцинации. Напоминания о предстоящей вакцинации, причем неоднократные и с использованием таких современных методов коммуникации, как электронная почта, были определены родителями как полезные [19].

У пациентов с детскими ревматическими заболеваниями ($n=187$) полный охват вакцинацией был у 91,9%, 70,3%, 66,7% и 64,7% пациентов в возрасте 5, 10, 18 лет и при их последнем посещении клиники соответственно. Наиболее часто пропущенными вакцинами были гепатит В и вторая доза вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи, что сопоставимо с данными нашего исследования. Наиболее распространенной необязательной пропущенной вакциной была вакцина против ротавируса. Основными причинами отказа от вакцинации ($n=39$ – 20,9%) были: мнение лечащего врача-ревматолога ($n=21$); течение активного заболевания ($n=14$); мнение педиатра ($n=11$); страх рецидива заболевания ($n=9$); нежелательные явления после предыдущих прививок и страх последующих ($n=6$). Другие распространенные причины включали частые простудные заболевания ($n=3$) и другие сопутствующие заболевания ($n=2$) [29].

В Российском ретроспективном исследовании вакцинального статуса детей с ЮИА было установлено, что все дети были однократно привиты в раннем неонатальном периоде вакциной БЦЖ-М. В последующем нарушения графика вакцинации (незаконченная схема первичной серии иммунизации, отсутствие необходимых по возрасту бустерных вакцин) отмечены у 32/44 (73%) детей, что существенно превышает данные европейских и североамериканских исследований [30]. Среди причин несоблюдения положенной схемы иммунизации указаны: намеренный отказ родителей от проведения профилактической прививки; сопутствующие интеркуррентные инфекции у ребенка; манифестация основного заболевания. Вакцинации с отклонениями от Национального календаря профилактических прививок еще до манифестации основного заболевания имели место у 18 (56%) детей; у 14 (44%) детей вакцинация откладывалась в связи с установленным ревматическим заболеванием. Каждый пятый (23%) пациент с ЮИА либо вообще не вакцинировался в течение жизни (кроме прививки БЦЖ-м, проводимой в родильном доме), либо получил однократную дозу инактивированной вакцины (АКДС или против гепатита В), а также каждый пятый (23%) пациент с ЮИА не был привит против кори, краснухи, паротита, и столько же – против полиомиелита. Не вакцинированы против коклюша, дифтерии и столбняка или получили только одну дозу вакцины еще

23% пациентов, не иммунизированы против гепатита В 27%. Дополнительная внекалендарная вакцинация против гемофильной инфекции была проведена 9% детей; против гриппа однократно прививались 5% пациентов, при этом не было зарегистрировано ни одного серьезного поствакцинального осложнения. Вакцинация как пусковой фактор развития ревматического заболевания, по мнению родителей, была в 16% случаев, причем только в 7% случаях связь вакцинации с дебютом ЮИА представлялась возможной: у 2 детей – в течение 7 дней после вакцинации АКДС, у 1 ребенка – в поствакцинальном периоде (до 28 сут.) прививки против кори, краснухи, паротита [30]. Аналогичные изменения описаны и у других иммуносупрессированных пациентов, помимо вышеописанных пациентов с ЮИА [31].

В нашем исследовании при проведении субанализа детей, заболевших до ревакцинации против ККП, установлено, что часть детей продолжала прививаться, несмотря на наличие ЮИА. При последующем наблюдении установлено, что пациенты, прекратившие вакцинироваться и продолжившие вакцинацию, существенно не отличались по демографическому составу, проводимой терапии и субтипам артрита. Пациенты, даже получившие иммуносупрессию, могут надежно и безопасно прививаться, несмотря на разные виды противоревматической терапии. Среди детей, не получивших ревакцинацию против ККП, наибольшую группу риска составили пациенты, заболевшие в возрасте до 4 лет, – это, как правило, дети, родители которых считали, что ЮИА развился после очередной вакцинации.

Вакцинация детей – это важнейшая глобальная практика общественного здравоохранения, которая ежегодно спасает от двух до трех миллионов жизней, но многие дети не получают всех рекомендованных вакцин. Для достижения и поддержания соответствующих показателей охвата программы вакцинации опираются на людей, обладающих достаточной осведомленностью о вакцинации. Очные информационные или образовательные мероприятия должны широко использоваться, для того чтобы помочь родителям понять, почему вакцины важны, объяснить, где, как и когда получить доступ к услугам, а также устранить нерешительность и озабоченность по поводу безопасности или эффективности вакцин. Такие мероприятия могут носить интерактивный характер и могут быть адаптированы к конкретным группам населения [31, 32]. В мае 2017 г. министры здравоохранения ВОЗ из 194 стран одобрили новую резолюцию об усилении иммунизации для достижения целей. В резолюции содержится настоятельный призыв к странам укреплять роль национальных программ иммунизации, а также совершенствовать системы мониторинга и эпидемиологического надзора для обеспечения оптимизации эффективности и результативности вакцинации. Резолюция призывает расширять услуги по иммунизации за пределами младенческого возраста, мобилизовывать внутреннее финансирование и укреплять международное сотрудничество для достижения целей [18].

Заключение

Неполная вакцинация у детей с ЮИА ассоциирована с более ранним возрастом дебюта и проведением иммуносупрессивной терапии. Изучение уровня защитных антител убедительно продемонстрировало, что в группе

детей с неполным комплексом прививок имела место тенденция к увеличению числа пациентов с ЮИА, не защищенных от управляемых инфекций, особенно от паротита и дифтерии.

Необходимо проведение просветительской работы среди медицинских работников разного уровня, оказывающих помощь детям с ревматическими заболеваниями, а также среди родителей пациентов с ЮИА, имеющих риски неполной вакцинации, которая будет направлена на уменьшение страха перед вакцинацией и позволит максимально защитить детей от интеркуррентных инфекций и связанных с ними обострений ЮИА. Требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности вакцинации у детей с ревматическими заболеваниями как фактора,

способствующего изменению отношения врачей и родителей пациентов к вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями.

Прозрачность исследования

Исследование поддержано грантом РФФИ № 18-515-57001. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: Efficacy and safety. *Eur J Pediatr.* 2011;170:15767. doi: 10.1007/s00431-010-1238-z
- Mayerl C, Prelog M. Immunosenescence and juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;11:297-300. doi: 10.1016/j.autrev.2010.02.015
- Beukelman T, Xie F, Lang Chen Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2773-2780. doi: 10.1002/art.34458
- Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, Conti F, Cutolo M, Montecucco C, et al. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(Suppl 48):S6773.
- Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): Preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):519-525. doi: 10.1136/ard.2007.087593
- Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52:340312. doi: 10.1002/art.21386
- Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor a antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56:112533. doi: 10.1002/art.22504
- Askling J, Fored CM, Brandt L Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005;52:198692. doi: 10.1002/art.21137
- Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Delzell E, Grijalva CG, et al. Incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1384-1389. doi: 10.1002/art.37866
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57:75661. doi: 10.1002/art.22768
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:228793. doi: 10.1002/art.10524
- Glück T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol.* 2005;32:147380.
- Ada G. Vaccines and vaccination. *N Engl J Med.* 2001;345:1042-1053. doi: 10.1056/NEJMr011223
- Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2008;46:145965. doi: 10.1086/587063
- Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2008;8:1248. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.007
- Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: An audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and a review of the evidence. *Rheumatology.* 2002;41:93741. doi: 10.1093/rheumatology/41.8.937
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, 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
- World Health Organization. Immunization coverage. 6 December 2019. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> (Accessed: DD Month YEAR).
- Vazhappilly S, Vanderkooi O, Benseler S, Gerschman T, Johnson N, Luca N, et al. Immunization status and barriers in childhood rheumatic diseases. *American College of Rheumatology Association of Rheumatology Health Professionals Annual Meeting.* 2014. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/immunization-status-and-barriers-inchildhood-rheumatic-diseases> (Accessed: DD Month YEAR).
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-392.
- Riaz A, Husain S, Yousafzai MT, Nisar I, Shaheen F, Mahesar W, et al. Reasons for non-vaccination and incomplete vaccinations among children in Pakistan. *Vaccine.* 2018;36(35):5288-5293. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.024
- De Serres G, Desai S, Shane A, Hiebert J, Ouakki M, Severini A. Measles in Canada between 2002 and 2013. *Open Forum Infect Dis.* 2015;15:ofv048. doi: 10.1093/ofid/ofv048
- Fathima S, Ferrato C, Lee BE, Simmonds K, Yan L, Mukhi SN, et al., Bordetella pertussis in sporadic and outbreak settings in Alberta, Canada, July 2004 – December 2012. *BMC Infect Dis.* 2014;14:48. doi: 10.1186/1471-2334-14-48
- Lo Vecchio A, Cambriglia MD, Fedele MC, Basile FW, Chiato F, Miraglia Del Giudice M, et al. Determinants of low measles vaccination coverage in children living in an endemic area. *Eur J Pediatr.* 2019;178(2):243-251. doi: 10.1007/s00431-018-3289-5
- Gilbert NL, Gilmour H, Wilson SE, Cantin L. Determinants of non-vaccination and incomplete vaccination in Canadian toddlers. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(6):1-7. doi: 10.1080/21645515.2016.1277847
- Marshall BC, Henshaw C, Evans DA, Bleyl K, Alder S, Liou TG. Influenza vaccination coverage level at a cystic fibrosis center. *Pediatrics.* 2002;109(5):E80-0. doi: 10.1542/peds.109.5.e80

27. Lim C, Currie GE, Waddington CS, Wu Y, Setijo S, Leask J, et al. Identification of the determinants of incomplete vaccination in Australian children. *Vaccine X*. 2019;1:100010. doi: 10.1016/j.jvacx.2019.100010
28. Morin MP, Quach C, Fortin E, Chédeville G. Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(11):2046-2050. doi: 10.1093/rheumatology/kes175
29. Bizjak M, Blazina Š, Zajc Avramovič M, Markelj G, Avčin T, Toplak N. Vaccination coverage in children with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):164-170.
30. Намазова-Баранова ЛС, Валиева СИ, Федосеенко МВ, Новикова ДА, Ткаченко НЕ, Гайворонская АГ, и др. Анализ вакцинального статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):334-339. [Namazova-Baranova LS, Valieva SI, Fedoseenko MV, Novikova DA, Tkachenko NE, Gaivoronskaya AG, et al. Analysis of the juvenile idiopathic arthritis immunization schedule. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(4):334-339 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v13i4.1604
31. Kaufman J, Ryan R, Walsh L, Hill S, Horey D, Willis N, et al., Face-to-face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD010038. doi: 10.1002/14651858.CD010038.pub3
32. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1704-1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193

Любимова Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5782-8373>

Фридман И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2633-491X>

Голева О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-9699>

Харит С.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

Костик М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>