

УДК 616.72-053.2:615.371/.372]-071

*Я. Романишин, Л. Костюченко, Я. Бойко***СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВАКЦИНАЦІЇ ДІТЕЙ ІЗ РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Західно-український спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів

Резюме. Вакцинація – найефективніший спосіб захисту від інфекційних хвороб. Дітям із ревматичними захворюваннями (РЗ) властивий підвищений ризик інфекцій, оскільки вплив на функції імунної системи мають як саме ревматичне захворювання, так і терапія, що призначається для його контролю. У статті аналізуються наявні в літературі дані стосовно вакцино-

асоційованого ризику автоімунних реакцій, а також ефективності й переносимості щеплень у дітей із РЗ, наводяться сучасні рекомендації експертів стосовно тактики імунізації цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: діти, ревматичні захворювання, вакцинація, імуносупресивна терапія.

Вакцинація – найефективніший спосіб захисту від інфекційних хвороб. Дітям із ревматичними захворюваннями (РЗ) властивий підвищений ризик інфекцій, оскільки вплив на функції імунної системи мають як саме ревматичне захворювання, так і терапія, що призначається для його контролю [14]. У них також спостерігається значно більше інфекційних захворювань із тяжким перебігом і потребою в госпіталізації, включаючи пневмонії та сепсис [20]. Сучасні тенденції лікування РЗ включають раннє агресивне призначення імуносупресивних медикаментів та біологічної терапії, що призводить до підвищеної сприйнятливості інфекцій у цієї категорії хворих [3]. У зв'язку з цим безпечна вакцинація та досягнення адекватної серологічної відповіді на неї стають життєво важливими аспектами супроводу таких пацієнтів.

У цій статті ми намагалися опрацювати наявні в літературі дані щодо вакцино-асоційованого ризику автоімунних реакцій, а також ефективності і переносимості щеплень у дітей із РЗ, подати сучасні рекомендації експертів щодо тактики імунізації цієї категорії пацієнтів.

Вакцино-асоційований ризик автоімунних реакцій

Щеплення зазвичай проводять здоровим дітям, а тому небажані поствакцинальні події сприймаються більш агресивно, ніж побічні дії інших медикаментів, що призначаються дитині з приводу хвороби. Навіть рідкісні побічні ефекти після імунізації можуть суттєво вплинути на ставлення медиків і батьків пацієнтів до проведення щеплень.

Випадки розвитку автоімунних захворювань у дітей після вакцинації є рідкісними, часто симптоми можуть бути неспецифічними та легко вираженими, а тому не завжди фіксуються у відповідній документації. Час між проведеним щепленням і розвитком автоімунних реакцій може коливатися від днів і навіть до років. А тому встановити причинно-наслідковий зв'язок між цими подіями не завжди легко [5, 8].

Вакцини, з якими пов'язана найбільша кількість зафіксованих випадків виникнення ревматичних захворювань, – це вакцини проти гепатиту

В, кору-паротиту-краснухи (КПК) та грипу. Наявні повідомлення про більше ніж 10 пацієнтів, які захворіли на ревматоїдний артрит, реактивний артрит і васкуліт після вакцинації проти вірусного гепатиту В (hepatitis B virus, HBV). Також описано загострення системного червоного вовчачка, склеродермії, криоглобулінемії, поліартралгії та міалгії в невеликій кількості пацієнтів [4, 6, 7, 9, 18, 28, 33, 35, 37-39, 44], та лише незначна частина цих повідомлень стосується дітей [6, 7, 9, 28, 35, 44]. Проте всі проведені дослідження з групами контролю, які аналізували безпечність вакцинації проти гепатиту В у великих групах пацієнтів, не виявили підвищеної кількості автоімунних маніфестацій після її проведення [35, 44]. Ці дані повністю підтверджуються висновками різних експертів (включно з ВООЗ), що ризик HBV-вакцино-асоційованих автоімунних реакцій є не більшим, ніж теоретичний [10].

У літературі описані випадки виникнення таких захворювань, як васкуліт, геморагічний васкуліт та дуже рідко – реактивний артрит і криоглобулінемія після проведеного щеплення проти грипу. Однак проведені контрольовані дослідження серед дітей з активним артритом, що були вакциновані проти грипу, показали, що щеплення не погіршує клінічного перебігу хвороби [22].

КПК містить живі атенуйовані віруси, які потенційно можуть спровокувати розвиток імуноопосередкованого захворювання, наприклад, підгострого склерозивного панцефаліту. Проте це трапляється значно рідше, ніж після перенесеної природної інфекції [25]. Автоімунні ускладнення після щеплення проти кору зафіксовані вкрай рідко [42]. Артралгії та гострий транзиторний артрит описують у 10-25 % дітей, щеплених КПК, і пов'язані з краснушним компонентом цієї вакцини. Проте хронічні артрити розвиваються надзвичайно рідко, а дослідження, проведені серед жінок дорослого віку, показують, що ті з них, які були вакциновані проти краснухи, не мають підвищеного ризику цього ускладнення [1, 34].

Глобальна оцінка автоімунних маніфестацій, що були запідозрені в поствакцинальному періоді, включаючи ревматичні захворювання, вказує, що істинно вакцино-асоційовані хвороби є над-

звичайно рідкісними у здоровій популяції та загалом мають короткотривалий перебіг, спонтанне розрешення і доброякісний прогноз. Більше того, діти з ревматичними хворобами не мають суттєво підвищеного ризику реактивації чи рецидиву основного захворювання. Особливості перебігу аутоімунних проблем, теоретично пов'язаних із вакцинацією, вказують, що їх патогенез найімовірніше відповідає транзиторним механізмам. Проте деякі експерти рекомендують уникати щеплення вакцинами, які попередньо спричинили загострення аутоімунної хвороби [43].

Ефективність і переносимість вакцин у дітей із ревматичними захворюваннями

Опубліковане дослідження, яке аналізує ефективність щеплення проти дифтерії дітей із РЗ, включало 55 дітей віком від 6 до 15 років у період клініко-лабораторної ремісії, включно з тими, що отримували НПЗП і підтримуючу імуносупресивну терапію [26]. Результати показали, що щеплення проти дифтерії були імуногенними та безпечними в 95 % дітей цієї когорти.

Єдині доступні дані стосовно щеплення проти правця, що включали педіатричних пацієнтів із ревматичними хворобами, оцінені в 40 дітей із СЧВ, у яких імуносупресивна терапія не впливала на розвиток поствакцинального імунітету [2].

Ефективність вакцинації проти коклюшу в дітей із РЗ оцінена в дослідженні, що включало 72 пацієнти, які не хворіли на коклюш, і 94, 4% з яких отримували імуносупресивну терапію. Вироблення IgG до коклюшевого токсину та інших антигенів ацелюлярної коклюшевої вакцини відзначали в 98, 6 та 100 % дітей відповідно [27].

Дослідження, в якому вивчалися імуногенність і переносимість імунізації проти гепатиту В у дітей із РЗ, включало 39 пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) (усі хворі – у період ремісії та анти-НВs-негативні) та 41 здорова дитина з групи контролю. Усі суб'єкти дослідження, за винятком одного зі системним варіантом ЮІА, виробили достатню серологічну відповідь на щеплення (титр антитіл >10 mIU/ml), хоча рівень антитіл у пацієнтів з ЮІА був значно нижчий, ніж у групі контролю [15].

Низка досліджень проведена з метою оцінки ефективності щеплення дітей із РЗ проти пневмокока [12, 19, 21, 30, 32, 41]. Їхні результати дають підстави вважати, що діти, які отримують терапію з приводу основного захворювання та були вакциновані проти пневмококів, можуть бути захищені від інвазивних пневмококових інфекцій, незалежно від типу терапії, але цей захист є менш ефективним, ніж загалом у здорових дітей. Особливо це стосується пацієнтів, які отримують біологічну терапію anti-TNF. Усі ці дослідження не виявили жодних проблем стосовно безпечності й переносимості як 7-валентної кон'югованої вакцини, так і полісахаридної. Проте на даний час відсутні як дані стосовно тривалості поствакцинального протективного рівня антитіл у хворих, що отримують імуносупресивну терапію, так і рекомендації щодо потреби їх у ревакцинації.

Щорічна вакцинація проти грипу у світі рекомендується всім імунокомпromетованим дітям віком більше шести місяців, включаючи пацієнтів із РЗ [13, 31]. Низка досліджень вказує, що хворі із РЗ адекватно відповідають на вакцинацію проти грипу, незважаючи на імуносупресивну терапію [22, 24, 29]. Проте ці дослідження не включали пацієнтів, які отримували біологічну терапію. Такі дослідження проведені серед дорослих пацієнтів із РЗ та вказують, що їх відповідь на щеплення є аналогічною чи незначно нижчою, ніж у пацієнтів, які не отримують жодного лікування, або у здорових групи контролю. Усі ці роботи показують, що переносимість вакцинації проти грипу в дітей із РЗ не відрізняється від такої у здорової популяції [16, 17, 23, 24, 40].

Наявні два опубліковані дослідження щодо імунізації КПК у дітей із ЮІА. Перше – ретроспективне мультицентрове вивчення когорти з 314 пацієнтів (з 1989 до 1996) [36]. Активність хвороби та режим терапії порівнювали впродовж шести місяців до і після вакцинації між пацієнтами, щепленими у віці 8-9 років, та невакцинованими. У другому дослідженні оцінювали імуногенність і переносимість бустерної вакцинації КПК у 15 дітей, що отримували лікування низькими дозами метотрексату чи комбінації його з етанерсептом [11]. У жодному дослідженні не виявлено вторинних інфекцій із тяжким перебігом. *Borte et al.* констатував, що низькодозова терапія метотрексатом після щеплення КПК не впливала на Т-клітинний імунітет *in vitro*, та ні метотрексат, ні етанерсепт, які застосовувались одночасно з ревакцинацією, суттєво не впливали на генерацію вірус-специфічних Т-лімфоцитів пам'яті (long-lived virus-restricted T cells) чи захисний рівень вірус-специфічних антитіл класу IgG.

Сучасні рекомендації щодо вакцинації дітей із ревматичними захворюваннями

В Україні вакцинація як здорових дітей, так і пацієнтів із хронічними захворюваннями регламентується Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.09.2011 № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів». Згідно з даним документом імуносупресивна терапія передбачає надання протипоказу до всіх вакцин і анатоксинів відповідно до розділу даного Наказу «Перелік медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень». Уточнення стосуються лише невеликої кількості препаратів і умов їх застосування:

«Імуносупресивна терапія — терапія, що проводиться цитостатичними препаратами, у тому числі монотерапія циклоспорином А та іншими кортикостероїдами в імуносупресивних дозах, променева терапія. Терапія кортикостероїдами визнається імуносупресивною, якщо з розрахунку на преднізолон складає більше 1 мг/кг/добу та триває більше 14 днів за умов системного використання. Планові щеплення інактивованими вакцинами та анатоксинами проводяться після закінчення терапії, щеплення живими вакцинами

Таблиця 1

**Рекомендації із вакцинації пацієнтів із хронічними запальними хворобами,
які отримують імуносупресивну терапію**

Неживі (інактивовані) вакцини
<p>Неживі вакцини (включно з інактивованою вакциною проти грипу) мають призначатися пацієнтам із хронічними запальними хворобами, які отримують чи планують отримувати імуносупресивну терапію.</p> <p>Кон'югована пневмококова вакцина (PCV13) має призначатися пацієнтам із хронічними запальними хворобами, які отримують імуносупресивну терапію</p> <p>Полісахаридна пневмококова вакцина (PPSV23) має призначатися пацієнтам віком ≥ 2 років із хронічними запальними хворобами, яким запланована імуносупресивна терапія, а також тим, які отримують низькодозову чи високодозову імуносупресивну терапію. Пацієнти повинні отримати PPSV23 ≥ 8 тижнів після PCV13, другу дозу PPSV23 уводять через п'ять років.</p> <p>Інші рекомендовані вакцини, включно з інактивованою вакциною проти грипу та гепатиту В, не повинні бути відтерміновані через побоювання загострення хронічних імуноопосередкованих або запальних хвороб</p>
Живі вакцини
<p>Вакцинація проти вітряної віспи має призначатися пацієнтам із хронічними запальними хворобами без наявності імунітету до вітряної віспи, ≥ 4 тижнів перед початком імуносупресивної терапії (якщо терапія може бути безпечно відтермінована)</p> <p>Вакцинація проти вітряної віспи має призначатися пацієнтам із хронічними запальними хворобами без наявності імунітету до вітряної віспи, які отримують тривалу низькодозову імуносупресивну терапію</p> <p>Інші живі вакцини не мають призначатися пацієнтам із хронічними запальними хворобами, які отримують підтримуючу імуносупресивну терапію (КПК, ОПВ, БЦЖ)</p>

Таблиця 2

Режим імуносупресивної терапії

Низькодозна* імуносупресивна терапія	Високодозна** імуносупресивна терапія
<p>Преднізолон < 2 мг/кг, максимум ≤ 20 мг/добу</p> <p>метотрексат $\leq 0,4$ мг/кг/тиждень</p> <p>азатиоприн ≤ 3 мг/кг/добу</p> <p>6-меркаптопурин $\leq 1,5$ мг/кг/добу</p>	<p>Довенна пульс – терапія</p> <p>Метотрексат > 15 мг/м²/тиждень</p> <p>Циклоспорин А $> 2,5$ мг/кг/добу</p> <p>Сульфасалазин > 40 мг/кг/добу або > 2 г/добу</p> <p>Азатиоприн > 3 мг/кг/добу</p> <p>Циклофосфамід > 2 мг/кг/добу per os</p> <p>Лефлуномід $> 0,5$ мг/кг/добу</p> <p>6-меркаптопурин $> 1,5$ мг/кг/добу</p> <p>ГКС $\geq 2,5$ мг/кг/добу або 20 мг/добу тривалістю ≥ 2 тижні</p> <p>Біологічна терапія (антагоністи TNF-α або ритуксимаб)*</p>

Примітка. * 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host Lorry G. Rubin, Myron J. Levin, Per Ljungman, E. Graham Davies, Robin Avery, Marcie Tomblyn, Athos Bousvaros, Shireesha Dhanireddy, Lillian Sung, Harry Keyserling, and Insoo Kang <http://cid.oxfordjournals.org/>; ** Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, Minden K, Ravelli A, Abinun M, Pileggi GS, Borte M, Wulffraat NM; EULAR EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases Ann Rheum Dis. 2011 Oct;70(10):1704-12.

– не раніше ніж через місяць після припинення терапії. Якщо тривалість терапії кортикостероїдами складає менше 14 діб незалежно від дози або більше 14 діб при дозі за преднізолоном менше 1 мг/кг/добу, або використовується як замісна терапія, або використовується місцево, то така терапія не визнається імуносупресивною та не є протипоказанням до проведення планового щеплення».

Зважаючи на нагромаджений у світі досвід і дані літератури, Європейська Ліга Проти Ревматизму (European League Against Rheumatism, EULAR) розробила сучасні рекомендації для вакцинації дітей із ревматичними захворюваннями, опубліковані у 2011 році M W Heijstek et al. (*Ann Rheum Dis* 2011;70:1704–1712. doi:10.1136/

ard.2011.150193), які визначають тактику й об'єм вакцинації кожного пацієнта із РЗ залежно від режиму імуносупресивної терапії. Визначено дози основних протиревматичних медикаментів, які вважаються імуносупресивними, та введено поняття високо- та низькодозової імуносупресивної терапії. Згідно з цими рекомендаціями неживі вакцини можуть бути призначені дітям із РЗ, які отримують терапію глюкокортикостероїдами (ГКС), основними протиревматичними медикаментами (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) і/або anti-TNF α відповідно до національних календарів щеплень. Дітям із РЗ, які отримують високодозову імуносупресивну терапію ГКС (≥ 2 мг/кг або ≥ 20 мг/добу більше 2 тижнів),

або ритуксимаб, або anti-TNF α , рекомендовано визначати концентрації поствакцинальних патоген-специфічних антитіл із метою підтвердження адекватної відповіді. Також адекватність серологічної відповіді слід контролювати дітям, які вакциновані полісахаридною пневмококовою вакциною (PPV23) та отримують лікування метотрексатом на час щеплення. Якщо в пацієнта є покази до вакцинації проти пневмокока чи грипу, при можливості її слід проводити до призначення терапії ритуксимабом.

За наявності інфікованої рани EULAR рекомендує розглянути питання щодо введення протиправцевого імуноглобуліну тим пацієнтам, які отримували ритуксимаб останні шість місяців, оскільки відповідь на правцевий анатоксин може бути зниженою.

Щорічна вакцинація проти грипу має розглядатися для всіх дітей із РЗ, старших шести місяців. У разі, якщо імунізація проти гемофільної, пневмококової та менінгококової інфекції не є включеною в Національний календар щеплень, вакцинацію проти цих збудників слід рекомендувати для дітей із РЗ, які мають низький рівень комплементу чи функціональну аспленію. Також можливість введення цих вакцин слід розглядати перед початком лікування пацієнтів, яким планується високодозова імуносупресивна або біологічна терапія.

Рекомендовано дотримуватися Національного календаря щеплень також і стосовно імунізації проти гепатиту А, поліовіруса (ПВ), японського енцефаліту, тифу, сказу, холери, кліщового енцефаліту дітей із РЗ.

Живі атенуовані вакцини не вводять пацієнтам, які отримують високі дози основних протиревматичних медикаментів, ГКС або біологічну терапію. Бустерна імунізація КПК може розглядатися для хворих, які отримують метотрексат у дозі $15 \text{ мг/м}^2/\text{тиждень}$ чи низькі дози ГКС. Також рекомендується оцінити анамнез дітей із РЗ стосовно інфекції, зумовленої вірусом вітряної віспи-оперізуючого лишая (varicella-zoster virus, VZV) та розглянути можливість вакцинації, особливо у тих пацієнтів, яким планується високодозова імуносупресивна або біологічна терапія. У разі негативного анамнезу рекомендовано вакцинувати дитину перед початком імуносупресивної терапії.

У 2013 році група експертів опублікувала Настанови із вакцинації імунокомпрометованих пацієнтів (2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host; Lorry G. Rubin et al., <http://cid.oxfordjournals.org>), який включає, зокрема, розділ із вакцинації пацієнтів з хронічними запальними хворобами, які отримують імуносупресивну терапію (табл.1). Згідно з даними рекомендаціями імунокомпетентним пацієнтам, яким планується імуносупресивна терапія, щеплення при можливості слід проводити перед її призначенням. Зокрема, живі атенуовані вакцини вводять за ≥ 4 тижні, а інактивовані

ні – за ≥ 2 тижні до початку імуносупресивної терапії.

Таким чином, проблема вакцинації дітей, які хворіють на ревматичні захворювання, є високоактуальною не лише в Україні, а й у світі загалом. Не на всі запитання на сьогоднішній день знайдені відповіді. Це справа майбутніх досліджень. Проте і нині ми далеко не завжди використовуємо той арсенал можливих заходів для захисту від інфекцій, який нам дає вакцинація, для цієї категорії пацієнтів із групи високого ризику. Практика показує, що зазвичай діти з хронічними хворобами загалом і з ревматичними зокрема, мають тривалі необгрунтовані протипокази до вакцинації, хоча згідно з нагромадженням досвідом можуть бути успішно щепленими і захищеними від особливо небезпечних для них інфекцій.

Література

1. Absence of an association between rubella vaccination and arthritis in underimmune postpartum women / P.E. Slater, T. Ben-Zvi, A. Fogel [et al.] // *Vaccine*. – 1995. – Vol. 13. – P. 1529-1532.
2. Antigen-specific antibody response in juvenile-onset SLE patients following routine immunization with tetanus toxoid / S. Kashef, F. Ghazizadeh, A. Derakhshan [et al.] // *Iran J. Immunol.* – 2008. – Vol. 5. – P. 181-184.
3. 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 / T. Bongartz, A.J. Sutton, M.J. Sweeting [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295. – P. 2275-2285.
4. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus / F. De Stefano, J.P. Moolooly, C.A. Okoro [et al.] // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 108. – P. 112.
5. Conti F. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases / F. Conti, S. Rezai, G. Valesini // *Autoimmun Rev.* – 2008. – Vol. 8. – P.124-128.
6. Cutaneous lupus erythematosus and buccal aphthosis after hepatitis B vaccination in a 6-year-old child / P. Grézar, M. Chefai, V. Philippot [et al.] // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 1996. – Vol. 123. – P. 657-659.
7. Cutaneous polyarteritis nodosa in a child following hepatitis B vaccination / F. Ventura, H. Antunes, C. Brito [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 400-401.
8. Davies K. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and a review of the evidence / K. Davies, P. Woo // *Rheumatology*. – 2002. – Vol. 41. – P. 937-941.
9. de Carvalho J.F. Systemic polyarteritis nodosa following hepatitis B vaccination / J.F. de Carvalho, R.M. Pereira, Y. Shoenfeld // *Eur. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 19. – P. 575-578.
10. Duclos P. Safety of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B / P. Duclos // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2003. – Vol. 2. – P. 225-231.
11. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept / S. Borte, U.G. Liebert, M. Borte, U. Sack // *Rheumatology*. – 2009. – Vol. 48. – P. 144-148.
12. Elkayam O. Safety and efficacy of vaccination against *Streptococcus pneumoniae* in patients with rheumatic diseases / O. Elkayam, J. Ablim, D. Caspi // *Autoimmun Rev.* – 2007. – Vol. 6. – P. 312-314.
13. Esposito S. The rational use of influenza vaccines in healthy children and children with underlying conditions /

- S. Esposito, N. Principi // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 22. – P. 244-249.
14. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases / M.W. Heijstek, L.M. Ott de Bruin, M. Bijl [et al.] // *Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70 (10). – P. 1704-712.
 15. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis / O. Kasapçopur, F. Cullu, A. Kamburoğlu-Goksel [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1128-1130.
 16. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab / S. van Assen, A. Holvast, C.A. Benne [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62. – P. 75-81.
 17. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab / J.L. Kaine, A.J. Kivitz, C. Birbara [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 272-279.
 18. Immune-mediated pathology following hepatitis B vaccination. Two cases of polyarteritis nodosa and one case of pityriasis rosea-like eruption / F. De Keyser, J.M. Naeyaert, P. Hindryckx [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 81-85.
 19. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus / O. Elkayam, D. Paran, D. Caspi [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34. – P. 147-153.
 20. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases / F. Atzeni, K. Bendtzen, F. Bobbio-Pallavicini [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26, Suppl. 48. – P. 67-73.
 21. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis / M.C. Kapetanovic, T. Saxne, A. Sjöholm [et al.] // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45. – P. 106-111.
 22. Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study / P.N. Malleson, J.L. Tekano, D.V. Scheifele [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 20. – P. 1769-1773.
 23. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis / M.C. Kapetanovic, T. Saxne, J.A. Nilsson, P. Geborek // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 608-611.
 24. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy / F. Kanakoudi-Tsakalidou, M. Trachana, P. Pratsidou-Gertsis [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 589-594.
 25. Jones C.T. Childhood autoimmune neurologic diseases of the central nervous system / C.T. Jones // *Neurol. Clin.* – 2003. – Vol. 21. – P. 745-764.
 26. Koshcheeva Iu.V. Specific features of diphtheria vaccinal process in children with rheumatic diseases / Iu.V. Koshcheeva, S.M. Kharit, N.M. Kalinina // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2001. – Vol. 6. – P. 44-49.
 27. Kostinov M.P. Contents of antibodies to Bordetella pertussis antigens in patients with rheumatic diseases / M.P. Kostinov, A.A. Tarasova, E.M. Zaitsev // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 61-64.
 28. Miron D. Kawasaki disease in an infant following immunisation with hepatitis B vaccine / D. Miron, D. Fink, P.J. Hashkes // *Clin. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 461-463.
 29. Olson N.Y. Influenza immunization in children with chronic arthritis / N.Y. Olson, C.B. Lindsley, S. Page-Goertz // *J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 1581.
 30. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept / P.J. Mease, C.T. Ritchlin, R.W. Martin [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 1356-1361.
 31. Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 / Prepared by Anthony E. Fiore, Timothy M. Uyeki, Karen Broder [et al.]; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *Morb. Mortal Wkly Rep.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1-68.
 32. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone / S. Visvanathan, G.F. Keenan, D.G. Baker [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 952-957.
 33. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination / J.F. Maillefert, J. Sibilia, E. Toussiroit [et al.] // *Rheumatology.* – 1999. – Vol. 38. – P. 978-983.
 34. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination / P. Ray, S. Black, H. Shinefield [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 1997. – Vol. 278. – P. 551-556.
 35. Sadovnick A.D. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis / A.D. Sadovnick, D.W. Scheifele // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 549-550.
 36. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis / M.W. Heijstek, G.C. Pileggi, E. Zonneveld-Huijssoon [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 1384-1387.
 37. Sjogren's syndrome occurring after hepatitis B vaccination / E. Toussiroit, A. Lobse, D. Wendling, C. Mougin // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 2139-2140.
 38. Suspected hepatitis B vaccination related vasculitis / C. Le Hello, P. Cohen, M.G. Bousser [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 191-194.
 39. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination / J.E. Pope, A. Stevens, W. Howson, D.A. Bell // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 1687-1693.
 40. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination / L.B. Gelinck, A.E. van der Bijl, W.E. Beyer [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 713-716.
 41. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / O. Elkayam, D. Caspi, T. Reiblat [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 33. – P. 283-288.
 42. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1990-2002 / C. Miller, N. Andrews, M. Rush [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2004. – Vol. 89. – P. 1145-1148.
 43. Vaccination of Children and Adolescents With Rheumatic Diseases / Laura Dell'Era, Susanna Esposito, Fabrizia Corona, Nicola Princip // *Rheumatology.* – 2011. – Vol. 50 (8). – P. 1358-1365.
 44. Zipp F. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination / F. Zipp, J.G. Weil, K.M. Einhaupl // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 964-965.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Я. Романышин, Л. Костюченко, Я. Бойко

Резюме. Вакцинация – наиболее эффективный способ защиты от инфекционных болезней. Детям с ревматическими заболеваниями (РЗ) свойственен повышенный риск инфекций, поскольку влияние на функции иммунной системы оказывают как ревматическое заболевание, так и терапия, назначенная для его контроля. В статье анализи-

руются существующие в литературе данные о вакцино-ассоциированном риске аутоиммунных реакций, а также эффективности и переносимости прививок у детей с РЗ, приводятся современные рекомендации экспертов относительно тактики иммунизации этой категории пациентов.

Ключевые слова: дети, ревматическое заболевание, вакцинация, иммуносупрессивная терапия.

**CURRENT ASPECTS OF VACCINATION OF CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES
(REFERENCE REVIEW)**

Ya. Romanyshyn, L. Kostiuchenko, Ya. Boiko

Abstract. Vaccination is the most effective way of protection against infectious diseases. Children with rheumatic diseases (RD) are at greater risk of infection because both the disease and the therapy, administered to control it affect the functions of the immune system. The paper analyzes existing data in the literature regarding the risk of vaccine-associated autoimmune reactions, as well as the efficacy and tolerability of vaccination in children with RD. Current recommendations for immunization of children with RD, published by experts, are given.

Key words: children, rheumatic disease, vaccination, immunosuppressive therapy.

Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre (Lviv)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 222-227

Надійшла до редакції 17.10.2014 року