

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Манина Марина Андреевна

**Оптимизация вакцинопрофилактики детей с воспалительными
заболеваниями кишечника**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Эрдес Светлана Ильинична

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника у детей.....	15
1.2. Диагностика и терапия воспалительных заболеваний кишечника.....	17
1.3. Организация вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний: федеральный и региональный календари вакцинации	22
1.4. Проблемы вакцинопрофилактики у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.....	25
1.4.1. Безопасность вакцинации инактивированными и живыми аттенуированными вакцинами	25
1.4.2. Особенности ответа на вакцинацию при иммуносупрессии.....	28
1.5. Опыт вакцинации детей с воспалительными заболеваниями кишечника	29
1.5.1. Вакцинация против гепатита А и В	29
1.5.2. Вакцинация против пневмококка и менингококка	30
1.5.3. Вакцинация против полиомиелита	31
1.5.4. Вакцинация против кори, краснухи и паротита	31
1.5.5. Вакцинация против коклюша, столбняка и дифтерии.....	32
1.5.6. Вакцинация против сезонного гриппа, гемофильной и ротавирусной инфекции, вируса ветряной оспы, вируса папилломы человека	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Общая характеристика обследованных.....	38
2.2. Методы исследования	40
2.3. Статистическая обработка данных	43
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ВАКЦИНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА В Г. МОСКВЕ	45
3.1. Клинико-демографические особенности детей с воспалительными заболеваниями кишечника.....	45

3.2. Характеристика терапии обследованной группы детей с воспалительными заболеваниями кишечника.....	52
3.3. Охват иммунизацией и полной вакцинацией детей с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых детей.....	55
3.4. Вакцинация детей с воспалительными заболеваниями кишечника от коклюша и полиомиелита.....	58
3.5. Особенности вакцинации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых детей в зависимости от возраста с помощью множественного анализа соответствий (МАС)	60
3.6. Заболеваемость вакциноуправляемыми инфекциями детей с воспалительными заболеваниями кишечника	66
ГЛАВА 4. ОТНОШЕНИЕ К ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ РОДИТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И ЗДОРОВОЙ ГРУППЫ, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ.....	70
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ СТРАТЕГИИ РАЦИОНАЛЬНОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА.....	82
5.1. Особенности вакцинопрофилактики детей с воспалительными заболеваниями кишечника.....	82
5.2. Рекомендации и алгоритм вакцинации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.....	83
5.3. Маршрутизация детей с воспалительными заболеваниями кишечника для проведения вакцинопрофилактики в Москве	85
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Анкета-опросник.....	123

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Алгоритм осмотра врачом-гастроэнтерологом пациентов в амбулаторных условиях	126
---	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы вакцинопрофилактики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в современном мире обусловлена ростом распространенности данного заболевания, как среди взрослого населения, так и среди детей. Основные клинические формы ВЗК - болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и неклассифицированные формы. Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) является основной для лечения и поддержания ремиссии ВЗК. Внедрение новых вариантов иммуносупрессивной терапии обеспечивает более высокие показатели клинической ремиссии. Во время использования ИСТ, для пациентов с ВЗК характерна повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям, некоторые из которых возможно предотвратить с помощью вакцин [1, 2].

Охват вакцинацией пациентов в клинической практике недостаточен. Иммунный ответ на вакцины у пациентов с ВЗК нарушен из-за иммунологических изменений, вызванных заболеванием, и иммуномодулирующим лечением [3].

Пациентов на ИСТ считают предрасположенными к более высокому риску развития оппортунистических инфекций. При использовании ИСТ у пациентов с ВЗК риск развития оппортунистических инфекций увеличивается в 3,9 раза. Анализ показал повышение риска в 2,9 раза при использовании любого одного препарата и в 14,5 раза - при использовании двух или трех комбинаций в лечении. Инфекционные заболевания часто связаны с обострением ВЗК, а также с необходимостью временной отмены иммуносупрессивной терапии. Однако пациентов из группы риска можно защитить с помощью вакцинации [4, 5, 6].

Доза и схема ИСТ влияет на выраженность риска инфекций, высокие дозы глюкокортикоидов (≥ 20 мг/сут преднизолона) значительно увеличивают риск серьезных и оппортунистических инфекций, включая пневмонию, сепсис, туберкулёз и грибковые поражения. Биологические препараты (особенно анти-TNF, такие как инфликсимаб и адалимумаб) и комбинированная терапия

(биопрепарат и иммуномодулятор) ассоциируются с более высоким риском серьёзных инфекций, чем монотерапия или терапия без иммуносупрессии [5, 6, 7, 8, 9].

Несмотря на наличие международных и национальных рекомендаций, охват вакцинацией среди детей с ВЗК остаётся недостаточным. Основными барьерами выступают недостаточная информированность врачей и родителей о безопасности и необходимости вакцинации, а также организационные трудности, связанные с маршрутизацией пациентов и отсутствием чётких алгоритмов взаимодействия между специалистами. Дополнительные проблемы возникают при дебюте заболевания и назначении иммуносупрессивной терапии, когда большинство пациентов получают медицинский отвод от вакцинации из-за опасений по поводу возможных осложнений или снижения эффективности прививок. Всё это приводит к формированию группы детей с ВЗК, уязвимых к управляемым инфекциям, что требует дальнейшего совершенствования подходов к иммунизации, повышения информированности медицинского сообщества и родителей, а также разработки индивидуальных схем вакцинации для данной категории пациентов [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Все вышеперечисленное определило актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Проблемы, связанные с безопасностью, иммуногенностью и эффективностью вакцинации у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии, активно обсуждаются в научной литературе. Особое внимание уделяется влиянию иммуносупрессивной терапии и диагноза ВЗК на иммунный ответ, а также рискам инфекционных осложнений у данной категории.

Проведенные исследования свидетельствуют, что уровень охвата вакцинацией среди пациентов с ВЗК остаётся низким, особенно среди пациентов, получающих биологическую терапию [17, 18]. Пациентам с ВЗК, начинающим или

планирующим биологическую терапию, рекомендуется проведение вакцинации согласно календарю и при необходимости догоняющую вакцинацию [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Вакцинопрофилактика играет ключевую роль в снижении вероятности развития инфекционных заболеваний и связанных с ними осложнений. Недостаточная информированность врачей и родителей, а также отсутствие четких клинических рекомендаций по вакцинации детей с ВЗК приводят к оформлению медицинских отводов от прививок, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии [17, 25, 26].

На настоящий момент в России отсутствуют данные о состоянии вакцинации детей с ВЗК и о ее влиянии на течение основного заболевания, на инфекционную заболеваемость и, в целом - на состояние здоровья этих детей. В отечественной литературе имеются единичные работы с использованием анкетирования или специальных скрининговых программ для оценки вакцинации у детей с ВЗК [27, 28, 29].

В многоцентровых и национальных исследованиях других стран показано, что охват вакцинацией среди детей с ВЗК остаётся недостаточным по сравнению с общей популяцией, несмотря на существующие рекомендации. В исследованиях отмечено, что даже после информационных кампаний охват вакцинацией остаётся ниже оптимального [10, 12, 13, 14, 15, 16, 31, 32].

Вышеизложенное позволило сформулировать цель и задачи исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать и научно обосновать мероприятия по совершенствованию вакцинопрофилактики детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Для выполнения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Создать регистр вакцинации детей с ВЗК в г. Москве, позволяющий оценить показатели полноты вакцинации среди больных с ВЗК;

2. Изучить полноту и уровень охвата вакцинацией детей с ВЗК по каждой инфекции согласно национальному и региональному Московскому календарю профилактических прививок;

3. На основании анализа клинической активности, течения ВЗК и проводимой терапии оценить численность детей, подлежащих вакцинопрофилактике и оценить ресурс для улучшения охвата и качества вакцинации;

4. Определить частоту вакциноуправляемых инфекционных заболеваний у детей с ВЗК в г. Москве, и их взаимосвязь с обострениями основного заболевания, проводимой терапией и качеством вакцинации;

5. С помощью специально разработанной анкеты-опросника изучить приверженность родителей детей с ВЗК к вакцинации;

6. Разработать и обосновать комплекс медицинских и организационных мероприятий, направленных на повышение уровня вакцинопрофилактики детей с ВЗК.

Научная новизна

Впервые создан регистр сведений о вакцинации, включающий 249 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в г. Москве.

Впервые проведена оценка охвата иммунизацией и привитости детей с ВЗК в г. Москве по каждой отдельно взятой инфекции, в соответствии с региональным календарем профилактических прививок (РКПП). На основании проведенной оценки впервые научно обоснован и определен объем необходимой плановой и догоняющей вакцинопрофилактики детей с ВЗК в г. Москве.

Установлены взаимосвязи между заболеваемостью вакциноуправляемыми инфекциями до и после дебюта заболевания ВЗК, качеством и охватом вакцинацией.

Впервые созданы и научно обоснованы рекомендации и алгоритм вакцинации детей с ВЗК с учетом активности, характера течения заболевания и проводимой терапии.

Проведенное с помощью специально разработанной анкеты изучение мнения пациентов с ВЗК и их родителей позволило оценить их приверженность к вакцинации и факторы, позволяющие оптимизировать охват вакцинацией этого контингента пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение разработанных рекомендаций и алгоритма вакцинации позволит оптимизировать стратегию вакцинопрофилактики детей с ВЗК. Определены группы пациентов и объем вакцинации с учетом активности, течения и стадии заболевания и объема проводимой терапии.

Достоверное снижение охвата иммунизацией с возрастом детей диктует необходимость методической и информационной работы по вакцинации как среди врачей, так и детей школьного возраста и их родителей.

Учет выявленных с помощью анкетирования критических факторов низкого охвата вакцинацией обусловил разработку методических рекомендаций по вакцинации детей с ВЗК.

Разработанное Методическое пособие по вакцинации детей с воспалительными заболеваниями кишечника в городе Москве», ДЗМ г. Москва, 2026 г. – 37 стр. является практическим руководством для педиатров и врачей-детских гастроэнтерологов по проведению вакцинопрофилактики данного контингента пациентов. Сформулированы критерии, определяющие возможность и объем вакцинопрофилактики в зависимости от активности заболевания и проводимой терапии, определены группы риска вакциноуправляемых инфекционных заболеваний. Сформулированы рекомендации и создан алгоритм маршрутизации для проведения профилактической и догоняющей вакцинации.

Создана Программа для ЭВМ «Алгоритм принятия врачебных решений вакцинации детей с ВЗК» (<https://qvj4n5cv56-ops.github.io/vzk-vaccination-calculator/>).

Методология и методы исследования

Методологическая основа исследования построена с учетом анализа научной литературы по теме диссертационной работы. Дизайн настоящего исследования: наблюдательное аналитическое поперечное клиническое исследование. Объектом исследования являются дети и подростки в возрасте от 0 до 17 лет включительно с ВЗК, проживающие в г. Москве.

Итоговые данные проанализированы, систематизированы и изложены в главах диссертационного исследования. На основании полученных результатов сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) №25-25 от 15.12.2025 г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, осуществлении анализа, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Автором лично проведены все этапы исследования, включая анкетирование, обработку данных, обследование детей, а также анализ и расшифровку полученных результатов исследований. В работе автором лично проведены аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие и дальнейшее ведение разработанного Регистра вакцинации детей с ВЗК в городе Москве позволит оценивать полноту вакцинации, выявлять группы риска вакциноуправляемых инфекций, производить подсчет требуемых закупок вакцин и планировать объемы необходимой вакцинопрофилактики.

2. Уровень охвата иммунизацией детей с ВЗК в г. Москве в рамках Программы действий в области иммунизации на период до 2030 года ВОЗ (ПДИ-2030) и соответствует целевым показателям по туберкулезу, полиомиелиту, и дифтерии, а согласно утвержденной Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года - только для туберкулеза. Охват иммунизацией детей с ВЗК в г. Москве против гепатита В, столбняка, коклюш, кори, краснухи, эпидемического паротита, гемофильной, пневмококковой, менингококковой и ротавирусной инфекции, ветряной оспы, вируса папилломы, гепатита А человека, клещевого энцефалита не достигает целевых значений Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней и ПДИ-2030.

3. Определены группы пациентов с ВЗК, которым, необходимо проведение вакцинации. С целью определения объема необходимой плановой и догоняющей вакцинопрофилактики произведен расчет числа пациентов с ВЗК, подлежащих вакцинации живыми вакцинами (за исключением ветряной оспы), не получающих иммуносупрессивную терапию: 33,73% пациентов. На фоне иммуносупрессивной терапии показана вакцинация только неживыми вакцинами: 66,27% пациентов.

4. Подавляющее число случаев вакциноуправляемых инфекций (75%) у детей с ВЗК составила ветряная оспа. Все заболевания вакциноуправляемыми инфекциями сопровождались обострением ВЗК. У всех заболевших вакциноуправляемыми инфекциями пациентов выявлена неполная вакцинация или ее отсутствие.

5. Проблемами вакцинации детей с ВЗК являются низкая осведомленность родителей о возможности вакцинации при ВЗК после дебюта заболевания и опасения возможных осложнений. Наиболее значимым фактором является

отношение родителей к вакцинации: скептически настроенные родители в 4,43 раза чаще отказываются от вакцинации, чем родители с позитивным отношением. Положительное отношение к иммунизации свидетельствует о высокой вероятности продолжения вакцинации после начала ВЗК.

6. Разработанное и утвержденное Государственным бюджетным учреждением здравоохранения города Москвы «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ЦМП ДЗМ») Методическое пособие по вакцинации детей с воспалительными заболеваниями кишечника в городе Москве является руководством для врачей-педиатров участковых и детских гастроэнтерологов по вакцинации детей с ВЗК. Рекомендации и алгоритм вакцинопрофилактики детей с ВЗК основывается на данных о состоянии вакцинального статуса, клинической активности, учете проводимой иммуносупрессивной терапии и позволяет повысить охват вакцинацией. Программа для ЭВМ «Алгоритм принятия врачебных решений вакцинации детей с ВЗК» позволит персонализировать вакцинацию детей с ВЗК.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Данное диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, относящейся к области науки – 3. Медицинские науки, группе научных специальностей – 3.1. Клиническая медицина. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно п. 3 – Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, подвергшихся воздействию внешних факторов и п. 4 – Совершенствование научных, методических и организационных принципов иммунопрофилактики, в том числе активной и пассивной иммунизации здоровых детей и пациентов детского возраста с особыми потребностями» направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертационной работы были доложены на следующих конференциях: United European Gastroenterology Week (4-7 October, Berlin) , XVII Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (28–29 ноября 2025 года, Москва), 58th Annual Meeting of the European Society For Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (June 2026 года, Lille, France).

Апробация работы проведена на заседании кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 10 от 5 июня 2026 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Пропедевтика детских болезней», «поликлиническое дело в педиатрии», практика по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности «Общеврачебная в педиатрии», читаемых студентам (аспирантам) по направлению подготовки (специальности) 31.05.02 Педиатрия - акт № 952 от 12.05.2026 г., а также внедрены в лечебный процесс отделения Лечебно-диагностического и гастроэнтерологического отделений Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) - акт № 902 от 12.05.2026 г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ, в том числе 5 научных статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 иная публикация, 1 публикация в сборнике материалов международной (зарубежной) научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 121 источник, из них 38 отечественных и 83 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами (2 таблицы в Приложениях) и 21 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника у детей

Воспалительные заболевания кишечника — это иммунопатологические процессы, сопровождающиеся хроническим прогрессирующим воспалением и повреждением тканей желудочно-кишечного тракта. Общая заболеваемость ВЗК у детей составляет около 0,05-0,1% (50-100 случаев на 100 000 детей) в год. Распространенность ВЗК у детей составляет около 0,1-0,2% (100-200 случаев на 100 000 детей), выше в развитых странах, таких как Северная Америка и Европа, где она может достигать 0,1-0,2% в год. Самый высокий уровень общей заболеваемости ВЗК зарегистрирован в Швеции (38,3 на 100 тыс. населения), Финляндии (26,2 на 100 тыс. населения) и Венгрии (23 на 100 тыс. населения), Россия занимает 10-е место по заболеваемости в Европе (5,1 на 100 тыс. населения). Частота воспалительных заболеваний кишечника в детском возрасте достаточно высока. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению как заболеваемости, так и распространенности ВЗК у детей, прирост заболеваемости за десятилетие составляет 30% [33, 34, 35]. В Европе и Северной Америке распространенность ВЗК среди детей составляет от 30 до 100 случаев на 100 000 детского населения, при этом болезнь Крона встречается чаще, чем язвенный колит. В некоторых регионах, например, в Канаде и Скандинавских странах, показатели заболеваемости одни из самых высоких в мире [36, 37]. Особенно тревожной тенденцией является рост числа случаев раннего дебюта ВЗК (до 10 лет), а также увеличение количества тяжелых и осложненных форм заболевания у детей. Это связано как с улучшением диагностики, так и с реальными изменениями в структуре заболеваемости, что подтверждается данными крупных когортных исследований [36, 37, 38].

ВЗК характеризуются хроническим воспалением и нарушением регуляции иммунного ответа, что само по себе может снижать способность организма

формировать полноценный иммунный ответ на вакцинацию. У детей с ВЗК отмечается более низкий уровень выработки специфических антител после вакцинации по сравнению со здоровыми сверстниками [39, 40]. Рост заболеваемости ВЗК у детей связывают с урбанизацией, изменением пищевых привычек, снижением микробного разнообразия кишечника, а также с воздействием факторов окружающей среды таких как антибиотикотерапия в раннем возрасте. Генетические факторы также играют важную роль, однако именно влияние окружающей среды считается ключевым в объяснении столь быстрого роста заболеваемости [36, 38]. Наиболее эффективна вакцинация до начала иммуносупрессивной терапии или в период ремиссии заболевания, когда иммунный ответ наиболее полноценный [39, 41].

У детей с ВЗК часто проявляются более агрессивно, чем у взрослых, с быстрым прогрессированием и частым вовлечением верхних отделов ЖКТ [42]. Клиническая картина может включать хроническую диарею, боли в животе, потерю веса, задержку роста и полового развития, анемию, лихорадку и перианальные поражения (особенно при БК) [36, 37, 41, 43, 44]. Спектр внекишечных проявлений ВЗК часто отражают системность течения патологического процесса и включают поражение опорно-двигательного аппарата (артралгии и артриты), кожи и слизистых оболочек (узловатая эритема, афтозный стоматит), гепатобилиарной системы (первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит (АИГ)), глаз (передний увеит, эписклерит, иридоциклит, ирит) [36, 37, 43, 44].

Несколько исследований показали, что предполагаемые изменения функций иммунной системы, потенциально связанные с генетическими вариантами, присутствуют у пациентов с ВЗК. Неоднократно сообщалось о нарушении цитокинового профиля в пользу гиперпродукции провоспалительных цитокинов. БК часто описывают как прототип заболеваний, опосредованных Т-хелперами (Th 1), с повышенным уровнем фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), гамма-интерферона (IFN- γ), интерлейкина (IL-12 и IL-1) как в кишечной ткани, так и в периферической крови. ЯК обычно рассматривается как состояние Th2-типа из-за

повышенной кишечной экспрессии избыточного ответа Th2 с повышенной секрецией IL-5, IL-4, IL-10 и IL-13. В обоих случаях было обнаружено, что сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов связана с иницированием и прогрессированием ВЗК [45].

Циркулирующие естественные клетки-киллеры (NK) пациентов с ВЗК имеют несбалансированный метаболический профиль с дефектными митохондриями и пониженной способностью убивать. Случаи ВЗК, которые развиваются на первом году жизни и имеют общие гены, участвующие в развитии первичных иммунодефицитов, имеют аномальные уровни циркулирующих Т-клеток или их специфические субпопуляции (Th 17) или регуляторные Т-клетки (Tregs). Th17 продуцируют цитокины, которые иницируют и усиливают местные признаки воспаления и способствуют активации контррегуляторных механизмов, нацеленных на клетки кишечного эпителия. Генетические варианты могут значительно модифицировать иммунный ответ. Пациенты с ВЗК подвергаются более высокому риску инфекций, связанных с недостаточностью питания, которые могут затрагивать до 40% детей на момент постановки диагноза, а инфекции часто могут спровоцировать обострение ВЗК. Поэтому защита этой группы пациентов от инфекций имеет первостепенное значение [46].

1.2. Диагностика и терапия воспалительных заболеваний кишечника

Диагностика ВЗК у детей основывается на комплексной оценке клинических симптомов, лабораторных и эндоскопических данных, а также морфологических исследований [34, 35, 43, 44].

Для верификации периода заболевания, оценки тяжести обострения, а также для динамической оценки эффективности лечения больного следует использовать расчет Педиатрического индекса активности язвенного колита (PUCAI - Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, Таблица 1) и Педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI - Pediatrics Crohn Disease Activity Index, Таблица 2). 47]. PUCAI до 10 баллов – ремиссия (чувствительность 89%, специфичность 89%),

PUCAI 10-34 балла – минимальная активность/легкая атака (чувствительность 95%, специфичность 95%), PUCAI 35-64 балла – умеренная активность/среднетяжелая атака (чувствительность 92%, специфичность 94%), PUCAI более 65 баллов – высокая активность/тяжелая атака, снижение PUCAI не менее, чем на 20 баллов – клинически значимый ответ на лечение [48]. PCDAI <10 – отсутствие активности (ремиссия), PCDAI 11-30 – легкая или среднетяжелая форма, PCDAI 30-100 – тяжелая форма, клинический ответ на лечение PCDAI ≤30 баллов – клиническая ремиссия. В педиатрической практике рекомендуется использовать международную классификацию болезни Крона и язвенного колита, принятую в 2010 г. в Париже [43, 44, 49, 50].

Таблица 1 – Педиатрический индекс активности язвенного колита - PUCAI

Симптом	Баллы
1. Боль в животе	
Нет боли / болью можно пренебречь / сильная боль	0 / 5 / 10
2. Ректальное кровотечение	
Нет / Незначительно <50% дефекаций / Незначительно при большинстве дефекаций / Значительно (>50% кол-ва стула)	0 / 10 / 20 / 30
3. Консистенция стула	
Оформленный / Полуоформленный / Полностью неоформленный	0 / 5 / 10
4. Частота стула за 24 часа	
0-2/ 3-5/ 6-8/ >8	0 / 5 / 10 / 15
5. Дефекации в ночное время	
Нет/Есть	0/ 10
6. Уровень активности	
Нет ограничений / эпизодическая / выражен	0/ 5/ 10

Таблица 2 – Педиатрический индекс активности болезни Крона - PCDAI [48]

Критерий	Баллы
1. Боль в животе	

Продолжение таблицы 2

Нет боли / Болью можно пренебречь/ Сильная боль	0 / 5/ 10
2. Стул, частота, консистенция	
1 раз в день / 2 – 5 раз в день, с небольшой примесью крови / более 6 раз в день	0 / 5/ 10
3. Масса тела	
Нет снижения / Снижение на 1-9% / более 10%	0 / 5/ 10
4. Рост	
Ниже одного центиля / 1 - 2 центиля / ниже 2	0 / 5 / 10
5. Уровень активности	
Нет ограничений /эпизодические /выраженные	0 / 5 /10
6. Пальпаторная болезненность	
нет / уплотнение / выраженная болезненность	0 / 2,5 /5
7. Параректальные проявления	
Нет / Активная фистула, болезненность, абсцесс	0 /10
8. Внекишечные проявления	
0 /1 / более двух	0 /5 /10
9. Гематокрит (мальчики возраст до 10/ 11-14/ 15-18) > 33 / > 35/ > 37 28 - 32 / 30 - 34 / 32 - 36 < 28 / < 30 / < 32	0 2,5 5
10. Гематокрит (девочки возраст до 10/11-18) > 33 / > 34 28 - 32 / 29 - 34 < 28 / < 29	0 2,5 5
11. СОЭ (<20/ 20-50/ >50)	0 / 2,5 / 5
12. Альбумин (>3,5/ 3,1-3,4/ <3,0)	0 / 5/ 10

В качестве лабораторной диагностики воспалительных заболеваний кишечника общий анализ крови, включая СОЭ, лейкоциты, с лейкоцитарной формулой, гемоглобин, гематокрит, эритроциты [48]. В последние годы активно внедряются неинвазивные методы диагностики, такие как определение фекального кальпротектина, хотя он и не является специфичным для ВЗК, т.к. отражает любое

нейтрофильное воспаление в слизистой кишечника. Уровень фекального кальпротектина значительно выше при тостокишечном воспалении, в связи с чем является чувствительным маркером воспаления и применяется в качестве способа мониторинга активности заболевания [36, 37, 43, 44, 48].

Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России детям с подозрением на воспалительные заболевания кишечника показано комплексное эндоскопическое обследование. При болезни Крона колоноскопия с обязательной илеоскопией и эзофагогастродуоденоскопия при язвенном колите проведение колоноскопии с илеоскопией; во всех осмотренных отделах выполняются многофокальные (ступенчатые) биопсии слизистой оболочки с целью гистологического исследования. Для интерпретации результатов исследования применяются эндоскопический индекс активности язвенного колита (UCEIS Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity Simple) и эндоскопический индекс активности болезни Крона (SES-CD Endoscopic Score for Crohn's Disease) [51, 52, 53].

Современная терапия ВЗК направлена на достижение и поддержание клинической и эндоскопической ремиссии, профилактику осложнений и сохранение качества жизни. Методы лечения включают глюкокортикостероиды (ГКС), антиметаболиты (иммуносупрессоры группы тиопуринов азатиоприн, 6-меркаптопурин, а также метотрексат), ингибиторы кальциневрина и генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) состоящую из ингибиторов ФНО-а и интерлейкинов 12/23, антиинтегридины, а также препаратов малых молекул, ингибиторов янус-киназ. Комбинация нескольких иммуносупрессивных препаратов усиливает риск тяжелых оппортунистических инфекций, особенно если комбинация включает в себя кортикостероиды [36, 37, 38, 39, 40, 41, 54]. ИСТ приводит к снижению эффективности вакцинации, особенно живыми вакцинами (например, против кори, паротита, краснухи) и некоторыми инактивированными вакцинами (например, против гепатита В). Оценка статуса иммунизации пациента и вакцинопрофилактика во время наблюдения имеет важное значение, поскольку многие инфекции можно

предотвратить вакцинация. Вакцинация детей в соответствии с национальным календарём до установления диагноза хронических заболеваний, таких как ВЗК, имеет принципиальное значение, поскольку позволяет сформировать полноценный иммунитет и снизить риск развития тяжёлых инфекций в будущем, особенно при необходимости последующего назначения иммуносупрессивной терапии [36, 37, 38, 39, 40, 41, 55].

Хроническое воспаление и иммуносупрессивная терапия, широко применяемая при ВЗК, оказывают значительное влияние на иммунный ответ ребёнка, в том числе на эффективность и безопасность вакцинации [56, 57, 58]. Иммуносупрессивные препараты, такие как терапия препаратами тиопурина (азатиоприн, меркаптопурин), биологические препараты (анти-TNF α – инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) и кортикостероиды, могут снижать как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. Исследования показывают, что дети с ВЗК, особенно получающие иммуносупрессивную терапию, могут иметь ослабленный ответ на вакцины. Детям, получающим ИСТ, не рекомендовано введение живых вакцин (BCG, оральной полиомиелитной вакцины, MMR, вакцины против ветряной оспы). Это требует индивидуального подхода к вакцинации, учета иммунного статуса пациента и временных интервалов между введением вакцин и иммуносупрессивной терапией [38, 39, 40, 59].

В исследованиях у пациентов с ВЗК, получавших инфликсимаб и иммуномодулирующую терапию, наблюдалось нарушение ответа на однократную дозу трехвалентной инактивированной гриппозной вакцины [60, 61]. Согласно некоторым исследованиям, у пациентов с ВЗК наблюдалась более низкая выработка антител после вакцинации против гепатита В, чем у населения в целом [4]. Профилактика инфекционных заболеваний среди этой группы населения является проблемой общественного здравоохранения, и вакцинация может быть эффективным инструментом [62].

1.3. Организация вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний: федеральный и региональный календари вакцинации

В России национальный календарь профилактических прививок (НКПП) включает обязательную вакцинацию против 12 инфекций, а также дополнительные прививки по эпидемическим показаниям («Приказ Минздрава РФ №1122н от 06.12.2021»). Целевые показатели уровня охвата иммунизацией оцениваются исходя из нормативно-правовых актов Российской Федерации и данными ВОЗ [63]. Распоряжение Правительства РФ от 18.09.2020 N 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года», Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [64, 65, 66, 67].

Наряду с Единым национальным календарём профилактических прививок, утверждённым Министерством здравоохранения Российской Федерации, существуют региональные календари профилактических прививок (РКПП). РКПП играют важную роль в повышении защиты детского населения от инфекционных заболеваний, особенно в мегаполисах с высокой плотностью населения и миграционной активностью. В отличие от НКПП, который определяет минимально необходимый перечень обязательных вакцин для всей страны, региональные календари позволяют учитывать эпидемиологические особенности конкретного региона и включать дополнительные вакцины [68].

В Московский календарь прививок дополнительно включены вакцинации против пневмококковой инфекции, ротавирусной инфекции, ветряной оспы, гепатита А и вируса папилломы человека (ВПЧ). Это позволяет обеспечить более широкий охват вакцинацией и снизить риск вспышек управляемых инфекций среди детей, в том числе среди пациентов с хроническими заболеваниями, такими как ВЗК. Включение дополнительных вакцин в региональный календарь профилактических прививок (РКПП) способствует формированию коллективного

иммунитета, снижению заболеваемости и смертности от инфекций, а также уменьшает нагрузку на систему здравоохранения.

В России, несмотря на относительно высокий уровень охвата вакцинацией, сохраняются проблемы с заболеваемостью коклюшем, пневмококковой инфекцией, корью и другими инфекциями [69, 70, 71, 72]. Иммунизация является одним из самых успешных и экономически эффективных мероприятий в области общественного здравоохранения, однако глобальный охват остаётся неравномерным. Национальный календарь профилактических прививок должен регулярно адаптироваться с учётом новых научных данных, эпидемиологической ситуации и появления новых вакцин [73, 74, 75, 76].

Догоняющая вакцинация проводится детям, которые по каким-либо причинам не были своевременно привиты по НКПП. Особенно это актуально для детей с хроническими заболеваниями, мигрантов, а также в условиях вспышек инфекционных заболеваний. Разработаны специальные схемы догоняющей вакцинации, позволяющие быстро сформировать иммунитет у непривитых детей, для предотвращения массового распространения заболеваний и формирования коллективного иммунитета [75, 76, 77, 78]. До 14,9% детей получают первую вакцину от коклюша с задержкой, в своей работе авторы подчеркивают необходимость проведения догоняющей вакцинации, а также рекомендуют руководствоваться современными методическими документами и инструкциями к вакцинам при оформлении медицинских отводов [77].

В последние годы отмечается снижение охвата вакцинацией среди детей, что связано с ростом числа отказов от прививок, нарушением графика вакцинации и снижением доверия к иммунизации [78, 79, 80, 81, 82, 83]. По данным российских и международных исследований, основными причинами нарушения графика вакцинации являются опасения родителей по поводу безопасности вакцин, недостаточная информированность, а также организационные проблемы в системе здравоохранения [75, 76].

По данным ВОЗ, UNICEF и GAVI (глобальный альянс по вакцинам и иммунизации), несмотря на значительный прогресс в снижении заболеваемости

управляемыми инфекциями, в последние годы отмечается рост числа вспышек кори, коклюша, пневмококковой инфекции и других заболеваний, особенно в странах с недостаточным охватом вакцинацией [82, 84, 85].

Уровень охвата вакцинацией среди детей с хроническими заболеваниями, включая ВЗК, часто ниже, чем в общей популяции, что связано с опасениями врачей и родителей относительно безопасности и эффективности вакцин у данной группы пациентов [77, 80, 84]. Инфекционные заболевания, предотвращаемые вакцинами, по-прежнему входят в число ведущих причин смерти детей младше 5 лет во всём мире [82].

Основными причинами нарушения графика вакцинации у детей раннего возраста являются медицинские отводы, сомнения родителей в безопасности вакцин, а также недостаточная информированность о необходимости своевременной иммунизации [76, 77, 79, 81]. Национальные календари вакцинации разрабатываются с учетом эпидемиологической ситуации, рекомендаций ВОЗ и особенностей страны. В большинстве стран в календарь включены вакцинация против гепатита В, дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, кори, паротита, краснухи, пневмококковой и гемофильной инфекции, а также ротавирусной инфекции [63, 74, 75].

Недоверие к вакцинации является важной проблемой вакцинопрофилактики. Социальные сети являются важным источником распространения недостоверной информации о прививках. Целевой аудиторией антивакцинальной пропаганды в социальных сетях, на интернет-форумах, блогах являются родители. Улучшение системы иммунопрофилактики должно проводиться за счет изменения нормативной правовой базы с целью эффективной реализации мероприятий по повышению приверженности населения вакцинопрофилактике на всех уровнях системы здравоохранения страны [81, 83]. Повышение информированности родителей и привлечение, в первую очередь, врачей первичного звена, а также гастроэнтерологов к вопросам иммунопрофилактики, остается единственным эффективным инструментом преодоления вакцинационных барьеров.

1.4. Проблемы вакцинопрофилактики у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

1.4.1. Безопасность вакцинации инактивированными и живыми аттенуированными вакцинами

Большинство исследований подтверждают, что инактивированные вакцины безопасны для детей с ВЗК, включая тех, кто получает иммуносупрессивную терапию. Живые вакцины (например, против кори, паротита, краснухи, ветряной оспы) могут быть использованы у пациентов с ВЗК только при отсутствии тяжелой иммуносупрессии [2, 3, 63]. Иммунный ответ на вакцинацию может быть снижен, особенно на фоне биологической или комбинированной иммуносупрессивной терапии [4, 60, 61]. Тем не менее, большинство пациентов формируют защитный уровень антител, особенно при вакцинации до начала иммуносупрессии [44, 62].

Основные вопросы безопасности вакцинации у пациентов с ВЗК, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии, связаны с применением живых аттенуированных вакцин. Их введение несет потенциальный риск развития диссеминированной инфекции у иммунокомпрометированных лиц. Европейские (ЕССО) и канадские (САГ) клинические рекомендации единодушно подчеркивают, что живые вакцины (против кори, паротита, краснухи (КПК), ветряной оспы и др.) противопоказаны пациентам, получающим высокодозную иммуносупрессию (например, анти-ФНО терапию в комбинации с тиопуринами, высокие дозы кортикостероидов) [7, 8, 84]. Вакцинацию живыми вакцинами рекомендуется проводить до начала иммуносупрессивной терапии, в идеале – согласно национальному календарю прививок. Живые вакцины, как правило, противопоказаны при выраженной иммуносупрессии, однако могут быть рассмотрены в отдельных случаях при низкой степени иммуносупрессии или временной отмене терапии. Важно проводить мониторинг поствакцинального иммунитета и, при необходимости, ревакцинацию для поддержания защитного уровня антител [16, 84, 86].

Иммуногенность вакцин у пациентов с ВЗК часто снижена. Это связано как с самим заболеванием (состояние хронического иммунного воспаления), так и с иммуносупрессивной терапией. Исследования показывают, что у пациентов, получающих анти-ФНО терапию (например, адалимумаб), и особенно комбинированную терапию, иммунный ответ на вакцинацию может быть ослаблен [63, 87]. Это подтверждается данными о том, что активность болезни и сопутствующая иммуносупрессия влияют на риск инфекций и, по всей видимости, на эффективность формирования поствакцинального иммунитета [9, 88]. Однако, несмотря на возможное снижение иммуногенности, вакцинация остается критически важной, так как даже частичная защита лучше, чем ее полное отсутствие.

Родители детей с ВЗК часто откладывают или отказываются от вакцинации. Их переживания связаны с обострением основного заболевания или эффективностью вакцинация будет на фоне иммуносупрессии [11, 12, 14].

Вакцинация детей до начала иммуносупрессивной терапии представляет собой так называемое «окно возможностей». Именно в этот период возможно формирование полноценного иммунного ответа на большинство вакцин, включая живые, что позволяет обеспечить максимальную защиту от управляемых инфекций. Проведение полного курса вакцинации до назначения глюкокортикостероидов, иммуномодуляторов или биологических препаратов существенно снижает риск развития тяжёлых инфекционных осложнений в дальнейшем. Учитывая необходимые сроки формирования иммунного ответа, существуют возможные риски тяжелого течения воспалительного заболевания и снижения качества жизни. Вакцинацию неживыми вакцинами следует проводить за 2–4 недели до начала ИСТ, живыми вакцинами – не менее чем за 4 недели до начала ИСТ [63]. На фоне активного воспаления и ГКС иммунный ответ на вакцины снижается. При этом накапливается риск пробелов в защите, особенно в сезон гриппа и на фоне вспышек управляемых инфекций. Инактивированные вакцины не следует откладывать, а живые – по возможности вводить до ИСТ без чрезмерной паузы, взвешивая риски [7, 8, 16, 84]. У детей с воспалительными

заболеваниями кишечника длительная клиническая активность связана с риском задержки роста, полового развития, нутритивными дефицитами, анемией и возможным снижением минеральной плотности костей [43, 44].

В случае, если вакцинация не была проведена до начала иммуносупрессивной терапии, возможна реализация индивидуальных схем иммунизации с использованием инактивированных вакцин, которые считаются безопасными и эффективными даже на фоне иммуносупрессии [7, 8].

Охват вакцинацией среди пациентов с ВЗК значительно ниже, чем в общей популяции. Осведомленность о рисках инфекций и пользе вакцинации среди пациентов и их семей остается недостаточной, что указывает на необходимость образовательных программ [11, 12, 13].

В работе Martinelli M. et al. (2020). *Inflammatory Bowel Diseases*. ESPGHAN – уровень вакцинации на момент постановки диагноза был неудовлетворительным для кори, эпидемического паротита и краснухи (89,3%), *Haemophilus influenzae* (81,9%), менингококка С (23,5%), ветряной оспы (18,4%), пневмококка (18,6%), папилломавируса (5,9%) и ротавируса (1,9%). Полная иммунизация зарегистрирована у 38 из 430 (8,8%) детей, но специфические вакцины были рекомендованы 79 из 430 пациентов (18,6%), без различий между двумя группами [15].

Своевременная иммунизация играет ключевую роль в профилактике тяжёлых инфекционных осложнений при системных заболеваниях, таких как ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет 1 типа и других хронических патологий [89, 90, 91]. The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) / Pediatric Rheumatology European Society (PRES) от 2021 г. [63] подтверждает, что большинство вакцин безопасны и эффективны даже на фоне иммуносупрессивной терапии, а вакцинация до начала такой терапии позволяет сформировать полноценный иммунный ответ. Важно обратить внимание на работы наших соотечественников в области изучения вакцинации у детей с ЮИА, проведенные на базе кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации [63]. Исследования, проведенные среди детей, показывают, что вакцинация не увеличивает частоту обострений основного заболевания и не ухудшает его течение [89, 90, 92, 93].

1.4.2. Особенности ответа на вакцинацию при иммуносупрессии

Современные исследования подтверждают, что инактивированные вакцины остаются безопасными и целесообразными на фоне иммуносупрессивной терапии, хотя иммунный ответ на них может быть снижен. Живые вакцины требуют строгого соблюдения сроков и, как правило, вводятся до начала иммуносупрессии с адекватным интервалом безопасности (обычно ≥ 4 недель) [7, 8, 16, 84]. При этом охват профилактическими прививками в педиатрической популяции с ВЗК нередко ниже рекомендуемого, что диктует необходимость системного анализа вакцинального статуса и догоняющей иммунизации [10, 11, 12, 13, 15].

У детей с ВЗК на фоне иммуносупрессивной терапии отмечается снижение иммунного ответа на вакцинацию за счет уменьшения выработки специфических антител и снижения клеточного иммунитета [5, 6, 7, 14, 94]. Большинство инактивированных вакцин остаются безопасными и способны формировать защитный уровень иммунитета, особенно если вакцинация проводится до начала иммуносупрессии [7, 10, 16]. В ряде исследований отмечается, что уровень охвата вакцинацией среди детей с ВЗК ниже, чем в общей популяции, что связано с опасениями по поводу безопасности и эффективности прививок на фоне иммуносупрессии [12, 13, 15].

Инактивированные вакцины у детей на ИСТ, как правило, безопасны и иммуногенны, но ответ часто ослаблен (ниже сероконверсия/титры, быстрее угасают), особенно при анти TNF, системных ГКС и комбинированной

иммуносупрессии; клиническая польза прививок при этом сохраняется, их не следует откладывать без веской причины [7, 8, 16].

Живые вакцины (MMR, Varicella и др.) противопоказаны при умеренной/тяжёлой иммуносупрессии; их вводят до старта терапии с интервалом ≥ 4 недель. После отмены иммуносупрессии живые вакцины допускаются, как правило, не ранее чем через 3 месяца (уточняется для конкретных препаратов) У детей ответ в среднем лучше, чем у взрослых, но иммуносупрессия нивелирует это преимущество; оптимально завершать календарь до начала терапии и вакцинировать на фоне ремиссии, когда это возможно [7, 8, 14, 15, 16, 84].

1.5. Опыт вакцинации детей с воспалительными заболеваниями кишечника

1.5.1. Вакцинация против гепатита А и В

Вакцинация против гепатита А и В рекомендована всем детям с ВЗК, особенно перед началом иммуносупрессивной терапии поскольку эти пациенты имеют повышенный риск тяжёлого течения вирусных гепатитов и осложнений на фоне иммуносупрессии. У детей с ВЗК, получающих биологическую терапию, отмечается сниженный иммунный ответ на вакцину по сравнению со здоровыми сверстниками. Это требует контроля титров антител и, при необходимости, проведения дополнительных доз для достижения защитного титра [7, 8, 16, 95].

Вакцинация против гепатита А также рекомендована детям с ВЗК, особенно в регионах с высокой распространённостью инфекции или при наличии факторов риска. Иммуногенность вакцины против гепатита А у пациентов с ВЗК в целом сохраняется, однако у части пациентов на иммуносупрессивной терапии отмечается более низкий уровень серопротекции, что также требует индивидуального подхода и возможной ревакцинации [7, 16, 96, 97]. Вакцины против гепатита А и гепатита В являются инактивированными, что делает их безопасными для большинства пациентов, включая детей с ВЗК, даже на фоне иммуносупрессии.

1.5.2. Вакцинация против пневмококка и менингококка

Дети с ВЗК имеют повышенный риск инвазивных бактериальных инфекций, включая пневмококковую и менингококковую, особенно на фоне иммуносупрессии [5, 7, 8, 94, 98]. Вакцинация против пневмококка (PCV13 и PPSV23) и менингококка рекомендована всем пациентам с ВЗК, независимо от возраста и статуса терапии. Результаты показали, что уровень антител в ответ на введение пневмококковой вакцины у детей с ВЗК сопоставим с таковым у здоровых сверстников, однако у пациентов, получающих биологическую или комбинированную иммуносупрессивную терапию, отмечается тенденция к более быстрому снижению титров антител [63, 99, 100]. Безопасность вакцинации против пневмококка и менингококка у детей с ВЗК подтверждена: не отмечено увеличения частоты обострений основного заболевания или серьёзных побочных эффектов по сравнению с контрольной группой. В большинстве исследований не выявлено статистически значимых различий в иммуногенности вакцин между детьми с ВЗК, получающими иммуносупрессивную терапию, и теми, кто её не получает, однако рекомендуется мониторинг поствакцинального иммунитета и, при необходимости, проведение дополнительных доз вакцины [7, 15, 16].

Вакцины против пневмококка и менингококка являются инактивированными (не содержат живых возбудителей), что делает их безопасными для большинства детей, включая пациентов с ВЗК, даже на фоне иммуносупрессии. Вызываемые этими возбудителями инфекции (пневмококковая пневмония, менингит, сепсис) относятся к опасным инфекциям с высоким риском осложнений и летальности, особенно у иммунокомпрометированных пациентов. Необходимо проводить вакцинацию всем детям с хроническими заболеваниями, включая ВЗК, особенно на фоне иммуносупрессии. Иммуногенность может быть снижена у пациентов, получающих биологические препараты, иммуномодуляторы или высокие дозы ГКС. При длительной или высокой иммуносупрессии возможно снижение иммуногенности, но вакцинация всё равно проводится, так как частичная защита лучше, чем её отсутствие [96, 97, 98, 101, 102, 103].

1.5.3. Вакцинация против полиомиелита

Вакцинация против полиомиелита у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) рассматривается как важная мера профилактики тяжёлых нейроинфекций, особенно в условиях иммуносупрессивной терапии [63]. Согласно международным рекомендациям, для пациентов с ВЗК предпочтение отдается инактивированной полиомиелитной вакцине (ИПВ), поскольку живая оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ) противопоказана при иммуносупрессии из-за риска вакцино-ассоциированных осложнений [7, 8, 16]. Вакцинация против полиомиелита (особенно живой формы) часто не проводится или проводится с нарушениями у детей с ВЗК [12, 14].

Оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ, живая) – применяется ограниченно, в основном для контроля циркуляции вируса в популяции не вводится детям с иммунодефицитом. Вакцинация против полиомиелита инактивированной вакциной у детей с ВЗК признана эффективной и безопасной, своевременная вакцинация позволяет снизить риск тяжёлых инфекций, особенно у пациентов на иммуносупрессивной терапии [94, 97, 98, 101, 102, 103].

В исследованиях показано, что иммунный ответ на ИПВ у детей с ВЗК сопоставим с таковым у здоровых детей, даже при проведении вакцинации на фоне иммуносупрессии [104]. Уровень серопротекции после вакцинации ИПВ не отличается между пациентами с ВЗК и контрольной группой, однако у детей, получающих биологическую терапию, может наблюдаться более быстрое снижение титров антител, что требует регулярного мониторинга иммунного статуса. Отмечен низкий охват вакцинацией против полиомиелита у детей с ВЗК, особенно на фоне иммуносупрессии [7, 15].

1.5.4. Вакцинация против кори, краснухи и паротита

Вакцинация против кори, краснухи и паротита (КПК) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) является важной мерой

профилактики тяжёлых вирусных инфекций, особенно в условиях снижения коллективного иммунитета и роста числа вспышек.

Исследования показывают, что иммунный ответ на КПК-вакцину у детей с ВЗК без иммуносупрессии сопоставим с таковым у здоровых детей [15]. У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, отмечается тенденция к снижению титров антител и более быстрому их снижению со временем, что требует мониторинга поствакцинального иммунитета и, при необходимости, проведения дополнительных доз после снижения уровня иммуносупрессии. Безопасность ревакцинации КПК у детей с ВЗК подтверждена при условии отсутствия тяжёлой иммуносупрессии: не отмечено увеличения частоты обострений основного заболевания или серьёзных побочных эффектов по сравнению с контрольной группой [99, 105].

Вакцина против КПК является живой аттенуированной вакциной. Разрешена пациентам с ВЗК только при отсутствии выраженной иммуносупрессии, поскольку на фоне биологической или комбинированной терапии существует риск развития вакцино-ассоциированных осложнений [96, 97, 98, 99, 102, 103].

Дети с ВЗК, не получающие иммуносупрессию, могут быть вакцинированы по возрасту в соответствии с национальным календарём прививок. Дети с ВЗК, находящиеся на иммуносупрессии (особенно на биологических препаратах, 6-МП, метотрексате, ГКС ≥ 20 мг/сут), не должны получать живую вакцину КПК из-за риска развития ослабленной, но клинически значимой инфекции. Вакцинация против кори, краснухи и паротита у детей с ВЗК часто откладывается или проводится с нарушениями [7, 12, 14].

1.5.5. Вакцинация против коклюша, столбняка и дифтерии

Инактивированные вакцины против коклюша, столбняка и дифтерии безопасны и эффективны у детей с ВЗК, включая пациентов на иммуносупрессии [7, 68]. В России используются следующие комбинированные вакцины: АКДС (адсорбированная комбинированная вакцина против дифтерии, коклюша и

столбняка) – для детей раннего возраста (первые 3–4 дозы), АДС (без коклюшного компонента) или АДС-М (со сниженной концентрацией антигенов) – для последующих ревакцинаций. В Москве чаще используются комбинированные бесклеточные вакцины, которые дают гораздо меньше поствакцинальных реакций. АКДС за счет цельноклеточного компонента коклюша – реактогенна, поэтому ее применение в настоящий момент снижено. Также возможна ревакцинация вакциной Адасель, включающая в себя коклюшный компонент. Для иммунизации применяют комплексные вакцины преимущественно с бесклеточным коклюшным компонентом и инактивированной полиовакциной. В 6 и 14 лет ревакцинация по НКПП проводится без коклюшного компонента, но по РКПП без него проводится только ревакцинация в 14 лет. Для вакцинации детей до 6 лет применяются вакцины со стандартным (детским) содержанием действующего вещества (АаКДС), в возрасте от 6 лет со сниженным (взрослым) содержанием коклюшного и дифтерийного компонентов – АакдС или АДС-М (вакцина от дифтерии и столбняка без коклюшного компонента) [63, 68, 69, 104].

Инактивированные компоненты дифтерии и столбняка сохраняются на протяжении всего курса вакцинации. Ревакцинация проводится по стандартным схемам, при этом иммунный ответ обычно сохраняется. Вакцинация против коклюша, столбняка и дифтерии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) является стандартной и необходимой мерой профилактики тяжёлых бактериальных инфекций, особенно у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Согласно международным рекомендациям, инактивированные вакцины (АКДС, АДС, АДС-М) могут и должны применяться у всех пациентов с ВЗК, независимо от статуса иммуносупрессии, поскольку они не содержат живых компонентов и не вызывают риска вакцино-ассоциированных осложнений [7, 16].

В исследованиях, включавших детей с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, было показано, что иммуногенность вакцин против коклюша, столбняка и дифтерии у пациентов с ВЗК сопоставима с таковой у здоровых детей. При использовании длительной иммуносупрессивной терапии, возможно более

быстрое снижение уровня антител, что требует регулярного мониторинга и своевременной ревакцинации [63, 96, 97, 98, 99, 102, 103].

1.5.6. Вакцинация против сезонного гриппа, гемофильной и ротавирусной инфекции, вируса ветряной оспы, вируса папилломы человека

Инактивированная вакцина против гриппа безопасна и эффективна даже на фоне иммуносупрессии, снижая риск тяжелых осложнений. Ежегодная вакцинация инактивированной вакциной (ИВ) показана всем детям и подросткам с ВЗК, включая находящихся на биологической и/или иммуносупрессивной терапии. Использование интраназальной живой вакцины (LAIВ) противопоказано при умеренной/тяжёлой иммуносупрессии. Несмотря на то, что на фоне анти TNF, тиопуринов и системных глюкокортикостероидов иммуногенность ИВ может быть уменьшена, клиническая польза вакцинации сохраняется, отменять или откладывать базисную терапию ради прививки не рекомендуется [8, 9]. Оптимально проводить вакцинацию до начала сезона гриппа и по возможности в фазе ремиссии; дополнительной мерой снижения риска является вакцинопрофилактика [7, 8, 16, 84].

Конъюгированные Hib вакцины от гемофильной инфекции типа b являются инактивированными и безопасными при иммуносупрессии. Детям с ВЗК следует получать вакцинацию в соответствии с национальным календарём; при неполном курсе показана догоняющая схема. Иммунный ответ у иммуносупрессированных, как правило, достаточен для защиты, однако предпочтительно планировать вакцинацию в ремиссии [7]. Пероральные ротавирусные вакцины являются живыми и применяются только у грудных детей в строго ограниченные возрастные окна (начало серии в раннем младенчестве с завершением к верхнему возрастному пределу по национальному календарю). При умеренной/тяжёлой иммуносупрессии вакцинация противопоказана; оптимальная тактика – завершить курс до начала иммуносупрессивной терапии. В семьях, где есть младенцы, получающие ротавирусную вакцину, допустима вакцинация здоровых братьев/сестёр; с учётом

возможного кратковременного выделения вакцинного вируса рекомендуется усиленная гигиена ухода за ребёнком после вакцинации [96, 97, 98, 99, 102, 103].

Вакцина против ветряной оспы (живая аттенуированная) показана всем серонегативным детям и подросткам с ВЗК до начала иммуносупрессии (две дозы с интервалом не менее 4 недель). На фоне иммуносупрессивной терапии вакцинация от ветряной оспы противопоказана. Согласно рекомендациям Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP) и инструкциям производителей вакцин, применение салицилатов ассоциировано с риском развития синдрома Рея при инфицировании вирусом ветряной оспы. Пациенты, которые принимают любые препараты на основе 5-АСК не должны получать вакцину от ветряной оспы в связи с гипотетическим риском развития синдрома Рея. Вакцинация живой вакциной против ветряной оспы требует временной отмены препарата. Рекомендуемый протокол предполагает прекращение приема за 3 дня до вакцинации (для элиминации метаболитов) и возобновление не ранее чем через 6 недель после нее, во избежание взаимодействия вакцинного штамма вируса с салицилатами [63, 104, 106]. При неясном анамнезе разумно определить IgG к вирусу Varicella-Zoster (VZV). В случае экспозиции у невакцинированных/серонегативных пациентов на иммуносупрессии показана постконтактная профилактика специфическим иммуноглобулином против VZV и/или противовирусной терапией в соответствии с локальными протоколами. Вакцинация домашних контактов снижает риск заноса инфекции; при развитии у них поствакцинозной сыпи временно ограничивают тесные контакты с иммуносупрессированным ребёнком [7, 8, 84].

По величине экономического ущерба ветряная оспа в России занимает 2–3 место в рейтинге экономической значимости на протяжении одиннадцати лет (2007-2017 гг.). Внедрение вакцинопрофилактики ветряной оспы в других странах позволяет значительно снизить заболеваемость, а также сократить экономический ущерб [107]. Заболеваемость ветряной оспой в 2017 г. по регионам Российской Федерации, где вакцинация включена в региональный календарь прививок, ниже на 75%, чем в среднем по стране. Существенное влияние на эпидемический процесс

и значительное снижение заболеваемости ветряной оспой в области возможно при создании достаточного уровня коллективного иммунитета (не менее 90%) в когорте детей в возрасте от 3-х до 6 лет [108, 109, 110].

Рекомбинантные HPV вакцины от вируса папилломы человека являются инактивированными и безопасными при иммуносупрессии. Всем подросткам с ВЗК рекомендована вакцинация по возрастному календарю; с учётом возможного снижения иммуногенности на фоне иммуносупрессии предпочтительно использовать полную трёхдозовую схему вне зависимости от возраста начала курса. Имеющиеся данные указывают на удовлетворительную иммуногенность и клиническую пользу у пациентов с ВЗК, особенно при завершении серии до эскалации иммуносупрессивной терапии [7]. В совокупности эти положения поддерживают стратегию раннего планирования иммунизации у детей с ВЗК: максимальное завершение календаря (особенно для живых вакцин) до начала иммуносупрессии; проведение всех необходимых инактивированных вакцин на фоне терапии с учётом возможного снижения иммуногенности; активная вакцинация окружения и готовность к постэкспозиционным мероприятиям при контактах с VZV. Учитывая устойчивые пробелы охвата вакцинацией в этой группе, целесообразны системные меры повышения приверженности – от внедрения чек листов предтерапевтической иммунизации до образовательных интервенций для семей и медицинских работников [7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 84].

Таким образом вакцинация детей с ВЗК до начала иммуносупрессивной терапии является оптимальным периодом для формирования полноценного иммунного ответа и защиты от управляемых инфекций. При невозможности проведения вакцинации до терапии используются индивидуальные схемы с инактивированными вакцинами. Несмотря на существующие рекомендации, охват вакцинацией среди детей с ВЗК остаётся недостаточным из-за недостаточной информированности врачей и родителей, а также организационных трудностей. Это приводит к формированию группы уязвимых пациентов к управляемым инфекциям и подчёркивает необходимость совершенствования подходов к

иммунизации и разработке индивидуальных схем вакцинации, направленных на повышение уровня вакцинопрофилактики для данной категории детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных

Исследование проведено в период с 2024 по 2026 год на базе кафедры пропедевтики детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) под руководством заведующей кафедрой, д.м.н., профессора С.И. Эрдес.

Клинический сбор материала исследования осуществлялся на медицинских базах: Сеченовский центр материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) гастроэнтерологическое отделение (заведующий отделением – к.м.н. Е. В. Борисова), Морозовская детская больница ДЗМ г. Москвы гастроэнтерологическое отделение (и.о. заведующего отделением – к.м.н. А. В. Никитин), детские городские поликлиники Восточного и Северо-Восточного административного округа города Москвы ГБУЗ ДГП № 120 ДЗМ (главный врач Иванова Ирина Владимировна), ГБУЗ ДГП № 122 ДЗМ (главный врач Радченко Александр Сергеевич) и ГБУЗ ДГП № 125 ДЗМ (главный врач Васильева Татьяна Юрьевна).

Исследование одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 24-24 от 15 декабря 2025г.

Проведено наблюдательное неинтервенционное аналитическое когортное исследование.

Критерии включения:

Группа наблюдения:

1. Дети с воспалительными заболеваниями кишечника от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней, проживающие в г. Москве, диагноз БК или ЯК установлен согласно клиническим рекомендациями и подтвержден данными первичной документации (наличие медицинских документов с данными о клинических,

лабораторных, эндоскопических и морфологических характеристиках пациентов) [43, 44];

2. Наличие сведений о вакцинации детей с ВЗК по данным медицинской документации (форма 063/у);

3. Наличие письменного информированного согласия пациента старше 14 лет и/или его родителей на участие в исследовании.

Группа контроля:

1. Дети от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней включительно, которые по результатам периодического медицинского осмотра имели 1 или 2 группу здоровья, проживали в г. Москве;

2. Наличие сведений о вакцинации по данным медицинской документации (форма 063/у);

3. Наличие письменного информированного согласия пациента и/или его родителей на участие в исследовании.

Критерии невключения:

Для детей из основной группы (с диагнозом ВЗК):

1. Диагноз ВЗК, не соответствующий критериям из клинических рекомендаций или сомнительный в отношении ВЗК;

2. Диагноз недифференцированного колита;

3. Отсутствие сведений о вакцинации детей с ВЗК по данным медицинской документации (форма 063/у);

4. Отсутствие письменного информированного согласия пациента и/или его родителей на участие в исследовании.

Для детей из группы контроля:

1. Отсутствие сведений о вакцинации детей с ВЗК по данным медицинской документации (форма 063/у);

2. Наличие хронических заболеваний;

3. Отсутствие письменного информированного согласия пациента и/или его родителей на участие в исследовании.

2.2. Методы исследования



Рисунок 1 – Дизайн исследования (авторский рисунок)

Объект исследования: 249 детей с ВЗК и 250 здоровых детей контрольной группы (от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней включительно, Рисунок 1).

Расчет репрезентативной выборки: распространённость ВЗК у детей в России: 5-10 на 100 000 населения, уровень доверия 95%, допустимая погрешность 5% ($n = (1,96^2 * 0,05 * 0,95) / 0,05^2 \Rightarrow n = 384,16$). По данным Росстата на 2024г в г. Москве проживает 2 263 300 детей. Учитывая эти данные, генеральная совокупность составляет 226 детей. Необходимый минимальный размер репрезентативной выборки – 143 (<https://questionstar.ru/statiy/calculator-razmera-viborki>).

Предмет исследования: привитость и охват иммунизацией детей с ВЗК, анализ заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями среди детей с ВЗК. Мнение родителей пациентов с ВЗК и здоровых детей об их отношении к вакцинации. Расчет числа пациентов с ВЗК, подлежащих вакцинопрофилактике, разработка алгоритма вакцинопрофилактики детей с ВЗК.

Методы сбора материалов: детям проводилось исследование, включающее онлайн-анкетирование законных представителей детей, подписавших

информированное добровольное согласие и выкопировка информации из медицинских документов, проводимое исследователем самостоятельно.

В соответствии с первой задачей исследования, был создан регистр больных с ВЗК, проживающих в г. Москве (ведение регистра началось с 2024 года) на платформе Microsoft Excel, в который были включены следующие данные: клиническая характеристика пациентов была дана на основании клинических рекомендаций по ведению пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом а также рекомендаций международных гайдлайнов [36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44]. Клинические данные о пациентах получены из копий выписок из медицинской карты стационарного больного (форма №027/у). В анализ были включены следующие клинические характеристики пациентов с ВЗК: гендерные и возрастные данные, данные о клинико-лабораторной и эндоскопической активности; наличие сведений о внекишечных проявлениях и неблагоприятных фенотипах. Данные о получаемой пациентом терапии, ее длительности и дозировках.

В соответствии со второй задачей исследования, в созданный регистр больных с ВЗК, проживающих в г. Москве с ВЗК на платформе Microsoft Excel, включены сведения о вакцинации по данным медицинской документации (форма 063/у) 249 детей с ВЗК и 250 детей контрольной группы. Охват иммунизацией в обеих группах пациентов определяли по доле лиц, получивших как минимум одну дозу соответствующей вакцины от инфекций, входящих в РКПП. Охват полной вакцинацией оценивали по доле лиц, полностью завершивших график вакцинации согласно РКПП по каждой инфекции соответственно своему календарному возрасту.

Для вакцин от ветряной оспы, менингококковой и ротавирусной инфекции, гепатита А и ВПЧ полноту охвата вакцинации оценивали с учетом их внесения в РКПП города Москвы с 2019 года. Завершенной вакцинацией считали схему, при которой ребенок получил все необходимые вакцины против соответствующей инфекции в полном объеме против соответствующей инфекции в соответствии с РКПП.

В соответствии с третьей задачей исследования, для оценки числа пациентов с ВЗК, подлежащих вакцинации, была проанализирована клиническая активность ВЗК с помощью шкал PCDAI в таблице 1 и PUCAI в таблице 2. Также была проанализирована структура получаемой терапии пациентами с ВЗК, с разделением на базисную и генно-инженерную биологическую терапию [43, 44]. Выделены группы пациентов с ВЗК в Москве, которым может быть рекомендована вакцинопрофилактика. Предпочтительно проводить плановую вакцинацию в период низкой активности и ремиссии заболевания.

В соответствии с четвертой задачей исследования, проведен анализ эффективности вакцинопрофилактики в отношении наличия перенесенных вакциноуправляемых инфекций у детей с ВЗК, завершивших и не завершивших вакцинацию, а также среди пациентов, не имеющих данных об иммунизации. Была произведена оценка числа детей, у которых после перенесенной инфекции произошло обострение по основному заболеванию. Необходимая информация оценивалась из Копий выписок из медицинской карты стационарного больного (форма №027/у), копии историй развития ребенка (форма №112/у), копии медицинских карт пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма №025/у) из ЕМИАС.

В соответствии с пятой задачей исследования, было проведен опрос – анкетирование (Приложение А) об отношении к вакцинации родителей детей с ВЗК и здоровых детей. Для этого была разработана анкета. Данная анкета была разделена на три основных блока:

- Первый блок: «Общие данные». В блок были включены вопросы о возрасте, поле, диагнозе (ЯК или БК). Вопросы об уровне образования родителей (матери и отца), а также основной текущей деятельности ребенка (дошкольник, школьник, студент).

- Второй блок: «Отношение к вакцинопрофилактике родителя». Данный блок содержал в себе вопросы о личном отношении родителей к вакцинации, наличии вакцинации во взрослом возрасте, наличии негативных явлений в связи с вакцинацией, а также их конкретизация при их наличии.

- Третий блок: «Вакцинация детей». В данный раздел были включены вопросы о наличии вакцинации в раннем возрасте, наличии негативных явлений в связи с вакцинацией (с конкретизацией самих явлений) и вакцин, на которые были негативные реакции. Также анкета содержала вопросы о продолжении вакцинации после установления основного диагноза (БК или ЯК), а также вопросы о поиске информации о возможности вакцинопрофилактики родителями после установления диагноза.

В соответствии с шестой задачей исследования, на основании данных собственного материала исследования, а также данных из доступной литературы был разработан алгоритм вакцинопрофилактики детей с ВЗК. Также была разработана Программа для ЭВМ и Методическое пособие по вакцинации детей с воспалительными заболеваниями кишечника в городе Москве.

2.3. Статистическая обработка данных

Анализ и систематизация первичных данных осуществлялись в программе Microsoft Excel 2024; расчеты статистических показателей проводились в приложении jamovi 2.7.5 (Открытый программный код jamovi, Австралия) и RStudio версия 4.5.1 (R foundation for statistical computing, Австрия). Нормальность распределения количественных переменных проверяли при помощи критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде медиан с интерквартильным размахом (IQR) при распределении, отличном от нормального; качественные – в виде абсолютных значений и долей (в процентах). Учитывая ненормальное распределение для большинства показателей, для количественных данных оценка статистической значимости различий между группами проводилась с использованием критерия Манна – Уитни (U-тест Манна – Уитни); для качественных – применялся метод χ^2 -Пирсона, с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ). В случаях, когда ожидаемые частоты были низкими, применялся точный критерий Фишера. При нулевых значениях частот расчет ОШ и 95% ДИ производился с использованием поправки

Холдейна –Энскомба. Для основных категориальных данных был проведен множественный анализ соответствий (МАС). Значимость факторов продолжения вакцинации оценивали с помощью логистической регрессионной модели. Статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ВАКЦИНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА В Г. МОСКВЕ

3.1. Клинико-демографические особенности детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Основную группу исследования составили 249 человек с верифицированным диагнозом воспалительного заболевания кишечника. Структура выборки с учетом возрастных и гендерных характеристик представлена в таблице 3. Пациентов с болезнью Крона было 128 (51,4%) человек; с язвенным колитом – 121 (48,6%) пациент. Из таблицы 3 видно, что гендерных различий между группами пациентов с ЯК и БК выявлено не было (U Манна-Уитни 7445; $p=0,535$). В обеих группах преобладали мальчики: 79 (61,7%) и 70 (58%) человек при БК и ЯК, соответственно. Медиана возраста дебюта составила 11 лет (IQR 8 – 15). Группы не различались по возрасту дебюта заболевания ($p=0,091$). Однако на момент включения в исследование, пациенты с ЯК были младше 16 лет. Ме ЯК составила (IQR 13 – 17), Ме БК – 17 лет (15 – 17) ($p=0,027$).

Таблица 3 – Возрастно-демографические характеристики пациентов с ВЗК

Категория	n	БК, n (%)	ЯК, n (%)	ОШ; ДИ	p-value
Мужской, n (%)	149	79 (61,7)	70 (57,9)	1,17; 0,707 – 1,95	0,534
Женский, n (%)	100	49 (38,3)	51 (42,3)		
Возраст больных (на момент включения в исследование), Ме (IQR), годы	249	17 (15 – 17)	16 (13 – 17)	д/н	0,027*
Возраст больных (на момент постановки диагноза), Ме (IQR), годы	249	12 (9 – 14,3)	10 (7 – 15)	д/н	0,091

Примечания: $p < 0,05$ считается статистически значимым. Значимые результаты отмечены звездочкой (*). ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; Ме (IQR) – медиана (интерквартильный размах), д/н – данных нет

Клинические характеристики пациентов (на момент дебюта ВЗК) представлены в таблице 4. Из таблицы 4 видно, что наиболее распространенными симптомами ЯК и БК были боль в животе (116 (90,6%) против 96 (79,3%) при БК и ЯК соответственно, $p=0,012$) и диарея (90 (70,3%) против 98 (81) при БК и ЯК соответственно, $p=0,146$). Кровь в стуле, а также дефекации в ночное время суток достоверно различались между группами пациентов и преобладали у больных с ЯК: (75 (58,6%) против 98 (81%), при БК и ЯК соответственно $p<0,001$) и (18 (14%) против 39 (32,2%), при БК и ЯК соответственно $p<0,001$).

Чаще всего, дебют ВЗК характеризовался первично-хроническим началом (173, 69,5%). Помимо характера дебюта ВЗК, оценивалась семейная история по наличию ВЗК среди родственников 1-й и 2-й линии. Отягощенность семейного анамнеза была установлена среди 28 (11,3%) пациентов с ВЗК, при этом наличие положительного семейного анамнеза среди пациентов с БК и ЯК была одинаковой: 14 (11%) против 14 (12%) при БК и ЯК соответственно, ОШ 1,00 95% ДИ 0,454 – 2,20.

Таблица 4 - Клинические характеристики пациентов с ВЗК (на момент дебюта)

Клинические характеристики (на момент дебюта ВЗК)	n	БК, n (%)	ЯК, n (%)	ОШ; 95% ДИ	p-value
Боль в животе, n (%)	212	116 (90,6)	96 (79,3)	2,52; 1,20 – 5,27	0,012*
Диарея, n (%)	188	90 (70,3)	98 (81)	1,56; 0,854 – 2,86	0,146
Кровь в стуле, n (%)	173	75 (58,6)	98 (81)	2,78; 1,56 – 4,98	<0,001*
Дефекации в ночное время, n (%)	57	18 (14)	39 (32,2)	2,76; 1,47 – 5,17	<0,001*

Примечания: $p < 0,05$ считается статистически значимым. Значимые результаты отмечены звездочкой (*). БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; Me (IQR) – медиана (интерквартильный размах), д/н – нет данных

Некоторые из пациентов еще до дебюта ВЗК имели аутоиммунные заболевания, спектр которых представлен в таблице 5. Аутоиммунные заболевания были отмечены у 32 (12,9%) пациентов с ВЗК, при этом, два и более аутоиммунного

заболевания у одного пациента были отмечены у двоих (0,8%) человек. Наиболее распространенными аутоиммунными заболеваниями были поражения опорно-двигательного аппарата (ювенильный идиопатический артрит (13; 5,2%)), кожи (псориаз (6; 2,4%) и печени (аутоиммунный гепатит (4; 1,6%)). В дальнейшем данные заболевания расценивались как внекишечные проявления (ВКП) ВЗК, которые дебютировали до появления кишечных проявлений. Для расчета отношения шансов в подгруппах, где отсутствовали события (системная склеродермия и ювенильный анкилозирующий спондилоартрит для БК и ЯК соответственно), применялась поправка Холдейна-Анскомба путем добавления константы 0,5 ко всем ячейкам таблицы сопряженности для корректного вычисления логарифма отношения шансов и его стандартной ошибки.

Таблица 5 – Аутоиммунные заболевания, дебют которых состоялся до верификации диагноза ВЗК

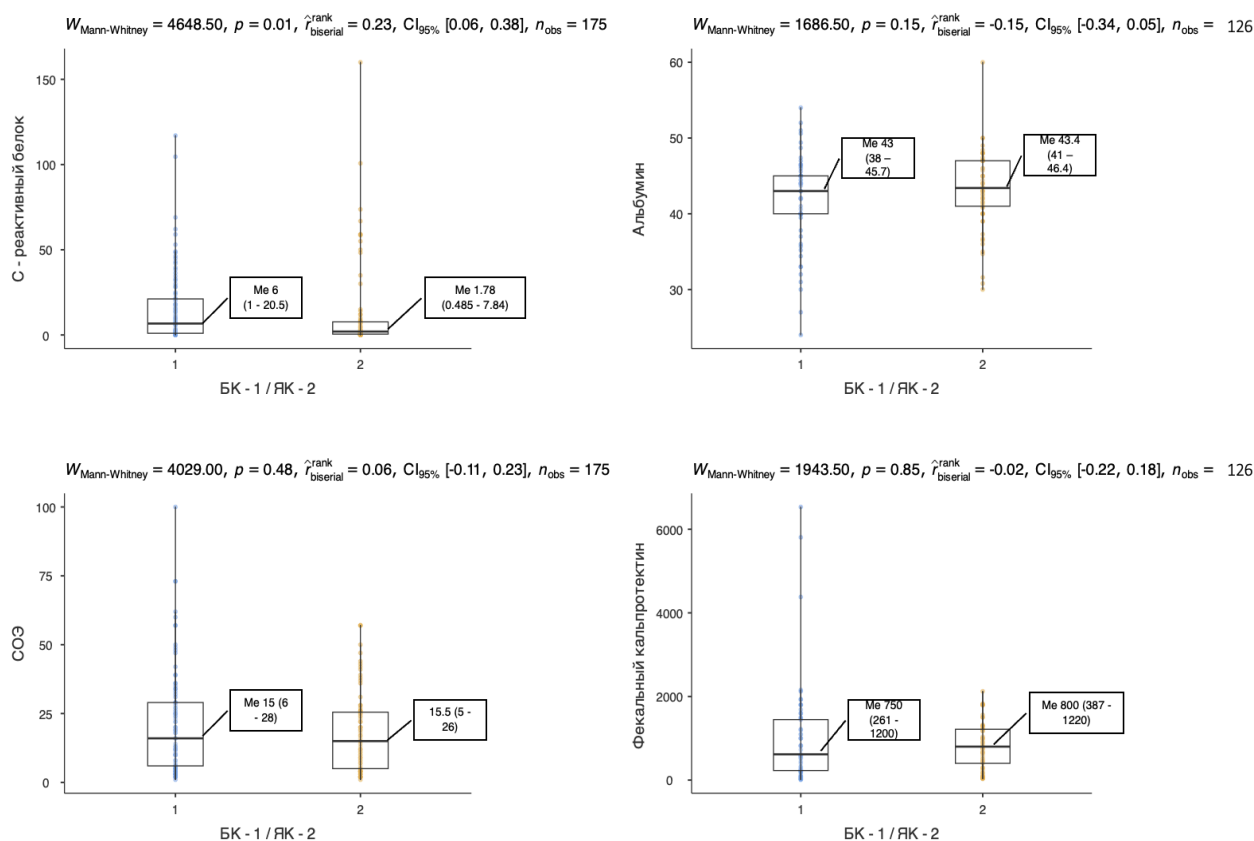
Аутоиммунные заболевания до установления диагноза ВЗК	Число пациентов (n= 32)	БК (n=18)	ЯК (n=14)	ОШ; 95% ДИ	p-value
Ювенильный идиопатический артрит, n (%)	13	7 (5,5)	6 (5)	0,902; 0,294 – 2,76	0,856
Системная склеродермия, n (%)	1	0	1 (0,83)	0,35; 0,014 – 8,67	0,33*
Целиакия, n (%)	5	3 (2,3)	2 (1,65)	0,7; 0,115 – 4,27	0,698
Псориаз, n (%)	6	5 (3,9)	1 (0,83)	0,205; 0,024 – 1,78	0,113
Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, n (%)	1	1 (0,8)	0	0,35; 0,014 – 8,67	0,33*
Аутоиммунный гепатит, n (%)	4	1 (0,8)	3 (2,5)	3,23; 0,331 – 31,5	0,287
Первичный склерозирующий холангит, n (%)	2	1 (0,8)	1 (0,83)	1,06; 0,066 – 17,1	0,968

Примечания: p <0,05 считается статистически значимым. Поправка Холдейна – Анскомба отмечена звездочкой (*). БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Помимо аутоиммунных заболеваний, была оценена частота аллергических заболеваний среди пациентов с ВЗК. В анализ были включены такие проявления, как аллергический риносинусит, атопический дерматит, бронхиальная астма. Было установлено наличие таких заболеваний среди 103 (41,4%) пациентов с ВЗК, при этом частота аллергических заболеваний среди пациентов с ЯК была несколько больше: 58 (48%) против 45 (35,2%) при ЯК и БК соответственно; ОШ 0,652 95% ДИ 0,387 – 1,10, $p=0,108$.

Среди лабораторных маркеров воспаления, были выбраны наиболее чувствительные показатели, повышение которых зависит от степени активности заболевания. Кроме того, данные параметры входят в перечень определения клинической активности по шкалам PUCAI и PCDAI [43, 44]. Перечень данных параметров представлен на рисунке 2. Были исследованы уровни С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену, альбумина крови, а также фекальный кальпротектин (ФКП) у пациентов с БК и ЯК. Гематокрит пересчитывали качественным способом и оценивали его снижение согласно возрастной классификации пациентов [42]. Были установлены достоверные различия по уровню СРБ у пациентов с БК и ЯК: $U_{\text{Манна-Уитни}} 4648,5$; $Me_{\text{СРБ}} 6 \text{ мг/л}$ (IQR 1 – 20,5) против $Me_{\text{СРБ}} 1,78 \text{ мг/л}$ (IQR 0,485 – 7,84) у пациентов с БК и ЯК соответственно, $p=0,01$. По другим лабораторным параметрам достоверных различий между пациентами с ЯК и БК установлено не было (рисунок 2). Снижение уровня гематокрита было отмечено среди 25 (10%) пациентов с ВЗК: 14 (10,9) против 11 (9,09) при БК и ЯК соответственно, ОШ 0,825 95% ДИ 0,358 – 1,90; $p=0,653$.

Клиническая активность пациентов оценивалась с помощью индексов педиатрического индекса активности язвенного колита (PUCAI) и педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI). Для обеих нозологий была установлена умеренная клиническая активность. Медиана клинической активности пациентов с ЯК (определена для 109 пациентов) составила 20 (IQR 15 – 40); Медиана клинической активности пациентов (определена для 112 пациентов) с БК составила 25 (IQR 12,5 – 32,5).



Примечания: БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; Ме (IQR) – медиана (интерквартильный размах)

Рисунок 2 – Лабораторные параметры пациентов с ВЗК (на момент включения в исследование, авторский рисунок)

Среди пациентов с ВЗК у 71 (28,5%) больного было обнаружено хотя бы одно внекишечное проявление (ВКП). Достоверно чаще ВКП регистрировались у пациентов с БК: 46 (36%) против 25 (20,7%) при БК и ЯК соответственно; ОШ 0,438 95% ДИ 0,247 – 0,778, $p=0,004$. Спектр внекишечных проявлений представлен в таблице 6. Самым частым ВКП было поражение опорно-двигательного аппарата в виде артралгий (5,6%) и периферического артрита (11,2%). Кожные и слизистые проявления были представлены афтозным стоматитом (8,4%), нодозной эритемой (0,8%), буллезным импетиго (0,4%). Офтальмологические проявления были единичными и имели только форму увеита (0,08%). Поражение печени имело две формы – первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и аутоиммунный гепатит (АИГ). ПСХ несколько чаще отмечали у пациентов с ЯК (5 (4,1%)), чем у больных БК (2 (1,6%)). Осевое поражение опорно-двигательного аппарата и системная

склеродермия были самыми редкими ВКП: по одному случаю среди пациентов с БК.

Таблица 6 – Внекишечные проявления у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, появившиеся после дебюта кишечных проявлений

Спектр внекишечных проявлений после появления кишечных проявлений	n	БК	ЯК	ОШ; 95% ДИ	p-value
Артралгии, n (%)	14	10 (7,8)	4 (3,3)	0,403; 0,123 – 1,32	0,123
Периферический артрит, n (%)	28	18 (14)	10 (8,3)	0,551; 0,243 – 1,25	0,148
Осевой артрит, n (%)	1	1 (0,8)	0	0,35; 0,014 – 8,67	0,33*
Первичный склерозирующий холангит, n (%)	7	2 (1,6)	5 (4,1)	2,15; 0,387 – 12,0	0,37
Аутоиммунный гепатит, n (%)	3	1 (0,8)	2 (1,65)	2,13; 0,191 – 23,8	0,529
Увеит, n (%)	2	0	2 (1,65)	5,38; 0,256 – 113	0,144
Нодозная эритема, n (%)	2	2 (1,6)	0	0,208; 0,01 – 4,38	0,167
Псориаз, n (%)	5	4 (3,1)	1 (0,8)	0,258; 0,0285 – 2,34	0,196
Афтозный стоматит, n (%)	21	13 (10,2)	8 (6,6)	0,626; 0,25 – 1,57	0,314
Буллезное импетиго, n (%)	1	1 (0,8)	0	0,35; 0,014 – 8,67	0,33*
Системная склеродермия, n (%)	1	1 (0,8)	0	0,35; 0,014 – 8,67	0,33*

Примечания: $p < 0,05$ считается статистически значимым. Поправка Холдейна – Анскомба отмечена звездочкой (*). БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

С целью объективизации эндоскопической картины применялись стандартизированные шкалы: простой эндоскопический индекс активности болезни Крона (SES-CD) и индекс тяжести язвенного колита (UCEIS) [43, 51]. Была установлена умеренная эндоскопическая активность среди пациентов с ЯК (для 93 пациентов): Me 3 (IQR 2 – 4). Эндоскопическая активность БК (для 91 человека) была низкой: Me 7 (IQR 3 – 12).

Для оценки локализации поражения была использована Парижская классификация БК и ЯК [43, 44]. Для БК самой распространено формой была сочетание илеита и колита (L3) 58 (45,3%); несколько реже были отмечены формы терминальный илеит (L1) и изолированный колит (L2) – 28 (21,9%) и 25 (19,5%) случаев соответственно (Рисунок 3). Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта было самой редкой формой и отмечено у 17 (13,3%) пациентов.

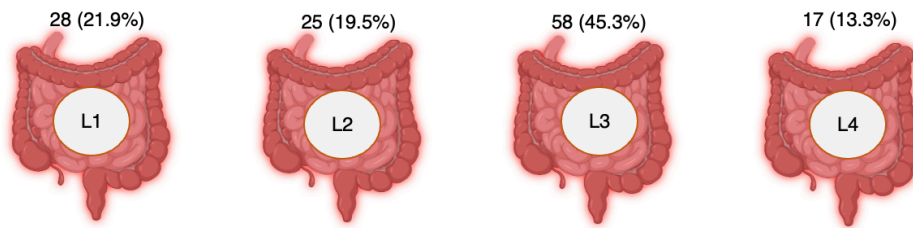


Рисунок 3 – Частота форм Болезни Крона у детей, в зависимости от локализация (Парижская классификация, 2010 г.)

Оценка фенотипов болезни Крона также осуществлялась с помощью Парижской классификации [44] (Рисунок 4). Самой распространенной формой была воспалительная форма – 67,2%. Из неблагоприятных форм чаще других встречалась стриктурирующая (B2) форма (24,2%). Пенетрирующая форма была самой редкой (3,1%) и почти во всех случаях сочеталась со стриктурирующей формой (2,3%). Периаанальные проявления в виде свищей, хронических анальных трещин, парапроктитов были отмечены у 5,5% пациентов с БК.

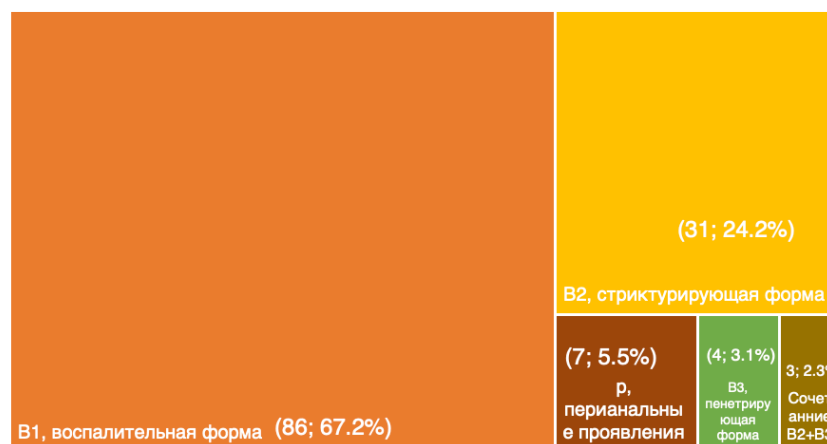


Рисунок 4 – Фенотипические характеристики пациентов с болезнью Крона (Парижская классификация, 2010 г.)

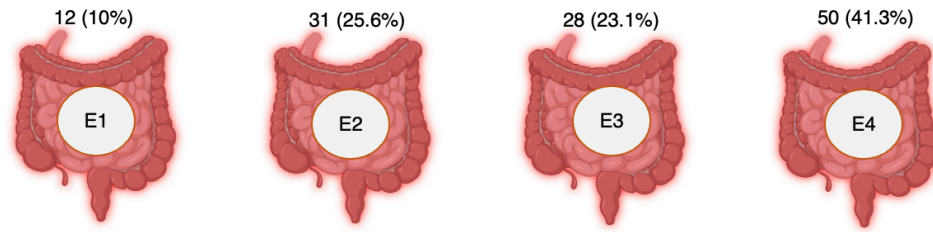


Рисунок 5 – Частота форм Язвенного колита у детей, в зависимости от локализация (Парижская классификация, 2010 г.)

Язвенный колит чаще всего характеризовался тотальным поражением толстой кишки – панколит (E4) 50 (41,3%) случаев (Рисунок 5). Левосторонний (E2) и распространенный (E3) язвенный колит были отмечены у 31 (25,6%) и 28 (23,1%) пациентов соответственно. Проктит (E1) был самой редкой формой, с частотой 12 (10%).

Хотя бы одна тяжелая атака (PUCAI <65) ЯК была установлена у 31 (25,6%) человека.

3.2. Характеристика терапии обследованной группы детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Для анализа структуры терапии, все препараты были разделены на две группы: базисная терапия, которая включает в себя препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин), глюкокортикостероиды (ГКС), иммуномодуляторы (азатиоприн, метотрексат, мофетил микофенолат), генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ), включающая ингибиторы ФНО-а (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб), антагонист интегрин $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб), ингибитор интерлейкинов 12/23 (устекинумаб) и препараты малых молекул, ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, упадацитиниб).

Среди всех пациентов с ВЗК, исключительно базисную терапию получали 70% (n=174) участников исследования (Рисунок 6). При этом число пациентов с ЯК, получавших базисную терапию, было достоверно больше, чем пациентов с БК (Рисунок 7).

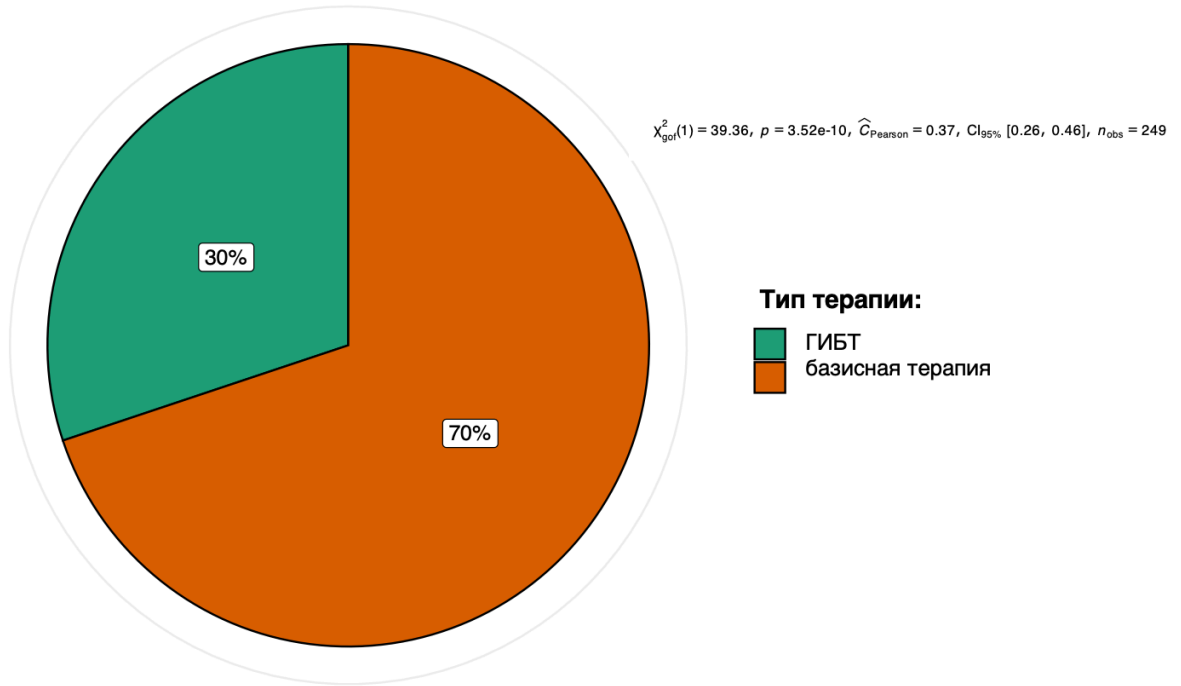
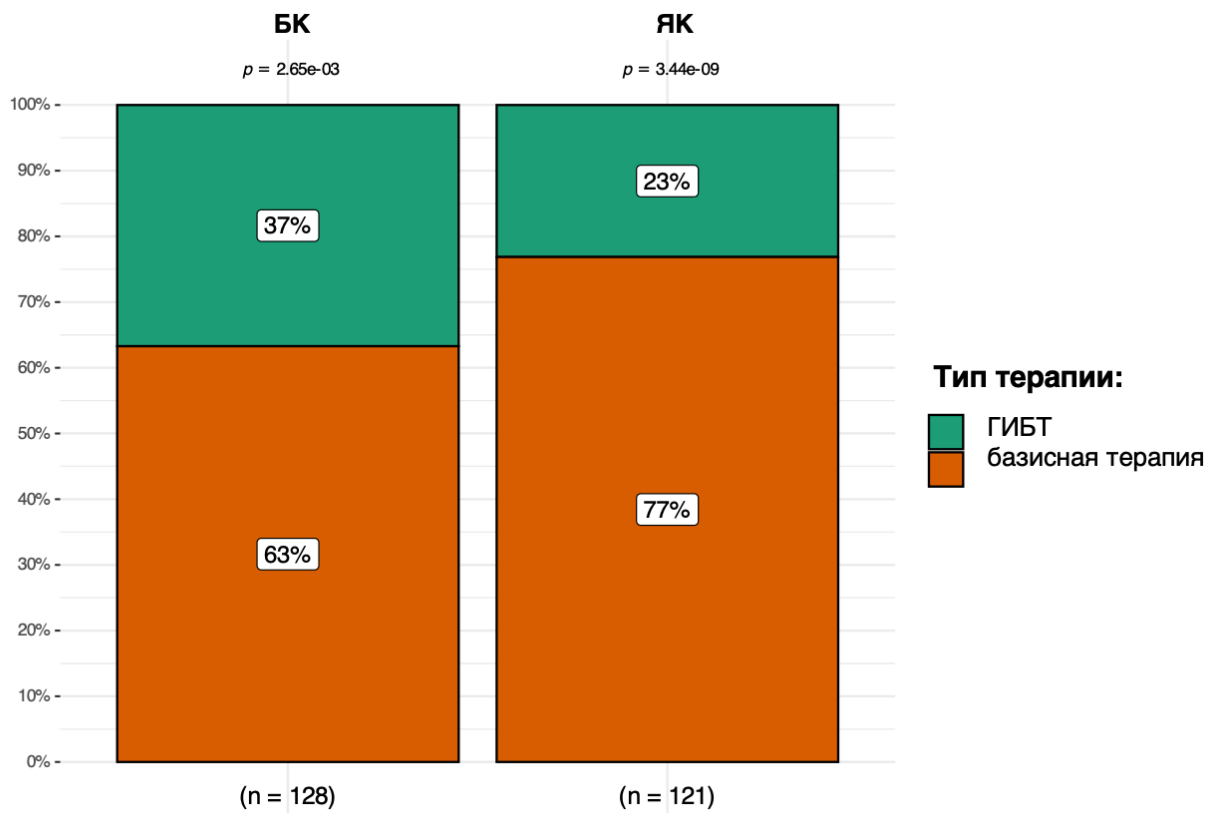


Рисунок 6 – Распределение пациентов с ВЗК по типу получаемой терапии (авторский рисунок)



Примечания: БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

Рисунок 7 – Распределение пациентов с БК и ЯК по типу получаемой терапии (авторский рисунок)

Структура препаратов, которые были использованы для лечения пациентов ВЗК представлена на рисунке 8. Как видно из рисунка 8, лидирующее место среди препаратов базисной терапии занимает месалазин (99,2% и 93,8% у пациентов с ЯК и БК соответственно). Самым распространенным иммуномодулятором был азатиоприн, который почти с одинаковой частотой применяли у пациентов с ЯК (48%) и БК (50%) $p=0,699$. Как минимум один курс приема ГКС был зафиксирован среди 38% пациентов с ВЗК, и почти с одинаковой частотой среди больных с БК (37%) и ЯК (39,7%), $p=0,666$.

Генно-инженерная биологическая терапия занимала меньшее по частоте место среди использования среди пациентов с ВЗК – 30% Рисунок 6. Из Рисунка 8 видно, наиболее распространенными препаратами ГИБТ были ингибиторы ФНО- α : 21,4% и 36,8 % среди пациентов с БК и ЯК соответственно (в группе ВЗК пришлось на инфликсимаб (13,7%), адалимумаб (15,3%) и голимумаб (0,4%)).

Препараты, незарегистрированные по показанию ВЗК (off-label) использовали значительно реже. Ведолизумаб несколько чаще применяли среди пациентов с ЯК: 7,4% против 2,3% среди пациентов с ЯК и БК соответственно, $p=0,063$. Чаще всего ведолизумаб назначали в качестве второй линии терапии, в связи с развитием неэффективности или побочных эффектов от препаратов ФНО- α . В 2,4% случаях использовалась комбинированная терапия с включением ингибиторов янус-киназ при недостаточном эффекте α -ФНО-терапии.

Помимо структуры терапии, была оценена ее длительность (в месяцах) для иммуномодуляторов и ГИБТ (для пациентов, которые потребовали переключения на следующую линию терапии оценивали общее время получения ГИБТ). Медиана длительности использования иммуномодуляторов (для 62 человек) составила 51 месяц (IQR 22 – 84).

Медиана длительности применения ГИБТ (для 45 человек) составила 39 месяцев (IQR 22,5 – 79,5).

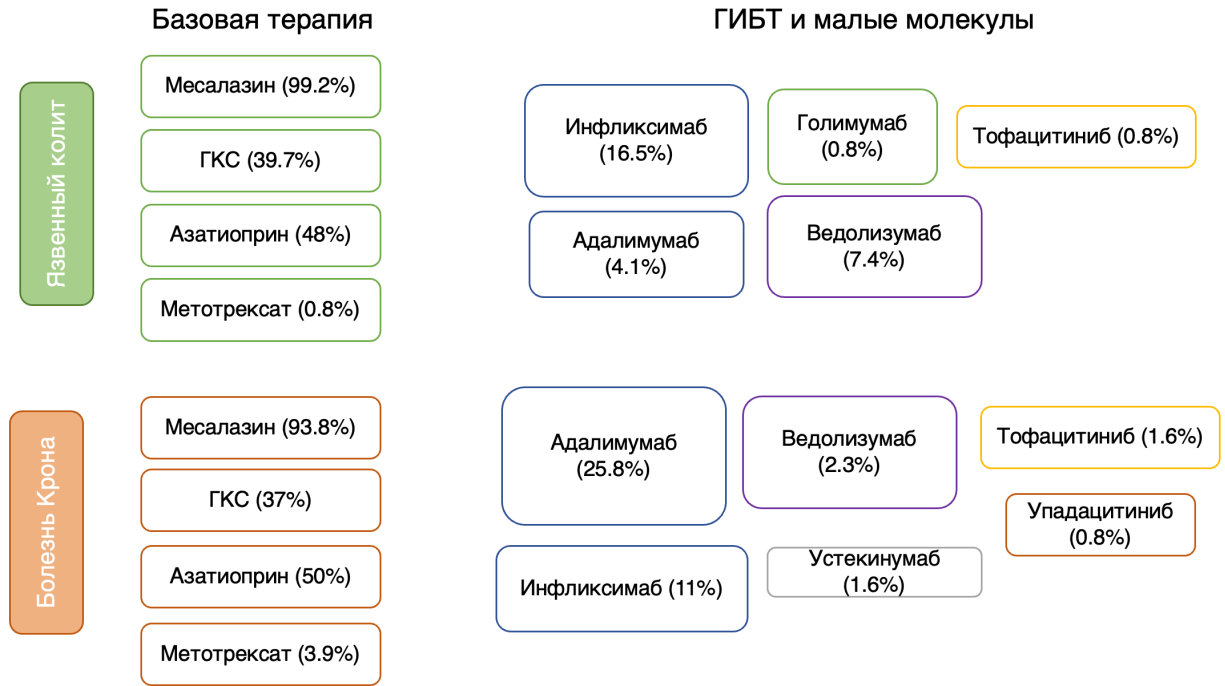


Рисунок 8 – Препараты, использованные для лечения пациентов с ВЗК (авторский рисунок)

3.3. Охват иммунизацией и полной вакцинацией детей с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых детей

Для того, чтобы оценить вакцинальный профиль пациентов с ВЗК и сравнить его с детьми без ВЗК, в исследование были включены здоровые дети, которые составили группу контроля. Всего в группу контроля было включено 250 детей, имеющих 1 и 2 группу здоровья по результатам периодических медицинских осмотров. Медиана возраста детей группы контроля составила 9 лет (IQR 6 – 13). Гендерных различий среди детей контрольной группы не было: 128 (51,2%) мальчиков и 123 (48,8%) девочки.

Уровень иммунизации среди пациентов с ВЗК и детей контрольной группы оценивали по наличию сведений о введении как минимум одной дозы вакцины из РКПП [73, 75, 81]. Данные об иммунизации представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Охват иммунизацией детей с ВЗК и контрольной группы

Инфекции	ВЗК n (%)	Контрольная группа n (%)	ОШ; 95% ДИ	p-value
Гепатит В	218 (87,6)	227 (90,8)	1,34; 0,765 – 2,36	0,302
Пневмококковая инфекция	53 (21,3)	118 (47,2)	3,15; 2,12 – 4,66	<0,001*
Менингококковая инфекция	27 (10,8)	95 (38)	4,98; 3,10 – 8,01	<0,001*
Полиомиелит	235 (94,4)	235 (94)	1,23; 0,579 – 2,62	0,589
Столбняк	226 (90,8)	233 (93,2)	1,32; 0,692 – 2,51	0,4
Коклюш	220 (88,4)	230 (92)	1,44; 0,799 – 2,61	0,222
Дифтерия	226 (90,8)	232 (92,8)	1,24; 0,659 – 2,34	0,502
Корь	218 (87,6)	230 (92)	1,51; 0,837 – 2,71	0,169
Краснуха	207 (83,1)	228 (91,2)	1,96; 1,14 – 3,38	0,014*
Паротит	214 (86)	226 (90,4)	1,44; 0,829 – 2,49	0,195
БЦЖ	238 (95,6)	226 (90,4)	2,39; 1,15 – 4,98	0,017*
Гемофильная инфекция	44 (17,7)	103 (41,2)	0,328; 0,217 – 0,495	<0,001*
Ветряная оспа	27 (10,8)	26 (10,4)	0,946; 0,535 – 1,67	0,848
Ротавирус	4 (1,6)	34 (13,6)	9,32; 3,27 – 26,7	<0,001*
Грипп	143 (57,4)	196 (78,4)	81,1; 4,97 – 1323	<0,001*#

Примечание: $p < 0,05$ считается статистически значимым. Значимые результаты отмечены звездочкой (*). ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Из таблицы 7 видно, уровень иммунизации вакцинами от гепатита В, полиомиелита, столбняка, коклюша и дифтерии достоверно не различался между пациентами с ВЗК и среди детей из контрольной группы. Однако уровень иммунизации от пневмококковой ($p < 0,001$) и менингококковой инфекции ($p < 0,001$) существенно ниже среди больных с ВЗК. Охват иммунизацией вакцинами от кори и паротита достоверно не различался между пациентами с ВЗК и контрольной группы. Однако был установлен более низкий уровень иммунизации от краснухи среди больных с ВЗК, по сравнению со здоровыми детьми ($p = 0,014$). Значительно реже пациентов с ВЗК вакцинировали от гемофильной инфекции (44 (17,7%) в группе ВЗК против 103 (41,2%) – в группе здоровых детей, $p < 0,001$), ротавирусной инфекции (4 (1,6%) в группе ВЗК против 34 (13,6%) – в группе здоровых детей, $p < 0,001$), гриппа (143 (57,4%) в группе ВЗК против 196 (78,4%) – в группе здоровых детей, $p < 0,001$). Уровень иммунизации от

ветряной оспы был низким в обеих группах. Обращает внимание высокого охвата иммунизацией вакциной БЦЖ среди пациентов с ВЗК (ВЗК против контрольной группы: 238 (95,6%) против 226 (90,4%), $p=0,017$).

Помимо охвата иммунизацией было проанализировано количество пациентов с ВЗК и контрольной группы здоровых детей, которые завершили вакцинацию согласно своему календарному возрасту. Данные об уровне полной вакцинации представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Охват полной вакцинацией пациентов с ВЗК и детей контрольной группы

Инфекции	ВЗК n (%)	Контрольная группа n (%)	ОШ; 95% ДИ	p-value
Гепатит В	201 (80,7)	213 (85,2)	1,34; 0,839 – 2,14	0,22
Пневмококковая инфекция	44 (17,7)	118 (47,2)	5,51; 2,58 – 11,8	<0,001*
Менингококковая инфекция	24 (9,6)	95 (38)	19,7; 4,55 – 85,3	<0,001*
Полиомиелит	39 (21,7)	206 (82,4)	15,7; 10,1 – 24,4	<0,001*
Столбняк	133 (53,4)	150 (60)	1,3; 0,909 – 1,85	0,152
Коклюш	32 (12,9)	185 (74)	19,0; 11,9 – 30,3	<0,001*
Дифтерия	133 (53,4)	150 (60)	1,3; 0,909 – 1,85	0,152
Корь	179 (71,9)	205 (82)	1,69; 1,11 – 2,59	0,015*
Краснуха	172 (69)	202 (80,8)	1,80; 1,19 – 2,72	0,005*
Паротит	177 (71)	202 (80,8)	1,63; 1,07 – 2,47	0,021*
Гемофильная инфекция	16 (6,4)	66 (26,4)	6,30; 2,84 – 14,0	<0,001*
Ветряная оспа	6 (2,4)	10 (4)	0,489; 0,160 – 1,50	0,203
Ротавирус	0	26 (10,4)	57,0; 3,45 – 941	<0,001*#

Примечания: $p < 0,05$ считается статистически значимым. Значимые результаты отмечены звездочкой (*). Поправка Холдейна – Анскомба отмечена решеткой (#). ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал)

Из таблицы 8 видно, что уровень завершенной вакцинации от гепатита В, столбняка и дифтерии среди пациентов с ВЗК и детей из контрольной группы существенно не различался. Однако в отношении других вакцин был обнаружен существенно более низкий охват полной вакцинацией. Так, пациенты с ВЗК в 3 раза

меньше завершали вакцинацию от пневмококковой инфекции по сравнению с детьми из здоровой группы ($p < 0,001$). В 4 раза меньше пациенты с ВЗК завершали вакцинацию от менингококковой инфекции ($p < 0,001$). Неожиданным фактом было выявление очень низкого охвата завершённой вакцинации от коклюша Рисунок 9: ВЗК против здоровая группа 32 (12,9%) против 185 (74%), $p < 0,001$. Несколько лучше, пациенты с ВЗК завершили вакцинацию от полиомиелита Рисунок 10: ВЗК против здоровая группа 54 (21,7%) против 185 (74%), $p < 0,001$.

Как показано в таблице 8, по всем приведенным вакцинам пациенты с ВЗК имели более низкий охват завершённой вакцинацией по сравнению с пациентами из группы здоровых детей. Менее 70% пациентов завершили иммунизацию от краснухи. Немного лучше 71,9% и 71% пациентов с ВЗК завершили вакцинацию от кори и паротита. В 4 раза реже пациенты с ВЗК завершали вакцинацию от гемофильной инфекции по сравнению со контрольной группой ($p < 0,001$). От ротавирусной инфекции ни один из пациентов с ВЗК не завершил вакцинацию (ВЗК и контрольная группа, 0 и 26 (10,4%), $p < 0,001$). С одинаково низкой частотой (6 (2,4%) и 10 (4%), $p = 0,203$), пациенты с ВЗК и контрольной группы соответственно завершили вакцинацию от ветряной оспы.

3.4. Вакцинация детей с воспалительными заболеваниями кишечника от коклюша и полиомиелита

Ввиду низкого охвата полной вакцинацией от коклюша и полиомиелита среди пациентов с ВЗК, был произведен дополнительный анализ завершённости вакцинации в зависимости от возраста и последовательности введенных доз вакцины. Был построен график, отражающий число пациентов, подлежащих вакцинации, согласно НКПП, в соответствии с их возрастом, и реальное число вакцинированных в каждой группе в зависимости от количества полученных ими доз (согласно возрасту и календарю) [111].

Из рисунка 9 видно, что с каждым последующим плановым введением противокклюшной вакцины доля привитых пациентов снижалась (линейный

тренд на снижение положительный). Наиболее выраженное уменьшение охвата обнаружено между ревакцинациями R1 и R2 (Рисунок 9). Если в 18 месяцев жизни необходимую дозу вакцины получили 71,6% пациентов из группы ВЗК, то в 6 лет – менее 13% ($p < 0,001$). У 11 детей (4,4%) дебют ВЗК пришелся на возраст 6 лет, при этом как минимум 180 пациентов (87%) из этой группы (с дебютом после 6 лет) не завершили вакцинацию от коклюша, что обусловлено статистически достоверным уменьшением количества детей, получивших вторую ревакцинацию.

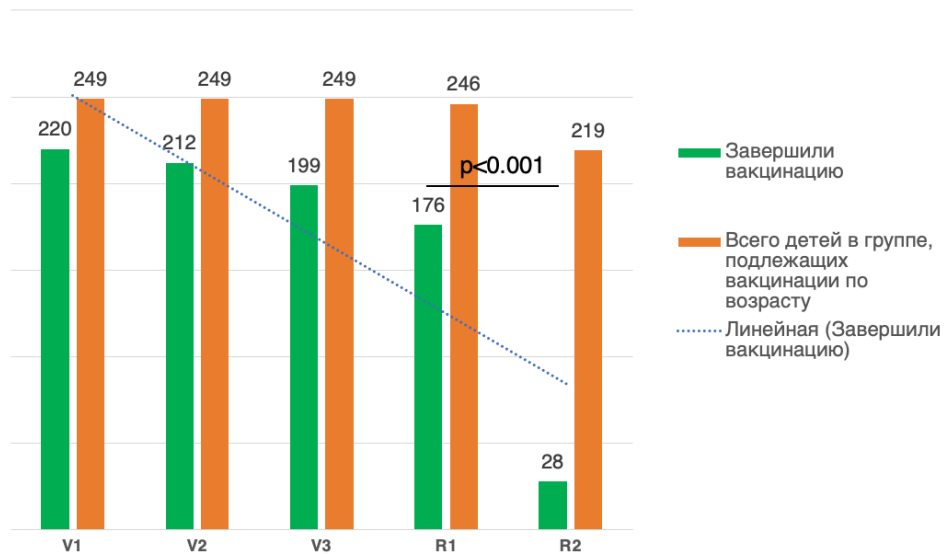


Рисунок 9 – Динамика охвата вакцинацией от коклюша по возрасту (авторский рисунок)

Также был построен график, отражающий число пациентов, подлежащих вакцинации от полиомиелита согласно НКПП в соответствии с их возрастом, и реальное число вакцинированных в каждой группе, в зависимости от количества полученных ими доз (согласно возрасту и календарю). Была установлена аналогичная (в сравнении в коклюшем) динамика (Рисунок 10): дозу R2 (20 месяцев жизни) получили 73% детей из группы ВЗК; дозу R3 (6 лет) – 18,8% участников исследования ($p < 0,001$). При этом, дебют ВЗК на возраст 6 лет пришелся у 11 (4,4%) человек, а это означает, что, как минимум, 167 (80,3%) человек из группы ВЗК (чей дебют пришелся на возраст старше 6 лет) не завершили вакцинацию от коклюша, что обусловлено статистически достоверным уменьшением количества детей, получивших третью ревакцинацию.

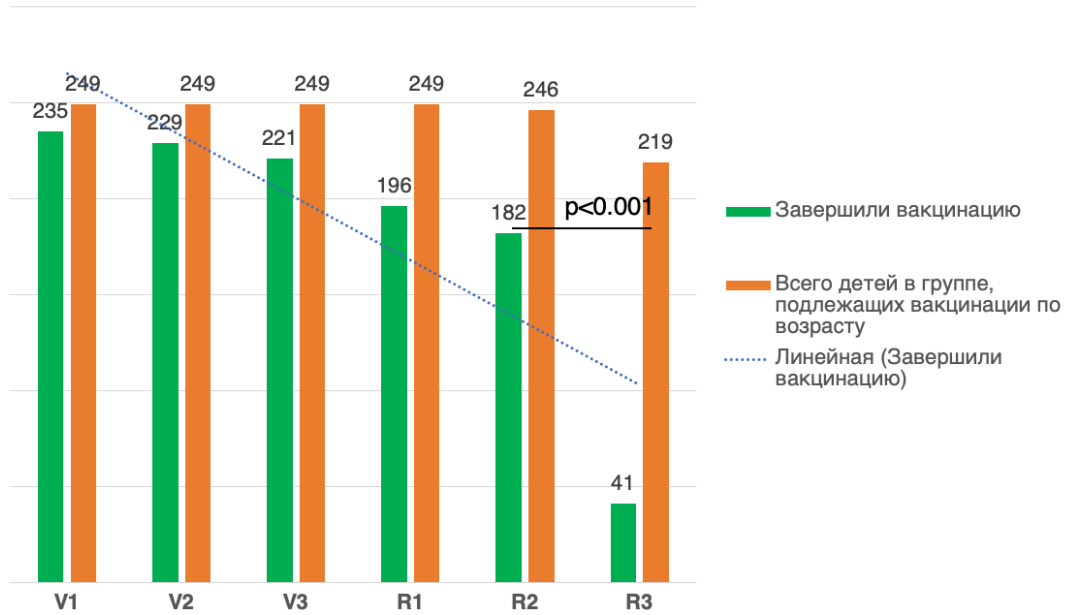


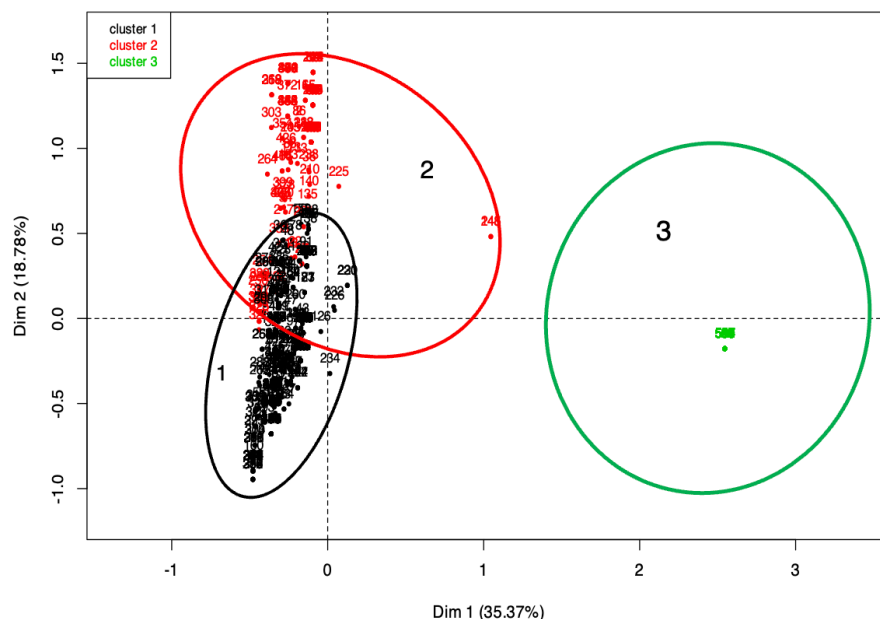
Рисунок 10 – Динамика охвата вакцинацией от полиомиелита по возрасту (авторский рисунок)

3.5. Особенности вакцинации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых детей в зависимости от возраста с помощью множественного анализа соответствий (MAC)

На основании данных о статусе полной и неполной вакцинации детей с ВЗК и детей из контрольной группы, с учетом их возраста (для детей с ВЗК – на момент установления диагноза; для здоровой группы – на момент включения в исследование) был проведен Множественный анализ соответствий. Целью анализа являлось выделение групп вакцинации пациентов с ВЗК и здоровых детей с применением множественного анализа соответствий (возраст был включен в модель как дополнительная количественная переменная). Одновременный анализ нескольких переменных позволил выделить категории, по которым группы были наиболее существенно различимы. Выявление различий в уровнях вакцинацией между группами проводилось по совокупности категориальных признаков, включавших: полноту вакцинации (полная или неполная), группу (ВЗК или здоровые дети) и возраст.

Изначально, все пациенты были включены в общую модель и разделены на 3 кластера (Рисунок 11). Кластер 1 составил самую малочисленную группу, в

который вошли дети разного возраста, не завершившие вакцинацию. Разброс точек этого кластера по графику говорит об отсутствии единой причины дефицита вакцинации. Основную часть контингента кластера 2 составили дети с полным профилем вакцинации. Расположение этого кластера в положительной области обеих осей соответствует «положительному» вакцинальному статусу. Большой частью представителей этого кластера были здоровые дети младшего (до 7 лет) и среднего возраста (до 12 лет), а также небольшая часть пациентов с ВЗК младшего возраста, из тех, кто успел завершить вакцинацию по своему возрасту. Примечательно, что кластеры 1 и 2 имеют смещение на пересечении осей, в положительной части графика. Данное пересечение составляют дети младшего возраста с завершенной вакцинацией с диагнозом ВЗК и дети младшего возраста из контрольной группы с завершенной вакцинацией. Из этого следует вывод: до манифестации заболевания вакцинальный статус детей из группы ВЗК не отличался от статуса здоровых сверстников. Самым большим было ядро 3 кластера, которое составили дети с ВЗК старшего возраста с незавершенной вакцинацией. Визуальное наложение точек данного кластера на графике свидетельствует о высоком уровне схожести вакцинальных статусов пациентов из данной группы.



Примечания: Dim 1 - ось вакцинального статуса, Dim 2 - ось группы и возраста

Рисунок 11 – Персонализированный кластерный анализ пациентов с ВЗК и здоровой группы с учетом вакцинального статуса и возраста (авторский рисунок)

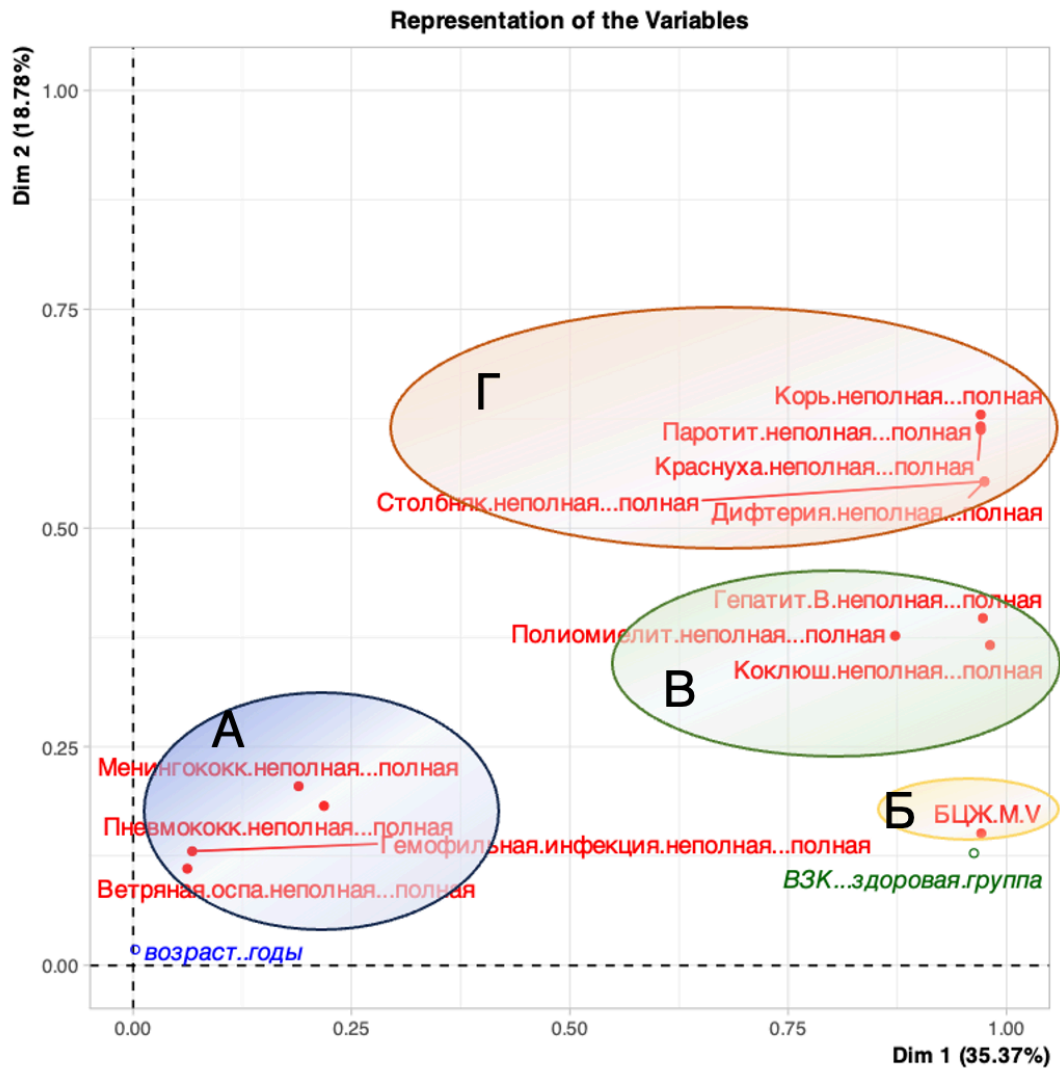
Общая дисперсионная способность составила 54,15%, что свидетельствует об умеренной способности модели для интерпретации основных структурных закономерностей так как отражает более половины всей варибельности данных. Группы пациентов расположены на графике в зависимости от их характеристик по двум осям – Dim 1 и Dim 2. Ось Dim 1 (ось вакцинального статуса) отражает 35.37% дисперсии и представляет доминантную ось. Данная ось отражала различия по признаку «полная / неполная вакцинация». Как видно из таблицы 9, большинство вакцин имели тесную связь со значениями этой оси ($R^2 < 0,97$).

Рисунок 12 представляет собой карту соответствия (ассоциированности) признаков (возраста, наличия заболевания, вакцин) в группах пациентов с ВЗК и здоровых детей. На рисунке 12 видно, что переменные (вакцины) концентрируются на противоположных концах оси графика:

- Кластер «А» (вакцины от пневмококковой, менингококковой, гемофильной инфекций, ветряной оспы) – левая часть оси Dim 1; большинство исследуемых не завершили вакцинацию.
- Кластер «В» и «Г» (вакцины от кори, краснухи, коклюша, паротита, столбняка, дифтерии, гепатита В, полиомиелита) – правая часть оси Dim 1; большинство исследуемых завершили вакцинацию.

Таблица 9 – Индивидуальные значения вакцин по оси вакцинального статуса (Dim 1)

Вакцины	R^2	p-value
БЦЖ.М.У	0,97114	0,000e+00
Гепатит. В (неполная/полная)	0,97296	0,000e+00
Коклюш (неполная/полная)	0,98119	0,000e+00
Дифтерия (неполная/полная)	0,97483	0,000e+00
Столбняк (неполная/полная)	0,97483	0,000e+00
Корь (неполная/полная)	0,97054	0,000e+00
Краснуха (неполная/полная)	0,97060	0,000e+00
Паротит (неполная/полная)	0,97041	0,000e+00
Полиомиелит (неполная/полная)	0,87250	1,039e-246
Пневмококк (неполная/полная)	0,21860	3,475e-30
Менингококк (неполная/полная)	0,18948	8,137e-26
Гемофильная (неполная/полная)	0,06759	4,386e-09
Ветряная (неполная/полная)	0,06196	2,294e-08



Примечания: Dim 1 - ось вакцинального статуса, Dim 2 - ось группы и возраста; А, Б, В, Г – кластеры

Рисунок 12 – Карта соответствия (ассоциированности) признаков (возраста, наличия заболевания, вакцин) в группах пациентов с ВЗК и здоровых детей (авторский рисунок)

Ось Dim 2 (ось группы и возраста) продемонстрировала 18,78% дисперсии и вносила меньший вклад по сравнению со значениями оси Dim 1. Анализ корреляций показал, что фактор возраста вносил умеренно-слабый вклад в наличие различий по вакцинации ($r = 0,13$; $p = 0,0015$) (Таблица 10): «старший возраст» (для обеих групп) чаще располагался в области отрицательной полуоси; «младший возраст» – положительная полуось. Помимо возраста, в значение оси Dim 2 был включен фактор группы (ВЗК или контрольная группа) в таблице 10. Данный фактор имел умеренное влияние на значения полноты охвата вакцинации ($r = 0,13$; $p < 0,001$): дети с ВЗК располагались ближе к категориям «неполная вакцинация»

(отрицательная полуось), тогда как здоровые дети тяготели к «полной вакцинации» (Рисунок 12). Отдельно стоит отметить, что дети с ВЗК младшего возраста тяготели к здоровой группе с полной вакцинацией, а некоторые из старших детей из контрольной группы, наоборот, приближались к неполной вакцинации «группы ВЗК».

Для количественной оценки связи между вычисленными измерениями (Dim 1, Dim 2) и изучаемыми признаками (статус вакцинации, группа) были построены модели логистической регрессии, где в качестве предикторов использовались индивидуальные координаты пациентов по соответствующим осям. Ось Dim 1 (полная / неполная вакцинация) вносила существенно больший вклад в наличие различий по вакцинации в зависимости от ее полноты (OR 0,94 – 0,98; $p < 0,001$). Ось Dim 2 отражала принадлежность к «группе ВЗК» и «старшему возрасту» и была ассоциирована с расположением в зоне неполной вакцинации (OR 0,55 – 0,63; $p < 0,001$).

Таблица 10 – Индивидуальные значения вакцин по оси Dim 2 в зависимости от группы и возраста

Вакцины	R ²	p-value
Корь (неполная/полная)	0,6296	2,396e-119
Паротит (неполная/полная)	0,6162	4,242e-115
Краснуха (неполная/полная)	0,6123	6,767e-114
Дифтерия (неполная/полная)	0,5531	6,564e-97
Столбняк (неполная/полная)	0,5531	6,564e-97
Гепатит В (неполная/полная)	0,3970	3,855e-61
Полиомиелит (неполная/полная)	0,3767	3,444e-57
Коклюш (неполная/полная)	0,3661	3,623e-55
Менингококк (неполная/полная)	0,2048	4,262e-28
Пневмококк (неполная/полная)	0,1822	9,408e-25
БЦЖ.М.У	0,1509	2,916e-20
Гемофильная инфекция (неполная/полная)	0,1305	1,980e-17
Ветряная оспа (неполная/полная)	0,1106	1,007e-14

Ядро кластера «Г» составили вакцины против кори, краснухи, паротита, столбняка, дифтерии. Это показывает, что статусы по данным вакцинам почти не различались. Основу кластера составили дети из контрольной группы старшего

возраста с полной вакцинацией или пациенты с ВЗК старше 6 лет с полной вакцинацией. Это показывает наиболее удовлетворительный охват полной вакцинации по данным вакцинам среди обеих групп.

Ядро кластера «В» составили вакцины против коклюша, полиомиелита, гепатита В. Формирование и расположение данного кластера связано с наличием большого числа незавершенной вакцинации против коклюша и полиомиелита среди пациентов с ВЗК старше 6 лет и одновременно - значительное число завершенной вакцинации среди детей контрольной группы.

Основу кластера «Б» составила вакцина БЦЖ. Несмотря на высокий показатель ($R^2 < 0,97$) по оси Dim 1, ее пространственная удаленность от других вакцин свидетельствует об особом положении. Вакцинация БЦЖ проводится в роддоме и не может быть связана с основной нозологией, охват иммунизацией вакцинацией от туберкулеза занимает лидирующее место. Было показано, что данная вакцина практически не вносила свой вклад в общую вариабельность группы и не была связана, как с фактором полной и неполной вакцинации, так и с групповой принадлежностью детей и представляет собой «базовый уровень».

Кластер «А» также имеет свое «особое» положение. Было показано, что вакцины против пневмококковой, менингококковой, гемофильной инфекций и ветряной оспы образуют отдельную группу. Их низкие вклады в общую вариабельность и периферийное положение указывают на то, что они стоят особняком. Данное положение объясняется их недавним введением в календарь прививок. Группа здоровых детей старшего возраста продемонстрировала дефицит вакцинации данными вакцинами. Пациенты с ВЗК вносили более низкий вклад в общую вариабельность ввиду невысокого уровня вакцинации вышеупомянутыми вакцинами в данной группе.

Таким образом, согласно проведенному множественному анализу соответствий можно сказать, о выраженной неполноте прививочного статуса у детей с ВЗК. Выявлена прямая зависимость от возраста: по мере взросления пациентов нарастает отставание от графика Регионального календаря

профилактических прививок, что указывает на прогрессирующий дефицит иммунизации в старших возрастных группах.

3.6. Заболеваемость вакциноуправляемыми инфекциями детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Был проведен анализ данных частоты заболеваемости детей с ВЗК (до и после дебюта заболевания) вакциноуправляемыми инфекциями. Данные об инфекциях представлены на рисунке 13. При анализе основной группы больных ВЗК (n=249) зарегистрировано 48 случаев инфекционных заболеваний вакциноуправляемыми инфекциями - 19,3%. Это свидетельствует о высокой уязвимости данной когорты и представляет собой эпидемиологически значимую проблему для пациентов с ВЗК.

Большую часть случаев вакциноуправляемых инфекций составила ветряная оспа (14,5%) – 36 случаев из 249 человек с ВЗК, что составляет 75% всех случаев зарегистрированных инфекций (Рисунок 13). При этом, из всех заболевших ветряной оспой, иммунизированы были 5 (13,9%) человек с ВЗК, остальные 31 человек не получали иммунизацию вакциной от ветряной оспы (ОШ 1,39 95% ДИ 0,491 – 3,95; $p=0,532$). Коклюш перенесли 2 (0,8%) пациента из группы ВЗК. При сравнении пациентов с ВЗК, получивших, как минимум одну дозу противокклюшной вакцины и перенесших инфекцию, было установлено, что один из них не получил ни одной дозы противокклюшной вакцины (ОШ 0,128 95% ДИ 0,0078 – 2,10; $p=0,09$). Краснухой переболели 2 (0,8%) пациента из группы ВЗК. При сравнении пациентов с ВЗК, получивших, как минимум одну дозу вакцины от краснухи и пациентов, перенесших краснуху, было установлено, что оба пациента, перенесших краснуху, не были иммунизированы (ОШ 0,0381^a 95% ДИ 0,0018 – 0,808; $p<0,001$). Подтвержденная ротавирусная инфекция была зарегистрирована у 7 (3%) пациентов из группы ВЗК. Установлено, что ни один из заболевших пациентов не получал вакцину от ротавирусной инфекции. При сравнении пациентов с ВЗК, получивших, как минимум одну дозу вакцины от ротавируса и

пациентов, перенесших инфекцию, все пациенты не были иммунизированы (ОШ 3,43; 95% ДИ 0,169–69,6; $p=0,728$).

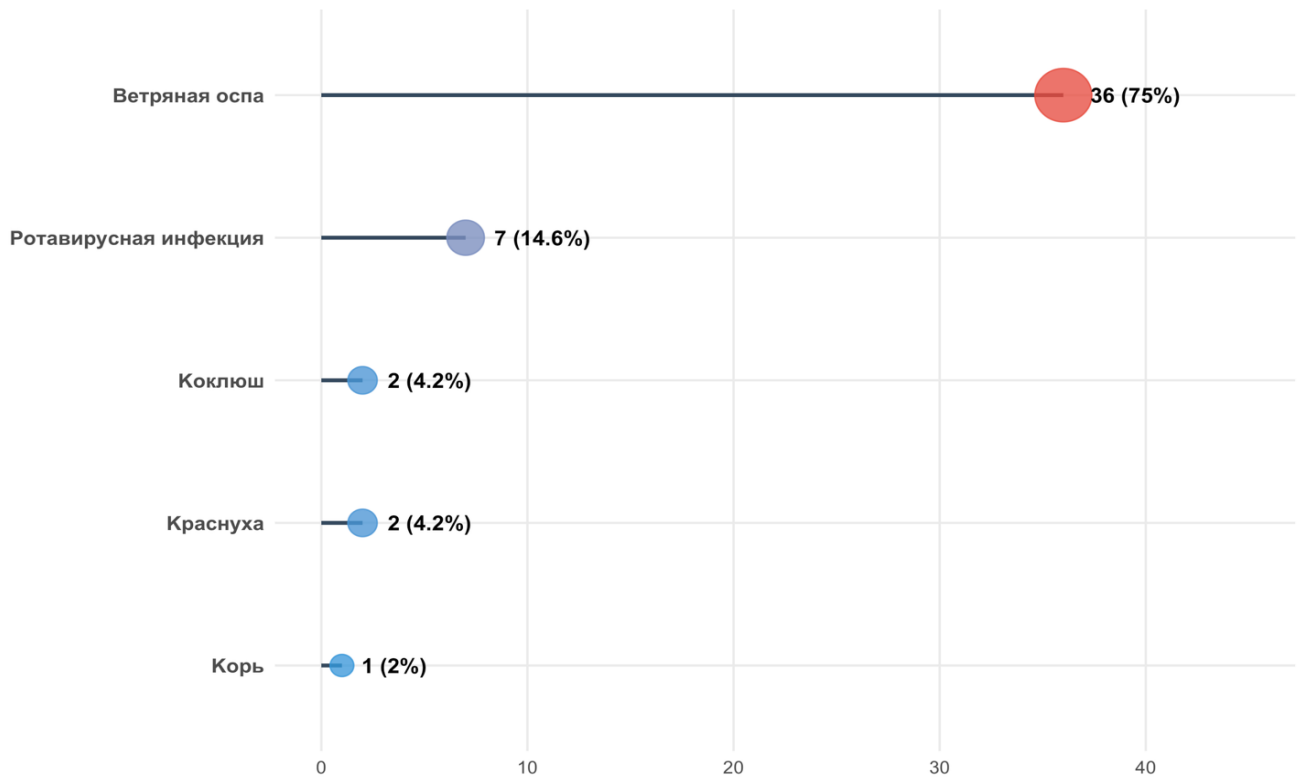


Рисунок 13 – Спектр вакциноуправляемых инфекций у детей с ВЗК (авторский рисунок)

Помимо спектра инфекционных заболеваний, было установлено время их появления относительно развития ВЗК. После установления диагноза было зафиксировано 3 (1,2%) случая заболевания ветряной оспой после установления диагноза ВЗК (Рисунок 14). Установлено отсутствие вакцинации против ветряной оспы у всех наблюдаемых пациентов. Развитие инфекционного процесса сопровождалось обострением основного заболевания. После дебюта ВЗК, ротавирусную инфекцию перенесли двое (0,8%) пациентов. Оба этих случая сопровождалась развитием обострения основного заболевания, с ухудшением клинического состояния, что в дальнейшем потребовало эскалации проводимой терапии. Также после развития ВЗК был зафиксирован один случай заболевания коклюшем. Данный пациент не получил ни одной дозы противокклюшной

вакцины. Заболевание коклюшем также сопровождалось обострением основного заболевания.

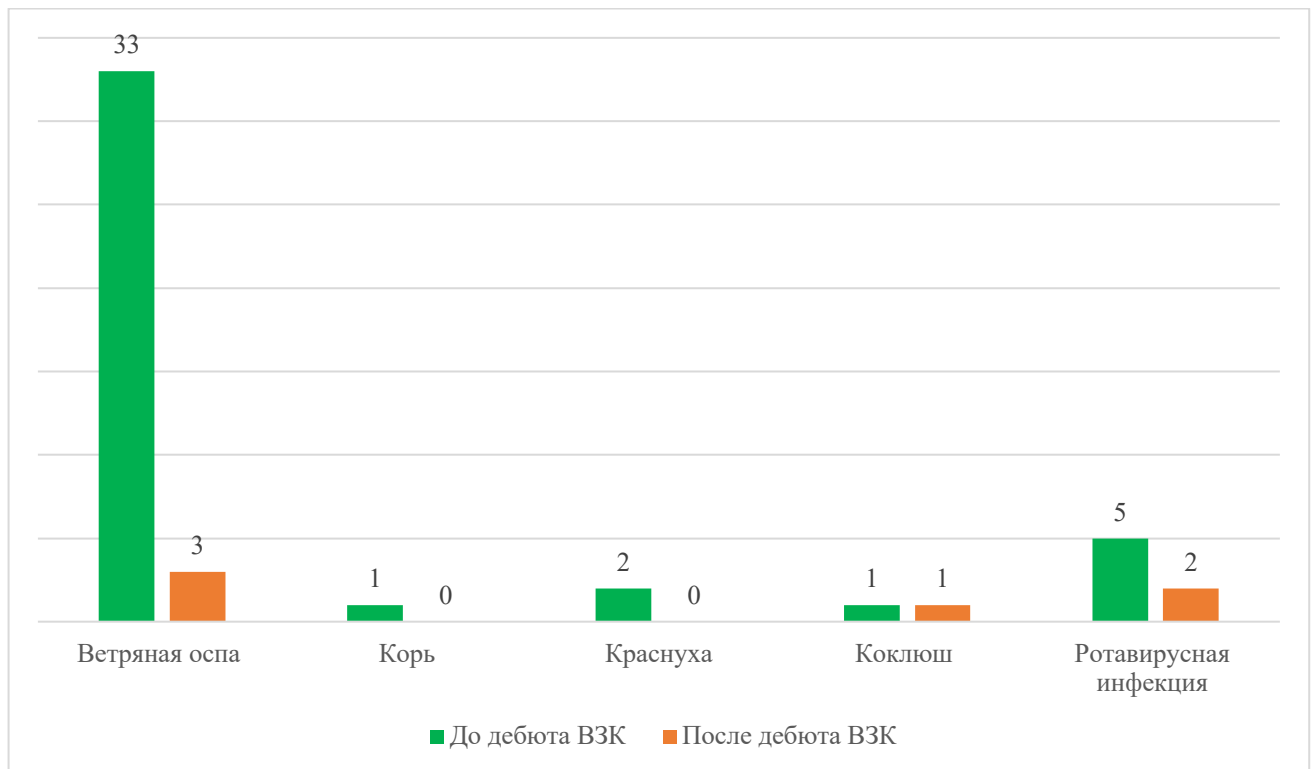


Рисунок 14 – Анализ инфекционных вакциноуправляемых заболеваний относительно дебюта ВЗК (авторский рисунок)

Таким образом, по результатам комплексной оценки группы наблюдения установлено, что дебют ВЗК чаще имел первично-хронический характер. Медиана клинической активности соответствует умеренному течению заболевания. Внекишечные проявления отмечены у 28,5% пациентов. Исключительно базисную терапию получали 70% пациентов. Генно-инженерная биологическая терапия использовалась в лечении 30% пациентов, преимущественно препаратами ингибиторов ФНО- α .

Охват иммунизацией от большинства инфекций у пациентов с ВЗК был сопоставим со здоровыми детьми. Однако уровень завершенной вакцинации среди детей с ВЗК был значительно ниже, по сравнению со здоровой группой. Выявленный недостаточный охват полной вакцинации от коклюша и полиомиелита у пациентов с ВЗК, не объясняется возрастом дебюта заболевания, что указывает на упущенные возможности вакцинации до манифестации ВЗК.

Анализ значимых факторов неполной вакцинации с помощью множественного анализа соответствий позволил установить, что таковыми явились принадлежность к группе ВЗК и увеличение возраста пациентов. Аналогичная динамика наблюдается и среди здоровых детей: по мере увеличения возраста также возрастает доля детей с неполным вакцинальным статусом.

Таким образом, все перенесённые пациентами с ВЗК случаи вакциноуправляемых инфекций были связаны с отсутствием, либо с неполной вакцинацией. Пациенты с ВЗК в группе высокого риска инфекционных заболеваний, в связи с уязвимостью для инфекций как из-за болезни, так и из-за лечения.

Установлено, 14,5% случаев вакциноуправляемых инфекций в группе детей с ВЗК (n=249) приходится на ветряную оспу, что составляет 85% всех вакциноуправляемых инфекций. 18,5% заболевших ветряной оспой, получили одну дозу вакцины. Из двух пациентов, перенесших коклюш, один из них не получил ни одной дозы вакцины. Пациенты, перенесшие краснуху и ротавирус не были вакцинированы. У всех пациентов инфекционные заболевания возникающие после дебюта ВЗК, сопровождались обострением основного заболевания.

Таким образом, пациенты с ВЗК демонстрируют высокую уязвимость к инфекциям, ветряная оспа представляет для них наибольшую эпидемиологическую угрозу.

ГЛАВА 4. ОТНОШЕНИЕ К ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ РОДИТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И ЗДОРОВОЙ ГРУППЫ, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ

По результатам анкетирования, в опросе приняли участие 215 респондентов, из них 109 (50,7%) человек – родители детей с ВЗК (55 пациентов с ЯК и 54 пациента с БК) и 106 (49,3%) – родители детей 1-й и 2-й группы здоровья детей. Основные характеристики группы представлены в таблице 11. Возрастно-демографическая характеристика детей из основной и контрольной группы была следующая: 56 девочек и 50 мальчиков здоровой группы, и 59 девочек и 50 мальчиков в группе ВЗК ($p=0,779$). Медиана возраста детей основной группы составила 13 лет (IQR 10 – 16). Медиана возраста детей контрольной группы составила 12 лет (IQR 9 – 15). Группы не различались по гендерным признакам и возрасту.

Подавляющее большинство респондентов (96%) были женщины – матери детей с ВЗК и детей контрольной группы ($p = 0,968$). Медиана возраста матерей в группе ВЗК составила 35 лет (IQR 27 – 50), тогда как медиана возраста матерей в контрольной группе была несколько ниже и составила 30 лет (IQR 25 – 45). Все родители участники исследования (матери как в группе ВЗК, так и в контрольной группе) были городскими жителями, проживающими в крупном мегаполисе. Среди опрошенных матерей доля лиц с законченным высшим образованием преобладала в обеих группах, составляя 81% в группе ВЗК и 79,2% в контрольной группе (Таблица 11). При этом доля матерей без высшего образования (законченное среднее специальное образование или незаконченное высшее образование) составила 19,3% и 21% в группах ВЗК и контроля соответственно. Среди отцов доля лиц с законченным высшим образованием была ниже по сравнению с матерями в обеих группах и составила 68% и 74,5% соответственно (Таблица 11). Подавляющее большинство опрошенных матерей были постоянно трудоустроены на момент включения в исследование: 93% и 96% в группах ВЗК и контроля

соответственно. Среди опрошенных родителей детей с ВЗК у 11 (10%) человек также было диагностировано ВЗК.

Таблица 11 – Общие характеристики участников исследования

Характеристика	Основная группа n=109 (50,7%)	Контрольная группа n=106 (49,3%)	p-value
Матери			
Возраст матерей, медиана (IQR)	35 (27 – 50)	30 (25 – 45)	0,763
Образование матери, n (%)			
высшее образование (законченное)	88 (81)	84 (79,2)	0,882
незаконченное высшее образование	19 (17,4)	19 (17,9)	
среднее образование	2 (1,9)	3 (2,9)	
Отношение матери к вакцинации, n (%)			
положительное	68 (62)	77 (73)	0,27
скептическое	33 (30)	24 (23)	
отрицательное	8 (7)	5 (5)	
Отцы			
Образование отца, n (%)			
высшее образование (законченное)	73 (67)	79 (74,5)	0,002*
незаконченное высшее образование	35 (32)	18 (17)	
среднее образование	1 (0,9)	9 (8,5)	
Дети			
Возраст детей, медиана (IQR)	13 (10 – 16)	12 (9 – 15)	0,687
Пол, n (%)			
мужской	50 (45,9)	50 (47,2)	0,779
женский	59 (54,1)	56 (52,8)	
Возраст дебюта ВЗК, годы, медиана (IQR)	11 (8 – 15)	д/о	д/о
Клинический фенотип, n (%)			
болезнь Крона	55 (50,1)	д/о	д/о
язвенный колит	54 (49,9)	д/о	д/о
Основная деятельность, n (%)			
школьник (очная форма обучения)	84 (77)	81 (76)	0,91
школьник (домашнее обучение)	5 (4,6)	д/о	д/о
студент колледжа	13 (11,9)	14 (13,2)	0,78
дошкольник (посещает детский сад)	2 (1,8)	10 (9,4)	0,02
дошкольник (не посещает)	5 (4,6)	1 (0,9)	0,11

Продолжение таблицы 11

Примечания: $p < 0,05$ считается статистически значимым. Значимые результаты отмечены звездочкой (*). д/о – данные отсутствуют; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; медиана (IQR) – медиана (межквартильный размах)

Состояние основной занятости детей респондентов представлено в таблице 11. Как видно из таблицы 11, значительное число пациентов с ВЗК и контрольной группы на момент опроса являются учащимися школы очной формы обучения – 77% и 76% соответственно. Число пациентов с ВЗК, находящихся на домашнем обучении или не посещающих детское дошкольное учреждение было минимальным и составило пять случаев пациентов с ВЗК. Среди пациентов здоровой группы, число детей, большее количество посещало детские дошкольные учреждения 10 (9,4%) по сравнению с детьми в группе ВЗК 2 (1,8%).

При опросе респондентов об их отношении к вакцинопрофилактике, значительное число участников исследования указали свое положительное отношение к вакцинации: 62% и 73% участников из группы ВЗК и контрольной группы соответственно (таблица 11). Родители в два – три раза реже выражали скептицизм по поводу вакцинации, чем те, кто выразил положительное отношение: 23% и 30% среди родителей из контрольной группы и группы ВЗК соответственно. Наименьшее количество респондентов в обеих группах сообщили об отрицательном отношении к вакцинации: 5% в контрольной группе и 7% в группе ВЗК. Результаты опроса касательно собственной вакцинации родителей во взрослом возрасте выявили, что 37,7% родителей детей с ВЗК и 29,4% родителей контрольной группы никогда не проходили профилактическую вакцинацию во взрослом возрасте. Среди тех респондентов, которые были вакцинированы хотя бы раз во взрослом возрасте, 12,6% сообщили о нежелательных явлениях после иммунизации, в частности 11 (10,4%) участников в группе ВЗК и 17 (16%) в контрольной группе. Сообщаемые нежелательные явления включали следующие явления: покраснение в месте инъекции у 8 (7,5%) респондентов с ВЗК против 3 (2,8%) в контрольной группе ($p = 0,11$); зуд у 4 (3,8%) против 4 (3,7%)

соответственно ($p = 0,98$); и кашель и/или затрудненное дыхание у 5 (4,7%) против 4 (3,7%) соответственно ($p = 0,701$).

При опросе респондентов о вакцинации их детей в раннем возрасте, было установлено, что 94% и 93% опрошенных из группы ВЗК и здоровой группы вакцинировали своих детей в раннем возрасте (Рисунок 15).

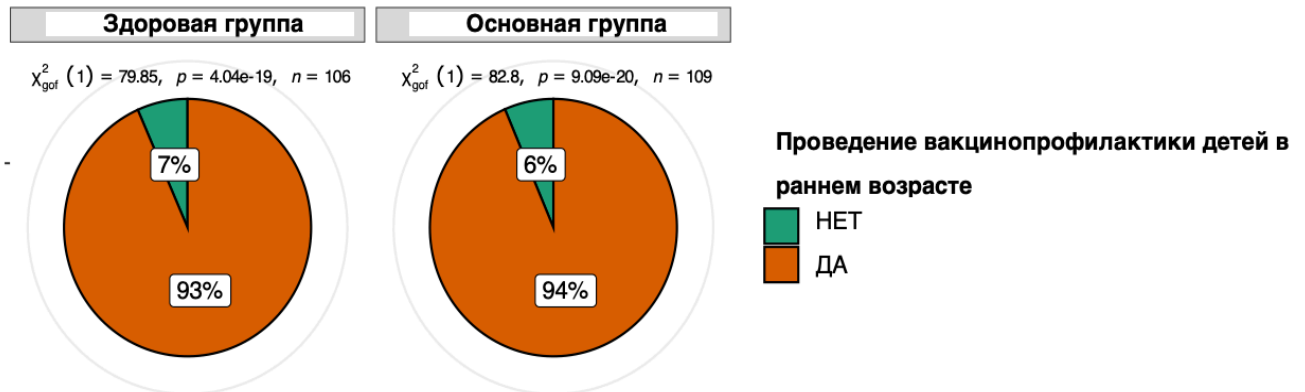


Рисунок 15 – Данные о вакцинопрофилактике детей в раннем возрасте (авторский рисунок)

В ходе опроса родителей об их отношении к вакцинопрофилактике, была проанализирована связь между наличием вакцинации в детей в раннем возрасте в обеих группах и отношении родителей к вакцинации. Данные представлены в таблице 12. Было установлено, что 26,4% родителей несмотря на недоверие к вакцинации и 3% опрошенных, несмотря на свое негативное отношение проводили профилактическую вакцинацию своим детям. В группе пациентов, получивших профилактические прививки ($n=201$), преобладало позитивное отношение к иммунизации – его выразили 70,6% респондентов. Доля лиц, относящихся к вакцинации с недоверием, составила 26,4%, а негативное отношение отмечено лишь у 3%. В группе невакцинированных пациентов ($n=14$) доминировало негативное отношение, которое было зафиксировано у половины респондентов (50%). С недоверием относились 28,6%, и только 21,4% высказывали позитивное отношение, несмотря на отсутствие факта вакцинации.

Таблица 12 – Отношение респондентов к вакцинации

Профилактическая вакцинация		Отношение к вакцинации			p-value
		Негативное	С недоверием	Позитивное	
Проводили, n (%)	201 (93,5)	6 (3)	53 (26,4)	142 (70,6)	<0,001
Не проводили, n (%)	14 (6,5)	7 (50)	4 (28,6)	3 (21,4)	

Основные причины отказа от вакцинации представлены в таблице 13. Чаще других причин, респонденты указывали на наличие медицинских отводов: 10% в группе ВЗК и 7,5% в контрольной группе. Реже родители ссылались на недоверие к качеству и составу вакцин (3,7% в группе ВЗК и 3,8% в контрольной группе). Страх развития заболеваний, якобы вызванных вакцинацией, отметили 1,8% респондентов в группе ВЗК и 2,8% в контрольной группе. Аллергические реакции на вакцины были отмечены у 0,94% участников. Уточнялось, что под «аллергическими реакциями» родители имели в виду такие явления, как крапивница или приступы удушья, которые когда-либо случались у их детей в ответ на введение вакцин.

Таблица 13 – Основные причины отказа от вакцинации среди родителей

Причины отказа от вакцинации	Основная группа	Контрольная группа	ОШ; 95% ДИ	p-value
Медицинские отводы, n (%)	11 (10)	8 (7,5)	0,735; 0,283 – 1,91	0,525
Страх развития осложнений (заболеваний нервной системы, аутоиммунных, онкологических заболеваний), n (%)	2 (1,8)	3 (2,8)	1,46; 0,239 – 8,90	0,682
Недоверие к качеству и составу вакцин, n (%)	4 (3,7)	4 (3,8)	0,962; 0,234 – 3,95	0,957
Аллергические реакции на вакцины (по мнению родителей), n (%)	1 (0,93)	1 (0,96)	0,963; 0,06 – 15,6	0,979

Продолжение таблицы 13

Примечания: $p < 0,05$ считается статистически значимым. ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

В ходе опроса респондентов из основной и контрольной группы, на основании их мнения, был установлен и составлен спектр основных негативных явлений (Таблица 14), которые возникли в ответ на проводимую вакцинацию.

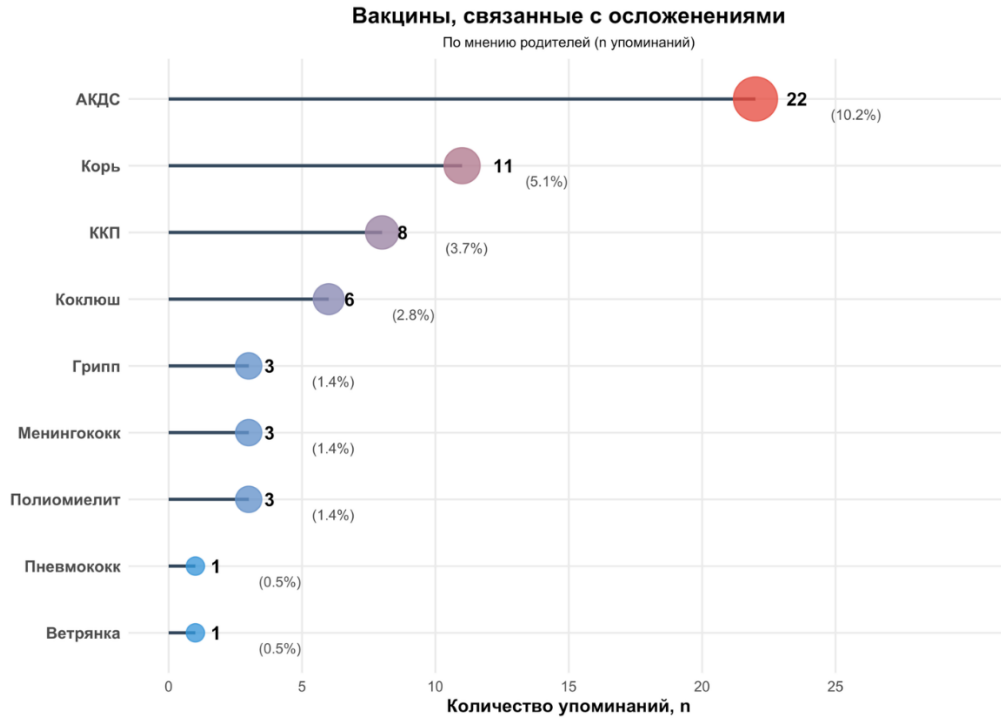
Таблица 14 – Основные причины отказа от вакцинации среди родителей

Причины отказа от вакцины	Основная группа	Контрольная группа	ОШ; 95% ДИ	p-value
Сыпь, n (%)	9 (8,3)	13 (12,3)	1,46; 0,596 – 3,58	0,41
Зуд в месте инъекции, n (%)	4 (3,7)	8 (7,5)	2,02; 0,589 – 6,92	0,25
Воспаление в месте инъекции, n (%)	6 (5,5)	0	д/о	0,029*#
Лихорадка, n (%)	14 (12,8)	1 (0,9)	0,06; 0,008 – 0,471	<0,001*
Кашель, n (%)	0	4 (3,7)	д/о	0,057#
Другие причины, n (%)	2 (1,8)	2 (1,9)	0,972; 0,134 – 7,03	0,98

Примечания: $p < 0,05$ считается статистически значимым. Значимые результаты отмечены звездочкой (*). Символ решетки (#) указывает на использование точного критерия Фишера из-за нулевых значений в ячейках. д/о – данные отсутствуют; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; категория «другие причины» включает сообщения родителей о боли в ногах, боли в животе и запоре

Как видно из таблицы 14, к наиболее частым негативным явлениям в связи с проводимой вакцинацией родители относили кожную сыпь (8,3% в группе ВЗК против 12,3% в контрольной группе), зуд в месте инъекции (3,7% против 7,5% соответственно) и лихорадку (12,8% против 0,9% соответственно) в качестве основных нежелательных явлений. Реже респонденты отмечали воспаление в месте инъекции (5,5% в группе ВЗК) и кашель (3,7% в контрольной группе). Другие причины включали запор, боль в ногах, вялость и общее недомогание с равным количеством таких ответов в каждой группе соответственно.

Перечень вакцин, которые, по мнению респондентов, наиболее часто приводили к возникновению неблагоприятных явлений в связи с проводимой вакцинацией представлен на рисунке 16.



Примечание: АКДС – Адсорбированная Коклюшно-Дифтерийно-Столбнячная вакцина; ККП – корь, краснуха, паротит

Рисунок 16 – Перечень вакцин с наибольшим количеством неблагоприятных явлений (на основании мнения респондентов) (авторский рисунок)

Как показано на рисунке 16, вакцина АКДС занимает лидирующую позицию по количеству упоминаний, связанных с нежелательными явлениями (22 упоминания; 10,2%). Кроме того, коклюш был отдельно упомянут 6 раз (2,8%). Реже родители упоминали «корь» и комбинированную вакцину КПК – 11 (5,1%) и 8 (3,7%) случаев соответственно. Между тем, паротит и краснуха упоминались довольно редко (1 (0,5%) и 2 (1%) случая соответственно). Среди неживых вакцин респонденты указывали на менингококковые и пневмококковые вакцины в 3 (1,4%) и 1 (0,5%) случаях соответственно; грипп в 3 (1,4%) случаях; клещевой энцефалит в 1 (0,5%) случае. Ветряная оспа была упомянута только в 1 (0,5%) случае. Нежелательные явления, связанные с вакциной против полиомиелита, были зарегистрированы в 3 (1,4%) случаях.

Дополнительно среди респондентов группы ВЗК мы провели опрос касательно вакцинации их детей после дебюта заболевания. Из всех опрошенных 24 (22%) родителя сообщили, что продолжили вакцинировать своих детей после постановки диагноза ВЗК. При уточнении было установлено, что вакцинация проводилась против пневмококковой инфекции (одна доза среди всех респондентов) и гриппа (раз в год с профилактической целью). Большинство респондентов (85 опрошенных; 78%) категорически отказались продолжать дальнейшую вакцинацию. Однако более половины респондентов (65; 59,6%) сообщили, что изучали возможность продолжения вакцинации. Примечательно, что никто из родителей детей с ВЗК не вакцинировал своих детей сразу после постановки диагноза. Учитывая высокий уровень отказа от вакцинации после постановки диагноза, мы проанализировали потенциальные факторы, влияющие на это решение (Таблица 15).

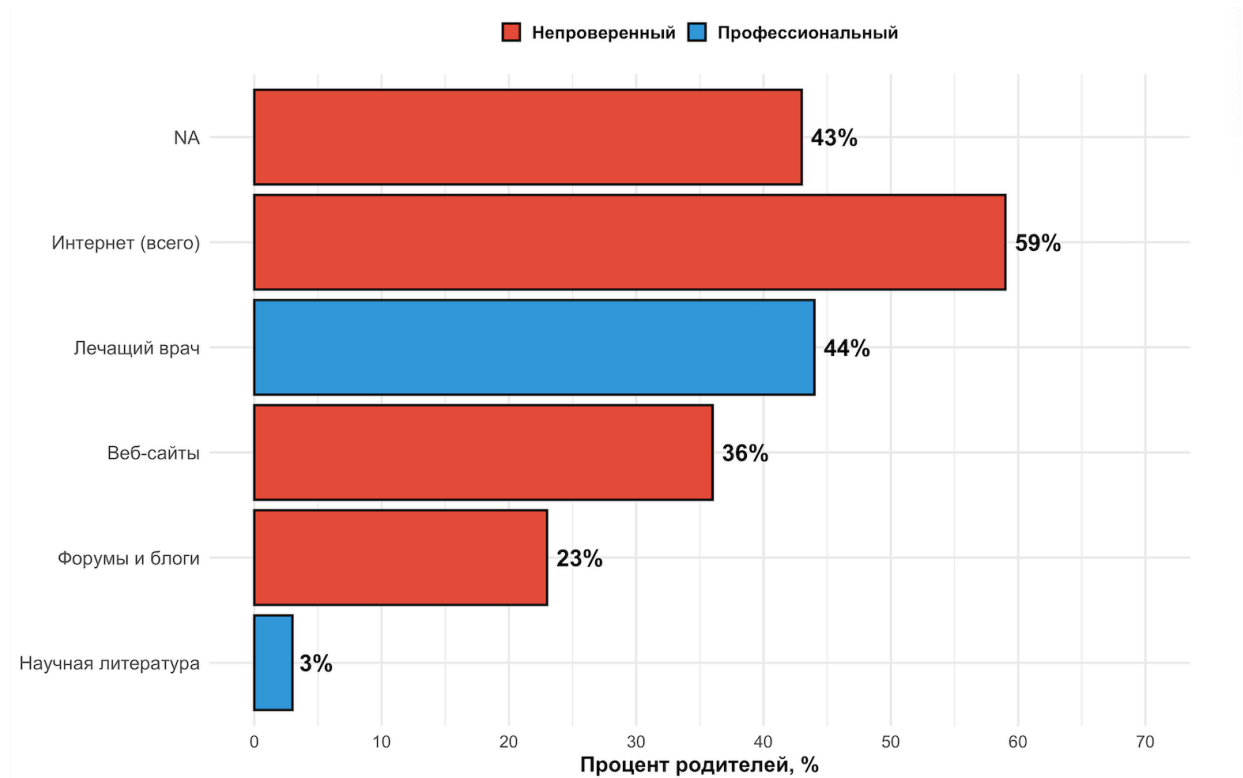
При изучении факторов приверженности к иммунопрофилактике мы сопоставили показатели продолжения вакцинации с рядом социально-демографических и клинических переменных. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий между группами, продолжающими и прекратившими вакцинацию, по следующим параметрам: пол пациента ($p=0,6$), фенотип воспалительного заболевания кишечника (БК vs ЯК, $p=0,4$), социальный статус родителей ($p=0,53$) и уровень образования матери ($p=0,35$). Единственным статистически значимым предиктором оказалась субъективная оценка родителями важности вакцинации ($p=0,012$). Изначально положительное отношение к иммунизации было значительно связано с более высокой вероятностью продолжения вакцинации после начала ВЗК. Мы также обнаружили значимую связь между собственным статусом вакцинации родителей и решением вакцинировать своего ребенка ($p=0,02$). Родители, прошедшие профилактическую вакцинацию во взрослом возрасте, с большей вероятностью продолжали вакцинировать своего ребенка после постановки диагноза ВЗК (Таблица 15).

Таблица 15 – Факторы, повлиявшие на решение о продолжении вакцинации после начала ВЗК

Характеристика	Продолжили вакцинацию	Отказались от вакцинации	p-value
Количество пациентов с ВЗК, n (%)	24 (22)	85 (78)	н/д
Клинический фенотип			
БК, n (%)	11 (45,8)	44 (51,8)	0,400
ЯК, n (%)	13 (54,2)	41 (48,2)	
Пол, n (%)			
мужской	12 (50)	45 (53)	0,600
женский	12 (50)	40 (47)	
Основная деятельность, n (%)			
школьник (очная форма)	19 (79,2)	65 (76,5)	0,009*
школьник (домашнее обучение)	2 (8,3)	3 (3,5)	<0,001*
студент колледжа	2 (8,3)	5 (5,9)	<0,001*
дошкольник (посещает детский сад)	0	7 (8,2)	n/a
дошкольник (не посещает детский сад)	1 (4,2)	5 (5,9)	<0,001*
Образование матери, n (%)			
высшее образование	22 (91,7)	72 (84,7)	0,350
незаконченное высшее образование	0	1 (1,2)	
незаконченное среднее образование	2 (8,3)	12 (14,1)	
Отношение матери к вакцинации, n (%)			
положительное	22 (91,7)	50 (58,8)	0,012*
скептическое	2 (8,3)	26 (30,6)	
отрицательное	0	9 (10,6)	
Вакцинация родителей (взрослых), n (%)			
вакцинированы	21 (87,5)	57 (67,1)	0,02*
не вакцинированы	3 (12,5)	28 (32,9)	
Примечания: p <0,05 считается статистически значимым. Значимые результаты отмечены звездочкой (*)			

Также в ходе опроса было установлено, 43% респондентов не искали информацию о возможностях дальнейшей вакцинации после дебюта ВЗК. Более половины опрошенных родителей (65; 59.6%) изучали возможность продолжения

вакцинопрофилактики. Среди тех, кто изучал, интернет был основным источником (59%) информации Рисунок 17, включая веб-сайты (36%), а также тематические блоги и форумы (23%). Для 44% респондентов лечащий врач был основным источником информации (Рисунок 17). Только 3% респондентов сообщили, что самостоятельно искали и читали профессиональную литературу и/или посещали образовательные курсы.



Примечание: NA – не искали информацию

Рисунок 17 – Основные источники информации о возможности вакцинопрофилактики детей с ВЗК по мнению респондентов (авторский рисунок)

Для выявления предикторов продолжения вакцинации после начала ВЗК мы провели бинарный логистический регрессионный анализ, включив в качестве возможных предикторов уровень образования респондентов (матери) и отношение респондентов к вакцинации. Полученная модель (Рисунок 18) была статистически значима ($\chi^2=13,8$; $p=0,009$). Модель обладала низкой объясняющей способностью (R^2 Макфаддена 0,115). В ходе анализа было установлено, что фактор “отношение к вакцинации” (ОШ 4,43; 95% ДИ 1,21 – 16,2; $p=0,024$) является достоверным предиктором, но не является единственным определяющим фактором. Процесс

принятия решения о вакцинации при ВЗК является многофакторным и сложным. Родители, выражавшие скептицизм, со значительно меньшей вероятностью продолжали вакцинацию по сравнению с теми, кто имел положительное отношение. Уровень образования респондента не показал статистически значимой связи с решением продолжить вакцинацию ($p > 0,05$).



Рисунок 18 – Результаты бинарной логистической регрессии: факторы, ассоциированные с продолжением вакцинации после установления диагноза ВЗК (авторский рисунок)

На основании результатов анкетирования установлено, что 78% родителей детей с ВЗК отказались от проведения возможной догоняющей вакцинации. На наличие аллергических реакций на вакцины у своих детей указали 0,94% респондентов. В 8,8% случаев родители отмечали у своих детей негативные явления в связи с иммунизацией АКДС.

Тем не менее, более половины (59,6%) опрошенных изучали возможность возобновления вакцинопрофилактики. Для 59% респондентов основным источником информации о возможности возобновления вакцинации являлся интернет в виде сайтов, интернет-форумов, социальных сетей. Однако 43% участников не интересовались возможностью продолжения вакцинопрофилактики.

Наиболее значимым фактором является отношение родителей к вакцинации: скептически настроенные родители в 4,43 раза чаще отказываются от вакцинации,

чем родители с позитивным отношением. Положительное отношение к иммунизации свидетельствует о высокой вероятности продолжения вакцинации после начала ВЗК.

ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ СТРАТЕГИИ РАЦИОНАЛЬНОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

5.1. Особенности вакцинопрофилактики детей с воспалительными заболеваниями кишечника

В настоящее время лечение детей с ВЗК включает иммуносупрессивные и неиммуносупрессивные препараты. Основные виды препаратов представлены в таблице 16.

Оптимальным подходом к вакцинации детей с ВЗК при назначении ИСТ является догоняющая вакцинация недостающих по возрасту прививок до начала ИСТ, так как на фоне ИСТ эффективность живых и неживых вакцин может оказаться неполной, а риски применения живых вакцин и связанных с ними ПППИ повышаются.

Для формирования адекватного иммунного ответа вакцинацию неживыми вакцинами следует проводить по возможности за 2-4 недели до начала ИСТ, живыми вакцинами – не менее чем за 4 недели до начала ИСТ. При необходимости возможно определение уровня антител в крови и, в зависимости от наличия/отсутствия иммунного ответа, назначить дополнительные бустерные дозы вакцин [7, 112, 113, 114].

В зависимости от дозы ИСТ, которую получают пациенты с ВЗК, можно достигнуть разной степени иммуносупрессии, от которой будет зависеть возможность вакцинации аттенуированными вакцинами. Данные о препаратах и степени иммуносупрессии (в зависимости от доз препаратов) представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Препараты, применяемые в терапии детей с ВЗК (с указанием дозировок и степени иммуносупрессии) [63, 99, 115, 116, 117]

Препарат / группа препаратов	Уровень иммуносупрессии и ее эффекты
------------------------------	--------------------------------------

Продолжение таблицы 16

Аминосалицилаты	Нет системного действия	
Глюкокортикостероиды		
Топические стероиды	Нет системного действия в дозе <6 мг/день (будесонид пероральный)	Системная иммуносупрессия пероральными стероидами (будесонид пероральный) в дозе >6 мг/сутки
Системные глюкокортикостероиды (ГКС)	Иммуносупрессия умеренной степени с применением доз ГКС <10 мг/сутки	Иммуносупрессия средней и тяжелой степени с применением доз ГКС ≥ 20 мг/сутки в течение >2 недель
Антиметаболиты и ингибиторы кальциневрина		
Меркаптопурин	Иммуносупрессия средней и тяжелой степени с применением доз меркаптопурина $\geq 1,5$ мг/кг/сутки	
Микофенолат	Иммуносупрессия средней и тяжелой степени с применением доз микофенолата ≥ 30 мг/кг/сутки	
Метотрексат	Иммуносупрессия средней и тяжелой степени с применением доз метотрексата >0,4 мг/кг/неделя	
Азатиоприн	Иммуносупрессия средней и тяжелой степени с применением доз азатиоприна >3 мг/кг/неделя	
Циклоспорин	Иммуносупрессия средней и тяжелой степени с применением доз циклоспорина >2,5 мг/кг/сутки	
Такролимус	Иммуносупрессия средней и тяжелой степени с применением доз такролимуса > 1,5 мг/сутки	
Биологические препараты и малые молекулы		
Ведолизумаб	Нет системного иммуносупрессивного действия, но повышен риск развития ОКИ	
Ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб)	Высокий уровень иммуносупрессии, начиная с низких доз препаратов. Комбинированная терапия данных препаратов вместе с системными ГКС, метотрексатом, азатиоприном приводит к увеличению уровня иммуносупрессии	
Ингибиторы JAK-киназ (тофацитиниб / упадацитиниб)		
Устекинумаб		

5.2. Рекомендации и алгоритм вакцинации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Пациентам с ВЗК можно проводить иммунизацию неживыми вакцинами, так как, согласно проведенным исследованиям, они не вызывают серьезных ПППИ у

пациентов с данным диагнозом, даже если они находятся на ИСТ [7, 31]. Для достижения максимальной защиты следует выбирать подходящее время для плановой вакцинации (таблица 16).

Вакцинация по эпидемическим показаниям, в том числе экстренная (постэкспозиционная) неживыми вакцинами может проводиться на фоне ИСТ, независимо от активности заболевания, в сочетании с другими методами профилактики (химиопрофилактика, пассивная иммунопрофилактика), если таковые доступны [63].

Детям с воспалительными заболеваниями кишечника показаны все плановые прививки неживыми вакцинами согласно НКПП и РКПП, вакцинацию против гепатита В, пневмококковой инфекции, столбняка, дифтерии, коклюша, полиомиелита, Нiв, гриппа, гепатита А, менингококковой инфекции и вируса папилломы человека, с учетом их возраста и статуса иммуносупрессивной терапии.

Особую важность имеет догоняющая вакцинация при незавершённых курсах: ранее введённые дозы засчитываются, курс продолжается с места остановки, а минимальные интервалы между дозами должны строго соблюдаться. Для детей на ИСТ или с высоким риском тяжёлых инфекций (пневмококковой, менингококковой, ВГА, ВГВ) предусмотрены усиленные схемы – комбинация нескольких типов вакцин, ревакцинации и, при контакте с возбудителем, постконтактная профилактика с использованием вакцины и иммуноглобулина.

Вакцинация против гриппа рекомендована ежегодно всем детям с ВЗК, независимо от активности заболевания, а вакцинация против ВПЧ настоятельно рекомендуется подросткам (особенно на ИСТ) для профилактики ВПЧ-ассоциированных опухолей.

Применение живых аттенуированных вакцин нужно рассматривать у пациентов с ВЗК на индивидуальной основе в зависимости от принимаемой ими терапии, взвешивая риск инфекционного заражения, ожидаемую пользу вакцинации и потенциальный риск развития инфекции, ассоциированной с вакцинацией [63].

Вакцинация живыми вакцинами возможна только тем пациентам, кто не получает ИСТ (вакцинация возможна за четыре и более недели до начала ИСТ или через три месяца после приостановки ИСТ, кроме ГКС; в случае терапии ГКС вакцинация возможна после приостановки терапии на один месяц). Дети с ВЗК, которые не получают ИСТ не имеют ограничений по вакцинации живыми вакцинами. Отдельно стоит отметить ограничения по вакцинации против ветряной оспы. В виду наличия риска развития синдрома Рея на фоне приема препаратов аминосалициловой кислоты, детям с ВЗК, получающим препараты на основе аминосалициловой кислоты следует воздерживаться от вакцинации против ветряной оспы. Вакцинация неживыми вакцинами может проводиться всем детям с ВЗК без ограничений, независимо от характера проводимой терапии и тяжести клинического течения заболевания.

5.3. Маршрутизация детей с воспалительными заболеваниями кишечника для проведения вакцинопрофилактики в Москве

Основные виды живых и неживых вакцин, применяемые для вакцинации детей с ВЗК представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Вакцинация пациентов с ВЗК [104].

Иммунопрофилактика	Рекомендации
Неживые вакцины в рамках НКПП	
Сезонный грипп (неживые вакцины)	Рекомендуется всем детям с системными заболеваниями в соответствии с НКПП и РКПП
Гепатит В	
Пневмококковая инфекция (13-валентная вакцина)	
Дифтерия, столбняк	
Коклюш	
Полиомиелит (ИПВ)	
Гемофильная инфекция типа b	
Вакцинация в рамках регионального календаря г. Москвы	
Вирусный гепатит А	с 3 до 6 лет при поступлении в ДДУ

Продолжение таблицы 17

Менингококковая инфекция АСУW	с 3 до 6 лет
Вирус папилломы человека (ВПЧ)	девочки 12 – 13 лет
Дополнительно	
Пневмококковая инфекция (23-валентная вакцина)	Иммунокомпрометированным пациентам через 8 недель после завершения первичного курса вакцинации от пневмококковой инфекции
Клещевой энцефалит	Выезжающим в эндемичные регионы
Брюшной тиф	
Бешенство	Постэкспозиционная профилактика
Живые ослабленные вакцины	
БЦЖ/БЦЖ-М	Не применяется у детей с ВЗК на ИСТ. У пациентов без ИСТ – по стандартному графику
Ротавирус	Не применимо (возраст применения вакцины приходится на период до возможного дебюта ВЗК)
Полиомиелит (ОПВ)	Не применяется у детей с ВЗК на ИСТ; Рекомендовано введение ИПВ
Корь-краснуха-паротит (первичная вакцинация)	Вакцинация возможна за 4 и более недель до начала ИСТ и после 3 мес. приостановки ИСТ, кроме ГКС. В случае терапии ГКС – вакцинация после приостановки на 1 месяц
Корь-краснуха-паротит (ревакцинация)	а) Может проводиться пациентам, получающим 5-АСК
	б) Ревакцинация возможна за 4 и более недель до начала ИСТ и после 3 мес. приостановки ИСТ, кроме ГКС. В случае терапии ГКС – вакцинация после приостановки на 1 месяц
Ветряная оспа	Вакцинацию/ревакцинацию следует отложить пациентам, получающим препараты 5-АСК (отмена препарата на 6 недель)
	Ревакцинация возможна за 4 и более недель до начала ИСТ и после 3 мес. приостановки ИСТ, кроме ГКС. В случае терапии ГКС – вакцинация после приостановки на 1 месяц
Желтая лихорадка	Следует избегать всем пациентам, получающим ИСТ

Как уже было установлено, 70% пациентов с ВЗК находились на базисной терапии, включающую азатиоприн и месалазин. В 30% случаев в лечение

пациентов с ВЗК используется Генно-инженерная биологическая терапия. Исходя из данных о состоянии клинической активности и лечении был разработан алгоритм вакцинации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (Рисунок 19) и произведен расчет пациентов, которые могут продолжить вакцинацию. Живыми вакцинами можно вакцинировать пациентов с ВЗК в стадии ремиссии или низкой клинической активности, получающих в качестве терапии только препараты месалазина [63]. Живыми вакцинами можно вакцинировать 84 пациента с ВЗК (33,73%), из них 52 пациента с диагнозом язвенный колит и 32 с диагнозом болезнь Крона. В связи с гипотетическим риском развития синдрома Рея пациенты, которые принимают любые препараты на основе 5-АСК не должны получать вакцину от ветряной оспы. Неживыми вакцинами можно вакцинировать пациентов получающих иммуносупрессивную терапию. Среди обследованных детей с ВЗК 165 человек (66,27%) имеют возможность продолжить вакцинацию неживыми вакцинами.

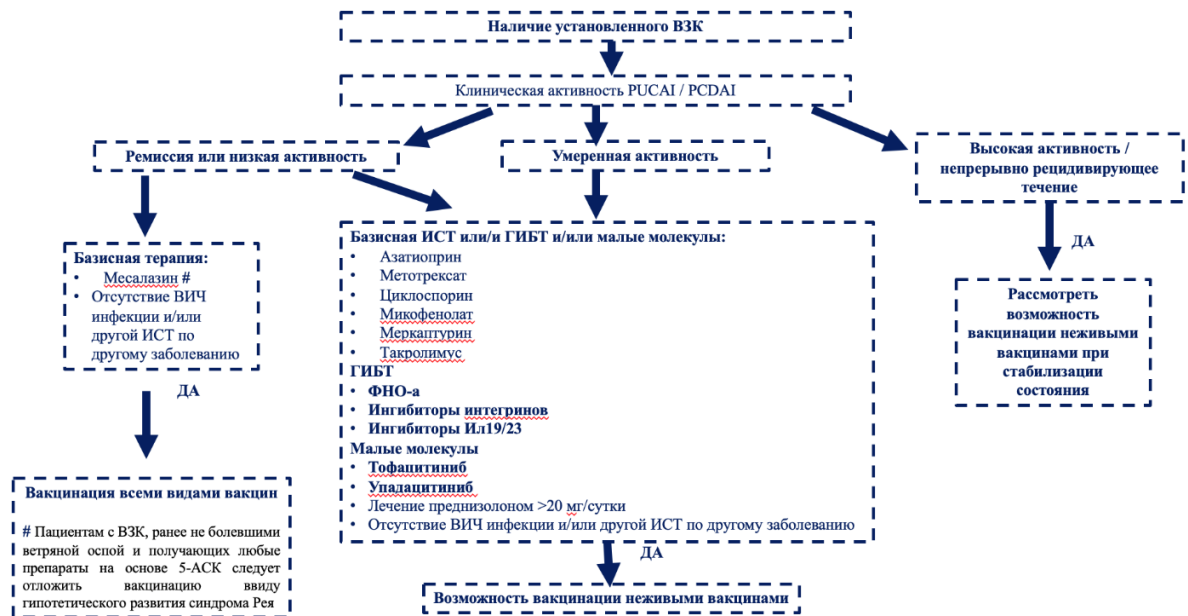


Рисунок 19 – Алгоритм вакцинации пациентов с ВЗК (авторский рисунок)

Для применения алгоритма вакцинопрофилактики детей с воспалительными заболеваниями кишечника в клинической практике, создана Программа для ЭВМ - онлайн-калькулятор «Алгоритм принятия врачебных решений вакцинации детей с ВЗК» для уточнения возможности вакцинации детей с ВЗК конкретными (живыми

и неживыми) вакцинами (<https://qvj4n5cv56-ops.github.io/vzk-vaccination-calculator/>; Рисунок 20).

Рисунок 20 – Онлайн-калькулятор «Алгоритм принятия врачебных решений вакцинации детей с ВЗК» (авторский рисунок)

Врач-педиатр участковый на амбулаторном приеме ребенка с ВЗК следует алгоритму маршрутизации (Рисунок 21) [63]:

1. Проверяет вакцинальный статус пациента (защищенность против инфекций, включенных в НКПП и РКПП). Для этого анализируются данные о

ранее выполненных профилактических прививках и информацию о перенесенных вакциноуправляемых инфекциях, указанных в ЭМК и ЕМИАС.

Если данные о вакцинации или перенесенном заболевании отсутствуют в ЭМК ЕМИАС, но пациент утверждает, что вакцинирован против данной инфекции (медицинская документация о ранее выполненных иммунизациях не сохранена) или перенес заболевание, наиболее целесообразно рекомендовать проведение серологического исследования крови. При неизвестном прививочном анамнезе для определения графика вакцинации против КПК рекомендовано использовать подход к вакцинации как для непривитого пациента. При неизвестном прививочном анамнезе для определения графика вакцинации против дифтерии и столбняка может быть проведен анализ на наличие антител к дифтерии и столбняку.

2. Проверяет наличие осмотра врача-гастроэнтеролога Центра лечения воспалительных заболеваний кишечника и печени ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за последние 3 месяца с заключением об активности ВЗК, а также наличие заключения об отсутствии или наличии противопоказаний к вакцинации.

2.1. При отсутствии у пациента осмотра врача-гастроэнтеролога с заключением об активности ВЗК педиатру следует направить на консультацию врача-гастроэнтеролога в Центр лечения воспалительных заболеваний кишечника и печени ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (Приложение Б).

2.2. При отсутствии противопоказаний к вакцинации по результатам заключения врача-гастроэнтеролога Центра лечения воспалительных заболеваний кишечника и печени ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» врачу-педиатру участковому следует составить с учетом рекомендаций врача-гастроэнтеролога индивидуальный график вакцинации, довести его в доступной для родителей (законных представителей) форме по срокам проведения и видам профилактических прививок, используемым вакцинам, возможным ПППИ. После чего врачом-педиатром участковым оформляется допуск на вакцинацию, назначение конкретных вакцин в ЭМК ЕМИАС, и пациент направляется в прививочный кабинет.

При отказе пациента от вакцинации врач-педиатр:

- Оформляет отказ от проведения вакцинации в поликлинике по месту прикрепления.

2.3. Если осмотр врачом-гастроэнтерологом за последние 3 месяца имеется, в заключении отражены противопоказания для вакцинации, необходимо оформить медицинский отвод от вакцинации в ЭМК ЕМИАС пациента.

Врач-гастроэнтеролог Центра лечения воспалительных заболеваний кишечника и печени ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» на амбулаторном приеме ребенка с ВЗК:

1. При отсутствии противопоказаний к вакцинации врачу-гастроэнтерологу следует прописать в протоколе осмотра: сроки вакцинации в зависимости от проводимой ИСТ, а также разрешенные для профилактики вакцины (неживые и/или живые/конкретные вакцины по эпидемическим показаниям).

2. При наличии у ребенка противопоказаний к проведению иммунопрофилактики врачу-гастроэнтерологу следует прописать в заключении рекомендации, с обязательным указанием длительности, обоснованием и видом медицинского отвода (полный – от всех профилактических прививок / частичный – от отдельных наименований вакцин или инфекций).



Рисунок 21 - Скрининговая памятка для врачей педиатров

70% пациентов с ВЗК находились исключительно на базисной терапии, включающую азатиоприн и месалазин. Разработанный алгоритм вакцинопрофилактики у детей с ВЗК позволяет персонализировать подход к вакцинации, повысить ее уровень.

Вакцинацию живыми аттенуированными вакцинами, могут продолжить пациенты, получающие в качестве терапии только месалазин. Исключение составляет вакцина против ветряной оспы, применение которой противопоказано в связи с гипотетическим риском развития синдрома Рея.

Пациентам с ВЗК разрешено введение неживых вакцин вне зависимости от проводимого лечения, поскольку они не вызывают тяжелых осложнений даже на фоне ИСТ [118, 119]. Для формирования полноценного поствакцинального иммунитета рекомендуется выбирать период ремиссии или минимальной медикаментозной нагрузки, откладывая плановую иммунизацию при назначении высоких доз иммуносупрессивной терапии.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 6 лет. В антенатальном периоде развития без особенностей. На первом году жизни рос и развивался гармонично. Все прививки сделаны по возрасту, согласно региональному календарю профилактических прививок (на момент клинического наблюдения вакцинация от ветряной оспы не входила в перечень регионального календаря профилактических прививок).

В первые месяцы жизни отмечались колики, беспокойный сон. Также с первых месяцев жизни стали возникать эпизоды жидкого стула, с незначительными примесями слизи и крови. На тот момент находился на грудном вскармливании. На фоне элиминации коровьего молока из рациона матери наступило улучшение. Состояние было трактовано, как аллергия на белок коровьего молока (АБКМ). Также с раннего возраста отмечались атопические реакции (крапивница) на мед, клубнику, яблоко. С марта 2017 года (в 5 лет) у ребенка впервые возникли жалобы на боли в животе, чаще ночного характера, разжиженный стул (до 12 раз за сутки). Родители стали отмечать вялость, быструю утомляемость. Пациент был консультирован участковым педиатром. Состояние было расценено, как кишечная инфекция неустановленной этиологии и пациент был направлен на амбулаторное лечение, с рекомендацией приема фуразолидона. Проводимая терапия оказалась неэффективна. Описанные жалобы сохранялись и на протяжении последующих двух месяцев состояние не изменялось.

В июне 2017 года пациент впервые был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение нашей клиники. На момент госпитализации, у пациента отмечались жалобы на жидкий стул до 8-10 раз в стуки, с примесями крови и слизи, боли в околопупочной области, слабость. Пациенту были исключены кишечные инфекции (сальмонеллез, шигеллез, иерсиниоз, эшерихиозы, кампилобактериоз), целиакия. По результатам клинико-лабораторного исследования была выявлена умеренная воспалительная реакция (СРБ 11 мг/л, СОЭ 39 мм/ч, фекальный кальпротектин 1225 мкг/г). Других изменений обнаружено не было. Пациенту была проведена илеоколоноскопия, в

ходе которой были выявлены множественные эрозии, микроабсцессы; выраженная контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки и купола слепой кишки. По данным ЭГДС эрозивно-язвенных изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявлено не было. Учитывая характер клинико-инструментальных изменений, данные анамнеза, пациенту был установлен диагноз недифференцированного колита и начато лечение месалазином в дозировке 750 мг в сутки.

Через 3 месяца ребенок повторно был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение. Состояние оценивалось как стабильное. Отмечено урежение частоты стула (до 7 раз в сутки), исчезновение примесей крови. По данным лабораторных исследований воспалительная реакция имела тенденцию к снижению (СРБ 7 мг/л, СОЭ 24 мм/ч; фекальный кальпротектин 440 мкг/г). Проводимая терапия была оставлена в том же объеме. Ребенок был выписан под амбулаторное наблюдение гастроэнтеролога и педиатра.

В конце ноября 2017 года, в возрасте 6 лет, пациент перенес ветряную оспу. При осмотре врачом-педиатром участковым у пациента была отмечена обильная полиморфная сыпь, представленная характерными для ветряной оспы везикулами на неинфильтрированном основании, папулами и корочками на гиперемизированном фоне, с выраженным кожным зудом; повышение температуры тела до 39С. Клинически была верифицирована ветряная оспа, типичное течение, среднетяжелая форма. В это же время, пациент начал предъявлять жалобы на боли в животе, учащение стула (до 15 раз в сутки) с вновь появившимися примесями крови. Впервые были отмечены артралгии. Пациент проходил лечение в инфекционном стационаре и был выписан через 10 дней.

На фоне перенесенной инфекции состояние пациента по основному заболеванию ухудшилось. Пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение. При госпитализации обращали на себя внимание суставной синдром, представленный мигрирующими болями в суставах нижних конечностей, выраженная вялость пациента. Жалобы на боли в животе, учащение стула (до 15 раз в сутки; ночные пробуждения) с примесями крови и

слизи сохранялись. По данным клинико-лабораторных исследований отмечено увеличение воспалительных маркеров (СРБ 14 мг/л, СОЭ 25 мм/ч; фекальный кальпротектин 796 мкг/г). По данным колоноскопии выявлена выраженная контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки на всем ее протяжении, мелкие эрозивно-язвенные дефекты толстой кишки; купол слепой кишки, а также терминальный отдел подвздошной кишки были интактны. УЗИ суставов (коленных) не выявило признаков синовита. Диагноз был сформулирован следующим образом: «Язвенный колит, воспалительная форма, умеренная клиническая активность (PUCAI 35), умеренная эндоскопическая активность (UCESI 5 – 6), непрерывно-рецидивирующее течение; внекишечное проявление – артралгии». Доза месалазина была увеличена до 1000 мг в сутки, назначен курс глюкокортикостероидов в дозе 1 мг/кг с постепенной отменой. Рекомендован прием НПВП для купирования суставного синдрома. С учетом характера течения язвенного колита (раннее начало) в дальнейшем пациенту может быть показано подключение генно-инженерной биологической терапии.

Заключение: данное клиническое наблюдение демонстрирует случай обострения язвенного колита с присоединением внекишечных проявлений (суставного синдрома) на фоне перенесенной ветряной оспы у непривитого пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинопрофилактика при ВЗК имеет ключевое значение, учитывая повышенный риск инфекционных осложнений у данной категории пациентов, особенно на фоне иммуносупрессии. Исследования показывают, что дети с ВЗК, особенно получающие иммуносупрессивную терапию, могут иметь ослабленный ответ на вакцины. Инфекции, вирусные и бактериальные, являются потенциальными триггерами обострений основного заболевания у детей. Иммунная дисрегуляция при ВЗК может способствовать более выраженным реакциям на инфекции, что ведёт к обострениям. Профилактика инфекций посредством вакцинации рассматривается как важная мера снижения риска обострений у детей с ВЗК. Однако охват вакцинацией детей с ВЗК остаётся недостаточным, что связано как с недостаточной осведомлённостью врачей, так и с опасениями родителей и специалистов относительно безопасности вакцин [38, 39, 40].

Рекомендации большинства национальных и международных обществ (ESPGHAN, ECCO, CDC) подчёркивают важность соблюдения календаря прививок, даже у пациентов, получающих иммуносупрессию. Европейские (ECCO) и канадские клинические рекомендации подчеркивают, что живые вакцины (против кори, паротита, краснухи (КПК), ветряной оспы и др.) противопоказаны пациентам, получающим высокодозную иммуносупрессию (например, анти-ФНО терапию в комбинации с тиопуринами, высокие дозы кортикостероидов) [7, 8, 80]. Живые вакцины могут быть безопасны в период ремиссии или при низких дозах иммунодепрессантов. Это требует индивидуального подхода к вакцинации, учета иммунного статуса пациента и временных интервалов между введением вакцин и иммуносупрессивной терапией.

По результатам комплексной оценки группы наблюдения нами установлено, что в 70% случаев имеет место базисная терапия. Лидирующее место среди препаратов базисной терапии занимает месалазин (99,2% и 93,8% у пациентов с ЯК и БК соответственно). Самым распространенным иммуномодулятором был

азатиоприн (ЯК 48% и БК 50%). Как минимум один курс приема ГКС был зафиксирован среди 38% пациентов с ВЗК. Генно-инженерная биологическая терапия использовалась в лечении 30% пациентов, при этом преимущественно использовались ингибиторы ФНО- α . Препараты из группы off-label использовали значительно реже: ведолизумаб назначали в качестве второй линии терапии, в связи с развитием неэффективности или побочных эффектов от препаратов ФНО- α ; ингибиторы янус-киназ применяли в 2,4% случаев для «усиления» эффекта от терапии ФНО- α . Медиана длительности использования иммуномодуляторов (для 62 человек) составила 51 месяц (IQR 22 – 84), для ГИБТ (для 45 человек) - 39 месяцев (IQR 22,5 – 79,5).

Уровень охвата иммунизацией оценивался согласно целевым показателям развития иммунопрофилактики инфекционных болезней, установленным на 2024 год в распоряжении Правительства Российской Федерации от 18.09.2020 N 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года», а так же как согласно постановлению Главного 113 государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 N 4 (ред. от 25.05.2022) «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21» [60, 61].

Лидирующее место по уровню охвата иммунизацией занимает вакцинация против туберкулеза (БЦЖ/БЦЖ-М) – 95,6% (n=238) у детей с ВЗК и 90,4% (n=226) в контрольной группе [63]. Данный уровень охвата иммунизацией соответствует рекомендованным показателям высокого глобального охвата (95%), установленным ВОЗ у детей с ВЗК.

Уровень охвата иммунизацией против гепатита В равен 87,6% (n=218) у детей с ВЗК и 90,8% (n=227) в контрольной группе, против дифтерии – 90,8% (n=226) и 92,8% (n=232) соответственно, что соответствует глобальному уровню охвата ВОЗ (85%), но не соответствует целевым показателям развития иммунопрофилактики инфекционных болезней в обеих группах пациентов, установленным на 2023 год (95%) в распоряжении Правительства Российской

Федерации от 18.09.2020 N 2390-р «Об утверждении Стратегии развития 114 иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» [65].

Охват иммунизацией против кори у пациентов с ВЗК составил 87,6% (n=218), для контрольной группы этот показатель выше и составляет 92,0% (n=230), для краснухи 83,1% (n=207) и 91,2% (n=228) соответственно, для эпидемического паротита 86,0% (n=214) в группе ВЗК и 90,4% (n=226) в контрольной группе, что выше общемирового уровня охвата по данным ВОЗ (70%) [65, 66], однако согласно постановлению Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 N 4 (ред. от 25.05.2022) «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21» [64], для обеспечения иммунитета к кори, краснухе и эпидемическому паротиту, достаточного для предупреждения распространения инфекции среди населения, охват иммунизацией должен составлять не менее 95%. При этом охват полной вакцинацией менее 70% пациентов с ВЗК от краснухи, немногим лучше от кори и паротита, 71,9% и 71% пациентов с ВЗК.

Охват иммунизацией против полиомиелита составил 94,4% (n=235) в исследуемой группе и 94,0% (n=235) в контрольной, что выше рекомендованного уровня охвата по данным ВОЗ (85%) [66, 67], но стоит отметить, согласно постановлению Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 N 4 (ред. от 25.05.2022) «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21» [64], для создания коллективного иммунитета, вакцинация против полиомиелита должна составлять не менее 95%. Охват иммунизацией против коклюша составил у пациентов больных ВЗК 92,4% (n=230), у здоровых детей 92,0% (n=230), что выше мирового значения охвата, рекомендованного ВОЗ (85%) [66, 67], но ниже показателя законченной вакцинации детей, согласно действующим нормативно-правовым актам в России, которая должна составлять не менее 95% [67]. Большинство пациентов с ВЗК (87% для коклюша и 80,3% для полиомиелита) не завершили соответствующую вакцинацию не из-за заболевания, а по другим причинам, так как дебют ВЗК у 80% детей наступил после возраста планирования вакцинации.

Охват иммунизацией существенно ниже среди больных с ВЗК относительно детей из контрольной группы: от пневмококковой инфекции (21,3% против 47,2%) и менингококковой инфекции (10,8% против 38%). Пациенты с ВЗК значительно реже были вакцинированы против гемофильной инфекции по сравнению с группой здоровых детей (17,7% против 41,2%), ротавирусной инфекции (1,6% против 13,6%) и гриппа (57,4% против 78,4%). Охват иммунизации от ветряной оспы был достаточно низким в обеих группах и составлял 10%.

Пациенты с ВЗК имели более низкий охват завершённой вакцинации по сравнению с пациентами из здоровой группы. Менее 70% пациентов завершили иммунизацию от краснухи, 71,9% и 71% пациентов с ВЗК завершили вакцинацию от кори и эпидемического паротита. В 4 раза реже пациенты с ВЗК завершали вакцинацию от гемофильной инфекции по сравнению со здоровой группой. От ротавирусной инфекции ни один из пациентов с ВЗК не завершил полную вакцинацию (ВЗК и здоровая группа, при 0 и 26 (10,4%), $p < 0,001$).

Проведенный МАС анализ состояния вакцинации у детей с ВЗК и контрольной группой показал, что среди больных ВЗК, достоверно большая численность привитых неполностью. Тенденция усиливается с увеличением возраста детей с ВЗК, что указывает на нарастающее отставание от национального календаря профилактических прививок по мере взросления пациентов. По мере увеличения возраста среди здоровых детей также возрастает доля детей с неполным вакцинальным статусом. Вакцина БЦЖ, проводимая в роддоме на 3-7-й день жизни новорождённого, оказала минимальное влияние на общую вариабельность вакцинального статуса в исследуемой выборке. Наличие или отсутствие прививки БЦЖ не зависело ни от уровня полноты вакцинации в целом, не от принадлежности ребёнка к группе с ВЗК или здоровым детям. Выявленный недостаточный охват полной вакцинации от коклюша и полиомиелита у пациентов с ВЗК, который не объясняется возрастом дебюта заболевания, что указывает на упущенные возможности вакцинации до манифестации ВЗК. Установлено, что общая неполнота вакцинации, в большей степени, ассоциирована с принадлежностью к группе ВЗК и увеличением возраста ребёнка.

Была проанализирована частота вакциноуправляемых инфекций в обследованной группе. Большая часть случаев вакциноуправляемых инфекций приходится на ветряную оспу (14,5%) – 36 случаев из 249 человек с ВЗК, что составляет 75% всех случаев зарегистрированных инфекций. Это свидетельствует о высокой уязвимости пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника к вакциноуправляемым инфекциям [105].

В 18,5% заболевших ветряной оспой, получили минимум одну дозу вакцины. Среди двух пациентов, перенесших коклюш, один из них не получил ни одной дозы вакцины (ОШ 0,128 95% ДИ 0,0078 – 2,10; $p=0,09$). Пациенты, перенесшие краснуху и ротавирус не были вакцинированы. Всего было зафиксировано 3 случая (1,2%) заболевания ветряной оспой ротавирусной инфекцией 2 случая (0,8%), 1 случай заболевания коклюшем, после установления диагноза ВЗК. Никто из данных пациентов не начинал иммунизацию от данных заболеваний после дебюта ВЗК. Эти случаи сопровождались развитием обострения основного заболевания, с ухудшением клинического состояния, что в дальнейшем потребовало эскалации проводимой терапии.

Нами было проведено анкетирование родителей пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и родителей детей 1-й и 2-й группы здоровья детей. Для этого была разработана анкета с целью анализа отношения к вакцинации родителей детей с ВЗК и здоровых детей. В опросе приняли участие 215 респондентов, из них 109 (50,7%) человек – родители детей с ВЗК (55 пациентов с ЯК и 54 пациента с БК) и 106 (49,3%) – родители здоровых детей. Установлено, что 78% родителей детей с ВЗК отказались от проведения возможной догоняющей вакцинации. Тем не менее, более половины опрошенных изучали возможность возобновления вакцинопрофилактики. Основным источником информации о возможности возобновления вакцинации являлся интернет (59%) в виде социальных сетей, интернет-форумов, блогов. Однако 43% участников не интересовались возможностью продолжения вакцинопрофилактики. Поиск непроверенной и потенциально ненадежной информации, которая может сформировать неблагоприятное восприятие вакцинации. Например,

крупномасштабное исследование, проведенное среди российского населения, определило социальные сети и родительские форумы в качестве основного источника антивакцинных настроений. Опрос корейских пациентов с ВЗК показал, что подписки на профессиональные журналы были основным источником информации о ВЗК и вариантах вакцинации после начала заболевания [15, 88].

Вопрос безопасности вакцинации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, активно изучается в настоящее время. Рекомендации по иммунизации пациентов с ВЗК различаются в разных странах. Это указывает на то, что проблема не только в отношении к вакцинации пациентов и их родителей, но и в отсутствии единых протоколов, что влияет на низкий охват [14].

Обращаясь к работам отечественных авторов, стоит отметить о ряде публикаций с использованием анкетирования или специальных скрининговых программ для оценки состояния вакцинации у детей с ВЗК [27, 28, 29, 30].

Вакцинация детей с воспалительными заболеваниями кишечника должна проводиться с учетом активности заболевания и характера проводимой терапии. В созданной нами сводной таблице приводится влияние препаратов, применяемых для лечения ВЗК, на развитие и поддержание иммуносупрессии. Препараты, не обладающие системным иммуносупрессивным действием (аминосалицилаты, топические стероиды в низких дозах, ведолизумаб), позволяют проводить вакцинацию в стандартном режиме с соблюдением общих рекомендаций. При применении системных глюкокортикостероидов, антиметаболитов, ингибиторов кальциневрина, а также биологических препаратов (ингибиторов ФНО- α , ингибиторов JAK-киназ, устекинумаба) формируется иммуносупрессия различной степени выраженности – от умеренной до высокой, особенно при использовании средних и высоких доз или комбинированной терапии. Наиболее высокий уровень иммуносупрессии наблюдается при применении ингибиторов ФНО- α и их сочетании с системными ГКС, метотрексатом или азатиоприном, что требует исключения живых вакцин и проведения иммунизации преимущественно инактивированными препаратами. При терапии антиметаболитами и

ингибиторами кальциневрина также показано ограничение применения живых вакцин в связи с риском генерализованных инфекций.

Таким образом, определение клинической активности при воспалительных заболеваниях кишечника и степени иммуносупрессии на основании вида препарата, является ключевым этапом при планировании вакцинации детей с ВЗК. Индивидуализированный подход, учитывающий терапию и активность заболевания, позволяет обеспечить максимальную безопасность и эффективность вакцинопрофилактики у данной категории пациентов.

Вакцинация живыми аттенуированными вакцинами возможна среди пациентов с ВЗК в клинической ремиссии или при низкой активности заболевания на фоне терапии месалазином (кроме вакцины против ветряной оспы из-за гипотетического риска синдрома Рея при приёме 5-АСК). Вакцинация неживыми вакцинами проводится в случае применения иммуносупрессивной терапии. В случае высокой активности или непрерывно рецидивирующего течения ВЗК необходимо рассмотреть возможность вакцинации неживыми вакцинами при стабилизации состояния.

В сформулированных нами рекомендациях (таблица 17) мы опирались как на российские клинические рекомендации по ведению детей с ВЗК, так и на имеющиеся европейские, канадские и американские рекомендации по этой теме [36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44].

Догоняющую профилактическую вакцинацию можно рекомендовать более 60% участников исследования из группы ВЗК. По результатам исследования, 33,73% пациентов с ВЗК в клинической ремиссии или при низкой активности заболевания на фоне терапии месалазином, могут быть вакцинированы живыми и неживыми вакцинами. В 66,27% случаев у пациентов с ВЗК, получающих иммуносупрессивную терапию, показана вакцинация только неживыми вакцинами.

Особое внимание следует уделять вакцинопрофилактике, которая остаётся важным, но недооценённым аспектом комплексного наблюдения детей с ВЗК. В настоящее время обновлённые национальные и международные рекомендации по

вакцинации детей с воспалительными заболеваниями кишечника, содержат обобщённую информацию по вопросам иммунизации данной группы пациентов, однако не предлагают детализированных схем вакцинации с учётом конкретных нозологических форм и индивидуальных особенностей течения ВЗК. В этих документах основное внимание уделяется общим принципам безопасности и эффективности вакцинации, а также перечню вакцин, рекомендованных для пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии.

Нами разработано Методическое пособие «Вакцинация детей с воспалительными заболеваниями кишечника в городе Москве» для педиатров и врачей-детских гастроэнтерологов, осуществляющих ведение и иммунопрофилактику данной категории пациентов. Пособие направлено на повышение качества и безопасности вакцинопрофилактики у детей с ВЗК, с учетом особенностей течения основного заболевания и проводимой терапии. В документе подробно сформулированы клинико-лабораторные критерии, определяющие возможность проведения вакцинации, её сроки и объем в зависимости от активности заболевания и характера иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы, генно-инженерные биологические препараты и др.) [104]. Определены противопоказания и ограничения к применению живых и инактивированных вакцин, а также представлены рекомендации по индивидуализации графика иммунизации.

Современные отечественные научные работы посвящённые изучению вакцинации детей с ювенильным идиопатическим артритом, подтверждают безопасность, иммуногенность и клиническую эффективность вакцинации больных на иммуносупрессивной терапии [88, 89, 92, 120, 121]. Нами разработан алгоритм маршрутизации пациентов для проведения плановой и догоняющей вакцинации. Алгоритм включает этапы оценки вакцинального статуса, определения показаний и противопоказаний, выбора типа вакцины, оптимальных сроков иммунизации и последующего мониторинга.

В рамках цифровизации медицинской помощи создана Программа для ЭВМ «Алгоритм принятия врачебных решений вакцинации детей с ВЗК», представляющая собой электронный инструмент поддержки клинических решений. Программа позволяет на основании введенных клинических данных автоматически формировать персонализированные рекомендации по вакцинации, снижая риск врачебных ошибок и способствуя стандартизации подходов к иммунопрофилактике данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Созданный регистр вакцинации детей с ВЗК является инструментом оценки полноты вакцинации, выявления пациентов с риском вакциноуправляемых инфекций и их очагов; он позволит планировать объемы необходимой вакцинопрофилактики и проводить расчеты требуемых закупок вакцин. Регистр включает 249 пациентов с ВЗК г. Москвы: 121 с язвенным колитом, 128 с болезнью Крона. Разработанная и научно обоснованная система мероприятий позволит оптимизировать вакцинопрофилактику детей с ВЗК.

2. Охват иммунизацией детей с ВЗК достигал целевых показателей Программы действий в области иммунизации на период до 2030 года ВОЗ только для туберкулеза (96,6%), полиомиелита (94,4%) и дифтерии (90,8%); согласно утвержденной Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года - только для туберкулеза. Охват иммунизацией не достигал целевых значений: 87,6% для гепатита В, 85,4% для столбняка, 88,4% для коклюша, 87,6% для кори, 86,0% для паротита, 83,1% для краснухи, 54,4% для гриппа, 17,7% для гемофильной инфекции, 21,3% для пневмококка, 10,8% для ветряной оспы, 10,8% для менингококковой инфекции, 1,6% для ротавирусной инфекции, 4,8% для вируса папилломы человека, 0,8% для гепатита А, 0,4% для клещевого энцефалита.

3. Численность детей с ВЗК, завершивших вакцинацию, составила: туберкулез - 96,6%, гепатит В - 80,7%, корь - 71,9%, паротит - 71,0%, краснуха - 69,0%, дифтерия - 53,4%, полиомиелит - 21,7%, пневмококк - 17,7%, столбняк - 17,3%, коклюш - 12,9%, менингококковая инфекция - 9,6%, гемофильная инфекция - 6,4%, вирус папилломы человека - 4,0%, гепатит А - 4,0%, ветряная оспа - 2,4%, ротавирусная инфекция - 0%.

4. Охват иммунизацией достоверно снижается с возрастом: как пациентов с ВЗК, так и здоровых детей. Для детей с ВЗК, заболевших после 6 лет, характерен низкий уровень завершенной вакцинации от коклюша и полиомиелита вследствие достоверного уменьшения численности получивших последнюю, согласно НКПП ревакцинацию от коклюша и полиомиелита.

5. Подавляющее число случаев вакциноуправляемых инфекций (75%) у детей с ВЗК составила ветряная оспа. Во всех случаях вакциноуправляемых инфекций имело место отсутствие или неполная вакцинация против данной инфекции.

6. 33,73% пациентов с ВЗК, согласно проведенному нами исследованию, не получающих иммуносупрессивную терапию, могут вакцинироваться как живыми/аттенуированными (кроме ветряной оспы в связи с гипотетическим риском развития синдрома Рея на фоне приема препаратов на основе 5-АСК), так и неживыми вакцинами. Догоняющую вакцинацию живыми и неживыми вакцинами можно проводить пациентам с ВЗК, находящимся в клинической ремиссии или с низкой степенью активности заболевания на фоне приема месалазина. 66,27% пациентов с ВЗК, получающих иммуносупрессивную терапию, могут получать только неживые вакцины.

7. Проведенное анкетирование продемонстрировало низкую осведомленность родителей о возможности вакцинации детей с ВЗК после дебюта основного заболевания. Достоверным предиктором продолжения вакцинации является отношение родителей (ОШ 4,43; 95% ДИ 1,21 – 16,2; $p=0,024$); 59,6% опрошенных изучали возможность возобновления вакцинопрофилактики. Основным источником информации для родителей о вакцинации детей с ВЗК являлся интернет (59%) в виде социальных сетей, интернет-форумов, блогов; и лишь в 44% - лечащий врач.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение рекомендаций и алгоритма вакцинопрофилактики детей с ВЗК врачами педиатрами и гастроэнтерологами позволит персонализировать подход и повысить охват вакцинацией. Рекомендуется использование Программы для ЭВМ «Алгоритм принятия врачебных решений вакцинации детей с ВЗК» (<https://qvj4n5cv56-ops.github.io/vzk-vaccination-calculator/>).

2. Утвержденное Департаментом здравоохранения г. Москвы «Методическое пособие по вакцинации детей с воспалительными заболеваниями кишечника в городе Москве» рекомендовано для использования в практической работе врачей-педиатров и детских гастроэнтерологов при определении показаний и объема плановой и догоняющей вакцинации детей с ВЗК.

3. Использование врачами-педиатрами рекомендаций и алгоритма маршрутизации при вакцинации детей с ВЗК определяет объем необходимых предварительных обследований, показания для направления в Центр лечения воспалительных заболеваний кишечника и печени ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» для определения графика и сроков вакцинопрофилактики.

4. Ведение Регистра вакцинации детей с ВЗК позволит осуществлять контроль привитости детей с ВЗК, повысить охват иммунизацией и качество вакцинации. С учетом эпидемиологической значимости ветряной оспы в структуре вакциноуправляемых инфекций иммунизация от ветряной оспы должна проводиться в полном объеме соответственно Региональному календарю профилактических прививок.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

АДС-М – анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий

БК – болезнь Крона;

БПВТ – базисная противовоспалительная терапия

БЦЖ – вакцина туберкулезная (от фр. BCG – Bacillus Calmette-Gurin)

БЦЖ-М – вакцина туберкулезная для щадящей первичной иммунизации

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ЕМИАС – единая медицинская информационно-аналитическая система

ИПВ – инактивированная полиомиелитная вакцина

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

КПК – корь, краснуха, паротит

НКПП – национальный календарь профилактических прививок

ОПВ – оральная полиомиелитная вакцина

ОШ – отношение шансов

ПКИ – пневмококковая инфекция

ПППИ – побочные проявления после иммунизации

ПДИ-2030 – Программа действий в области иммунизации на период до 2030 года

ВОЗ

РКПП – региональный календарь профилактических прививок

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ЯК – язвенный колит

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation

Gavi – глобальный альянс по вакцинам и иммунизации

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

Me – медиана (IQR) (интерквартильный размах).

PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

PCDAI – Pediatric Crohn's Disease Activity Index

UNICEF - United Nations Children's Fund

V – вакцинация

VZV – вирус Varicella-Zoster

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корниенко, Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Е. А. Корниенко. – М.: Прима Принт. – 2019. – 228 с.: ил.– ISBN 978-5-6042241-1-3.
2. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis / M. Esteve, C. Saro, F. Gonzalez-Huix [et al.] // Gut. – 2004. – Vol. 53. – №. 9. – P. 1363-1365.
3. Marín, A. C. Immunogenicity and mechanisms impairing the response to vaccines in inflammatory bowel disease / A. C. Marín, J. P. Gisbert, M. Chaparro // World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2015. – Vol. 21. – №. 40. – P. 11273.
4. Oltra, L. Enfermedad inflamatoria intestinal Para enfermería / L. Oltra, F. Casellas. // Barcelona: Elsevier, 2016. – P. 152.
5. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases / J. Kirchgesner, M. Lemaitre, F. Carrat [et al.] // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 155. – №. 2. – P. 337-346.
6. Comparative risk of serious infections with biologic and/or immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis / S. Singh, A. Facciorusso, P. S. Dulai [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 18. – №. 1. – P. 69-81.e3.
7. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease / T. Kucharzik, P. Ellul, T. Greuter [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2021. – Vol. 15. – №. 6. – P. 879-913.
8. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis, and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease / J. F. Rahier, F. Magro, C. Abreu [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2014. – Vol. 8. – №. 6. – P. 443-468.
9. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease / M. Toruner, E. V. Loftus Jr., W. S. Harmsen [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134. – №. 4. – P. 929-936.

10. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses / G. Y. Melmed, A. F. Ippoliti, K. A. Papadakis [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1834-1840.
11. Receipt of preventive health services by IBD patients is significantly lower than by primary care patients / L. Selby, S. Kane, J. Wilson [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 253-258.
12. Vaccination in inflammatory bowel disease patients: attitudes, knowledge, and uptake / G. Malhi, A. Rumman, R. Thanabalan [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2015. – Vol. 9. – P. 439-444.
13. Vaccination coverage of children with inflammatory bowel disease after an awareness campaign on the risk of infection / A. Fleurier, C. Pelatan, S. Willot [et al.] // *Digestive and Liver Disease.* – 2015. – Vol. 47. – №. 6. – P. 460-464.
14. Lester, R. Survey of Immunization Practices in Patients With Inflammatory Bowel Disease Among Pediatric Gastroenterologists / R. Lester, Y. Lu, J. Tung // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* – 2015. – Vol. 61. – №. 1. – P. 47-51.
15. Vaccinations and Immunization Status in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study From the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN / M. Martinelli, F. P. Giugliano, C. Strisciuglio [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2020. – Vol. 26. – №. 9. – P. 1407-1414.
16. Zullo, S. Updates on vaccinating the inflammatory bowel disease patient / S. Zullo, F. A. Farraye // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* – 2019. – Vol. 13. – №. 3. – P. 229-239.
17. Guidelines for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease / B. E. Sands, C. Cuffari, J. Katz [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2004. – Vol. 10. – №. 5. – P. 677-692.
18. A quality improvement project significantly increased the vaccination rate for immunosuppressed patients with IBD / S. Parker, L. Chambers White, C. Spangler [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1809-1814.

19. ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease / F. A. Farraye, G. Y. Melmed, G. R. Lichtenstein [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112. – P. 241-258.
20. Center for Disease Control and Prevention: Recommended Immunizations for Adults 2017. [Electronic resource]. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>.
21. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host / L. G. Rubin, M. J. Levin, P. Ljungman [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 58. – P. e44-e100.
22. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient / S. K. Wasan, S. E. Baker, P. R. Skolnik [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 1231-1238.
23. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease / B. E. Sands, C. Cuffari, J. Katz [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2004. – Vol. 10. – P. 677-692.
24. Varicella immunity in inflammatory bowel disease / F. Ansari, R. D. Baker, R. Patel [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2011. – Vol. 53. – №. 4. – P. 386-388.
25. Rates and Predictors of Vaccinations Among Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Agents / H. V. Pham, I. Hasan, N. Udaltsova [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2018. – Vol. 63. – P. 209-217.
26. Vaccination Rates and Family Barriers Among Children with Inflammatory Bowel Disease / K. J. Holland, T. A. Wilkinson, E. Phipps [et al.] // *Crohns Colitis 360.* – 2020. – Vol. 2. – №. 3. – P. otaa056.
27. Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis, inflammatory bowel diseases, and healthy peers: Cross-sectional electronic survey data / E. Makarova, A. Khabirova, N. Volkova [et al.] // *World J Clin Pediatr.* – 2023. – Vol. 12. – №. 2. – P. 45-56.
28. Отношение к вакцинации детских гастроэнтерологов и ревматологов по результатам анонимного онлайн-опроса / Е. Ю. Макарова, Е. И. Алексеева, О. Л. Ломакина [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2024. – Т. 103. – №. 4. – С. 90-99.

29. Отношение детских гастроэнтерологов, ревматологов и родителей к вакцинации на основе анонимного онлайн-опроса / Е. Ю. Макарова, Е. С. Харитоновна, Т. В. Габруская [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2025. – № 2(90). – С. 61-65.
30. Охват вакцинацией детей с ювенильным идиопатическим артритом, воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых сверстников: результаты одномоментного электронного родительского опроса / Е. Ю. Макарова, Т. В. Габруская, А. Г. Хабирова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2024. – Т. 14. – № 1. – С. 12-20.
31. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 2: Inactivated Vaccines / J. L. Jones, F. Tse, M. W. Carroll [et al.] // Gastroenterology. – 2021. – Vol. 161. – №. 2. – P. 681-700.
32. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 1: Live Vaccines / E. I. Benchimol, F. Tse, M. W. Carroll [et al.] // Gastroenterology. – 2021. – Vol. 161. – №. 2. – P. 669-680.e0.
33. Горелов, А. В. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии / А. В. Горелов, Е. В. Каннер // Медицинский совет. – 2018. – Т. 2. – С. 140-145.
34. Ретроспективная оценка клинико-диагностической ценности серологических маркеров у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / М. А. Ханафина, А. А. Камалова, Г. А. Гарина [et al.] // Вопросы практической педиатрии. – 2025. – Т. 20. – №. 2. – С. 24-30.
35. Современная медицинская помощь детям с воспалительными заболеваниями кишечника / И. М. Османов, И. Н. Захарова, А. С. Кошурникова [et al.] // Практика педиатра. – 2022. – №. 1. – С. 34-41.
36. ECCO-ESGAR-ESP-IBUS Guideline on Diagnostics and Monitoring of Patients with Inflammatory Bowel Disease: Part 1: initial diagnosis, monitoring of known

- inflammatory bowel disease, detection of complications / T. Kucharzik, S. Taylor, M. Allocca [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2025. – Vol. 19. – №. 7. – P. jjaf106.
37. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update / P. F. van Rhee, M. Aloï, A. Assa [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2021. – Vol. 15. – №. 2. – P. 171-194.
38. AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review / J. G. Hashash, J. Elkins, J. D. Lewis [et al.] // *Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 166. – №. 3. – P. 521-532.
39. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: Ambulatory care-An updated evidence-based consensus guideline from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Crohn's and Colitis Organisation / E. Wine, M. Aloï, S. Van Biervliet [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2025. – Vol. 81. – №. 3. – P. 765-815.
40. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / E. Miele, R. Shamir, M. Aloï [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. – 2018. – Vol. 66. – №. 4. – P. 687-708.
41. Management of pediatric inflammatory bowel diseases in limited-resource settings: a position paper from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN / A. C. Hauer, M. Sultan, A. Darma [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. – 2025. – Vol. 81. – №. 3. – P. 866-898.
42. Zakharzhevskaya, N. B. Combined metabolomic and metagenomic analysis reveals inflammatory bowel disease diversity in pediatric and adult patients / N. B. Zakharzhevskaya, S. I. Erdes, E. A. Belousova // *World Journal of Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 31. – №. 48. – P. 112653.
43. Рубрикатор клинических рекомендаций : офиц. сайт. Язвенный колит у детей: Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. – Минздрав России, 2025. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/391_3.

44. Рубрикатор клинических рекомендаций : офиц. сайт. Болезнь Крона у детей: Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. – Минздрав России, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/682_2.
45. Brown, S. J. The immune response in inflammatory bowel disease / S. J. Brown, L. Mayer // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 2058-2069.
46. Vaccines in Children with Inflammatory Bowel Disease: Brief Review / S. Esposito, G. Antonioli, M. Labate [et al.] // *Vaccines.* – 2021. – Vol. 9. – P. 487.
47. Прохоренкова, М. О. Современные возможности определения состояния тонкой кишки для оценки активности процесса и эффективности терапии болезни Крона у детей : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Прохоренкова Марина Олеговна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 236 с.
48. Римская, А. М. Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.21 / Римская Алена Михайловна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 176 с.
49. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification / A. Levine, A. Griffiths, J. Markowitz [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2011. – Vol. 17. – №. 6. – P. 1314-1321.
50. Проект рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей / Е. А. Корниенко, А. И. Хавкин, Е. Н. Федулова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2019. – №. 11(171). – С. 100-134.
51. Тагирова, А. Р. Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Тагирова Аният Руфатовна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 177 с.
52. Reliability and Initial Validation of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity / S. P. Travis, D. Schnell, P. Krzeski [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 145. – №. 5. – P. 987-995.

53. Спектр и особенности внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей на этапе дебюта заболевания: ретроспективное одноцентровое исследование / И. С. Самольго, М. А. Манина, Е. В. Борисова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2025. – Т. 20. – №. 2. – С. 40-46.
54. Clinical and Phenotypic Characteristics of Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Five-Year Observational Study / I. S. Samolygo, M. A. Manina, E. A. Yablokova [et al.] // Children. – 2025. – Vol. 12. – №. 7. – P. 952.
55. Nuti, F. Long-Term Safety of Immunomodulators in Pediatric Inflammatory Diseases / F. Nuti, F. Civitelli, S. Cucchiara // *Pediatr Drugs*. – 2014. – Vol. 16. – P. 343-352.
56. Afif, W. Safety profile of IBD therapeutics: infectious risks / W. Afif, E. V. Loftus Jr. // *Med Clin North Am*. – 2010. – Vol. 94. – P. 115-133.
57. De Greef, E. Opportunistic infections in paediatric inflammatory bowel disease patients / E. De Greef, Y. Vandenplas, G. Veereman-Wauters // *Arch Dis Child*. – 2012. – Vol. 97. – P. 5-7.
58. Primary Care Professionals' Attitudes Towards Vaccination Recommendation for Patients With Inflammatory Bowel Disease / F. Xu, N. deJong, M. D. Kappelman [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2023. – Vol. 29. – №. 5. – P. 726-734.
59. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy / M. Dave, T. Purohit, R. Razonable [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. – 2014. – Vol. 20. – P. 196-212.
60. Immune response to influenza vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease / P. Mamula, J. E. Markowitz, D. A. Piccoli [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2007. – Vol. 5. – №. 7. – P. 851-856.
61. Safety of Immunizations for the Adult Patient With Inflammatory Bowel Disease—A Systematic Review and Meta-analysis / A. Desalermos, M. Pimienta, M. Kalligeros [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. – 2022. – Vol. 28. – №. 9. – P. 1430-1442.
62. Compliance with the guidelines on recommended immunization schedule in patients with inflammatory bowel disease: implications on public health policies / C. García-Serrano, G. Mirada, J. R. Marsal [et al.] // *BMC Public Health*. – 2020. – Vol. 20. – P. 713.

63. Рассоха, Д. Д. Оптимизация вакцинопрофилактики детей с ювенильным идиопатическим артритом в Москве: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.21 / Рассоха Денис Денисович ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 163 с.
64. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» : Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4. [Электронный ресурс]. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019>.
65. Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года : Распоряжение Правительства РФ от 18.09.2020 N 2390-р. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_363245.
66. World Health Organization. Immunization coverage. [Electronic resource]. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
67. World Health Organization. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. The Global Vaccine Action Plan 2011-2020. Review and lessons learned // Geneva: World Health Organization, 2019. – 30 p. [Electronic resource]. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/the-global-vaccine-action-plan-2011-2020-review-and-lessons-learned-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>.
68. Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок : Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. № 1122н [в ред. от 12 декабря 2023 г. № 677Н; зарегистрирован в Минюсте России 20.12.2021 № 66435]. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403158640>.
69. Самодова, О. В. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы и возможности / О. В. Самодова, Е. А. Кригер, Л. А. Шишко // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17. – №. 4. – С. 18-21.
70. Брико, Н. И. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой

инфекции в России / Н. И. Брико, Н. Н. Цапкова, В. А. Сухова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16. – №. 5. – С. 16-21.

71. Брико, Н. И. Глобализация и распространение инфекционных заболеваний / Н. И. Брико, В. И. Покровский, Н. А. Малышев // Прикладная микробиология. – 2015. – Т. 2. – №. 1(4). – С. 20-28.

72. Иммуномодуляторы и вакцинация / В. Н. Борисова, В. А. Булгакова, Н. П. Ванеева [и др.] ; под ред. М. П. Костинова, И. Л. Соловьевой. – М. : 4 Мпресс, 2013. – 272 с.

73. Щербакова Е. М. Демографические итоги I полугодия 2023 года в России (часть II) / Е. М. Щербакова // Демоскоп Weekly. – 2023. – №. 1001-1002. – [Электронный ресурс]. – URL: <http://demoscope.ru/weekly/2023/01001/barom01.php>.

74. Global immunization: status, progress, challenges and future / P. Duclos, J. M. Okwo-Bele, M. Gacic-Dobo [et al.] // BMC Int Health Hum Rights. – 2009. – Vol. 9. – Suppl. 1. – P. S2.

75. World Health Organization. WHO mission vision 2030. Immunization Agenda 2030: A Global Strategy to Leave No One Behind. [Electronic resource]. – URL: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>.

76. Современные вызовы вакцинопрофилактики детей: от эпидемиологических трендов к социальным барьерам: обзор литературы / И. С. Самолыго, К. А. Андрианова, М. А. Манина [и др.] // Русский Медицинский Журнал. Мать и дитя. – 2025. – Т. 8. – №. 4. – С. 366-371.

77. Оценка своевременности вакцинации против коклюша детей первого года жизни и причин нарушения графика прививок / Т. М. Чернова, В. Н. Тимченко, А. И. Педаш [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13. – №. 2. – С. 79-86.

78. Причины нарушения графика вакцинации детей раннего возраста / Т. М. Чернова, В. Н. Тимченко, Н. А. Мыскина [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – №. 3. – С. 31-36.

79. Отказ от вакцинации – новая чума XXI века / П. Волкова, В. А. Дубенская, М. Г. Марусина [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25. – №. 3. – С. 138-142.

80. Вакцинальный статус и причины нарушения сроков вакцинации у детей раннего возраста / С. В. Баирова, Л. В. Сахно, И. В. Колтунцева [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. – №. 1. – С. 135-141.
81. Parental Attitudes Towards Vaccination in Children with Inflammatory Bowel Disease: A Comparative Study / S. I. Erdes, I. S. Samolygo, M. P. Kostinov [et al.] // Children. – 2026. – №. 13. – P. 238.
82. World Health Organization: Global Health Observatory data. Causes of Child Mortality, 2017. [Electronic resource]. – URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/causes-of-child-death>.
83. Повышение приверженности населения вакцинации: оценка и системный подход к реализации / А. В. Плакида, Н. И. Брико, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – №. 3. – С. 4-26.
84. Soon, I. S. Immunization history of children with inflammatory bowel disease / I. S. Soon, J. C. C. deBruyn, I. Wrobel // Can J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 27. – №. 4. – P. 213-216.
85. Desalermos, A. P. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient / A. P. Desalermos, F. A. Farraye, S. K. Wasan // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 9. – №. 1. – P. 91-102.
86. Factors influencing post-vaccination antibody levels to measles and rubella in children with inflammatory bowel disease / I. S. Samolygo, M. P. Kostinov, M. A. Manina [et al.] // Immunologic Research. – 2026. – Vol. 74. – №. 1. – P. 30.
87. Crohn's Disease Activity and Concomitant Immunosuppressants Affect the Risk of Serious and Opportunistic Infections in Patients Treated With Adalimumab / M. T. Osterman, W. J. Sandborn, J. F. Colombel [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 111. – №. 12. – P. 1806-1815.
88. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry / G. R. Lichtenstein, B. G. Feagan, R. D. Cohen [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 107. – №. 9. – P. 1409-1422.

89. The vaccine coverage and vaccine immunity status and risk factors of non-protective levels of antibodies against vaccines in children with juvenile idiopathic arthritis: cross-sectional Russian tertiary Centre study / M.M. Kostik, N.A. Lubimova, I.V. Fridman [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 108.
90. Активность системного ювенильного идиопатического артрита у детей, иммунизированных 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной: проспективное когортное исследование / Д. Д. Ванькова, Е. И. Алексеева, Т. М. Дворяковская [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* – 2020. – Т. 15. – №. 5. – С. 40-51.
91. Витебская, А. В. Вакцинация и сахарный диабет 1 типа у детей / А. В. Витебская, А. Б. Малахов, А. Ю. Ртищев // *Сахарный диабет.* – 2018. – Т. 21. – №. 5. – С. 409– 418.
92. Привитость и охват иммунизацией детей с ювенильным идиопатическим артритом в Москве: где мы сейчас? / Д. Д. Рассоха, В. К. Севостьянов, Д. В. Усенко [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* – 2024. – Т. 19. – №. 4. – С. 47-53.
93. Безопасность вакцинации у детей с ювенильным идиопатическим артритом / Д. Д. Рассоха, В. К. Севостьянов, С. И. Эрдес [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* – 2024. – Т. 19. – №. 6. – С. 123-128.
94. Relevant infections in inflammatory bowel disease, and their relationship with immunosuppressive therapy and their effects on disease mortality / Y. Zabana, L. Rodríguez, T. Lobatón [et al.] // *J Crohn's Colitis.* – 2019. – Vol. 13. – P. 828-837.
95. Liu, X. Q. Treatment strategy of inflammatory bowel disease associated with viral hepatitis / X. Q. Liu, L. Qin // *Chin J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 25. – P. 1091-1093.
96. Tse, H. N. Immune Response and Safety of Viral Vaccines in Children with Autoimmune Diseases on Immune Modulatory Drug Therapy / H. N. Tse, R. Borrow, P. D. Arkwright // *Expert Review of Vaccines.* – 2020. – Vol. 19. – №. 12. – P. 1115-1127.
97. Urganci, N. Immunogenicity of hepatitis A and B vaccination in pediatric patients with inflammatory bowel disease / N. Urganci, D. Kalyoncu // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 56. – №. 4. – P. 412-415.

98. Meningococcal ACWY conjugate vaccine immunogenicity and safety in adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease: A prospective observational cohort study / M. Ohm, J. W. van Straalen, M. Zijlstra [et al.] // *Vaccine*. – 2023. – Vol. 41. – №. 25. – P. 3782-3789.
99. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / S. Bühler, G. Eperon, C. Ribi [et al.] // *Swiss Med Wkly*. – 2015. – Vol. 145. – P. w14159.
100. Insufficient vaccination and inadequate immunization rates among Korean patients with inflammatory bowel diseases / H. H. Ryu, K. Chang, N. Kim [et al.] // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100. – P. e27714.
101. Updates in vaccination: recommendations for adult inflammatory bowel disease patients / K. Chaudrey, M. Salvaggio, A. Ahmed [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 21. – №. 11. – P. 3184-3196.
102. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient / S. K. Wasan, S. E. Baker, P. R. Skolnik [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 105. – №. 6. – P. 1231-1238.
103. Compliance with the guidelines on recommended immunization schedule in patients with inflammatory bowel disease: implications on public health policies / C. García-Serrano, G. Mirada, J. R. Marsal [et al.] // *BMC Public Health*. – 2020. – Vol. 20. – №. 1. – P. 713.
104. Рассоха, Д. Д. Оптимизация вакцинопрофилактики детей с ювенильным идиопатическим артритом в Москве: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 3.1.21 / Рассоха Денис Денисович; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 163 с.
105. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD / M. Daperno, G. D'Haens, G. Van Assche [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – Vol. 60. – №. 4. – P. 505-512.
106. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 22: Varicella / E. Hall, A. P. Wodi, J. Hamborsky [et al.] // Washington, D.C.: Public Health Foundation. – 2021. – 14th ed.

107. Барышев, М. А. Оценка опыта внедрения вакцинопрофилактики ветряной оспы в региональные календари прививок субъектов Российской Федерации / М. А. Барышев, О. П. Чернявская, Т. С. Салтыкова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18. – №. 6. – С. 67-74.
108. Дружинина, Т. А. Особенности ветряной оспы в Ярославской области / Т. А. Дружинина, А. А. Шошин, М. В. Коваль // Санитарный врач. – 2017. – №. 3. – С. 22-27.
109. Особенности эпидемиологии ветряной оспы на отдельно взятой территории / А. Н. Каира, В. Ф. Лавров, О. А. Свитич [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – №. 2. – С. 63-69.
110. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis / M. Marin, M. Marti, A. Kambhampati [et al.] // Pediatrics. – 2016. – Vol. 137. – №. 3. – P. e20153741.
111. Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children / D. Vickers, A. G. Ross, R. C. Mainar-Jaime [et al.] // CMAJ. – 2006. – Vol. 175. – №. 10. – P. 1213-1217.
112. Sahasranaman, S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines / S. Sahasranaman, D. Howard, S. Roy // Eur J Clin Pharmacol. – 2008. – Vol. 64. – P. 753-767.
113. Azathioprine metabolism: pharmacokinetics of 6-mercaptopurine, 6-thiouric acid and 6-thioguanine nucleotides in renal transplant patients / G. L. Chan, G. R. Erdmann, S. A. Gruber [et al.] // J Clin Pharmacol. – 1990. – Vol. 30. – P. 358-363.
114. Nocardia infections among immunomodulated inflammatory bowel disease patients: a review / C. Abreu, N. Rocha-Pereira, A. Sarmiento [et al.] // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21. – P. 6491-6498.
115. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / S. Miehleke, A. Madisch, B. Bethke [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135. – P. 1510-1516.
116. Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial / A. Münch, J. Bohr, S. Miehleke [et al.] // Gut. – 2016. – Vol. 65. – P. 47-56.

117. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study / W. G. Dixon, A. Kezouh, S. Bernatsky [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 956-960.
118. NASPGHAN clinical report: surveillance, diagnosis, and prevention of infectious diseases in pediatric patients with inflammatory bowel disease receiving tumor necrosis factor- α inhibitors / M. I. Ardura, S. S. Toussi, J. D. Siegel [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2016. – Vol. 63. – P. 130-155.
119. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease / T. Kucharzik, P. Ellul, T. Greuter [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2021. – Vol. 15. – №. 6. – P. 879-913.
120. Increasing population adherence to vaccination: Evaluation and a systematic approach to implementation / A. V. Plakida, N. I. Briko, L. S. Namazova-Baranova [et al.] // *Epidemiol. Vaccinal Prev.* – 2022. – Vol. 21. – P. 4-26.
121. Эффективность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у больных системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб или канакинумаб): проспективное когортное исследование / Е. И. Алексеева, Д. Д. Ванькова, Т. М. Дворяковская [и др.] // *Вопросы современной педиатрии.* – 2020. – Т. 19. – №. 3. – С. 190-199.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Анкета-опросник

Таблица А.1 – Бланк анкеты-опросника

Анкета	
Общие данные	
Пол ребенка (выбрать одно)	Муж/жен
Дата рождения ребенка (указать)	
Кем вы приходиться ребенку	Мать/отец/другое (указать)
Возраст родителя (законного представителя)	указать
Чем занимается Ваш ребенок? (выбрать одно)	Посещает детское дошкольное учреждение Не посещает детское дошкольное учреждение (находится дома) Посещает школу Не посещает школу (на домашнем обучении)
Уровень образования родителя – мама (выбрать одно)	Среднее Высшее Высшее неоконченное Другое
Уровень образования родителя – папа (выбрать одно)	Среднее Высшее Высшее неоконченное Другое
Вакцинация и отношение родителей	
Какое Ваше отношения к прививкам? (выбрать одно)	- позитивное (вакцинация необходима для формирования иммунитета против инфекций) - с недоверием (я думаю, вакцинация нужна, но переживаю за последствия) - негативное (я считаю, она может быть опасна для здоровья)
Делали ли Вы себе прививки во взрослом возрасте? (выбрать одно)	да/нет
Были ли негативные реакции у Вас на введение вакцин? (выбрать одно)	да/нет

Продолжение таблицы А.1

Если были негативные реакции, то какие были проявления? (выбрать одно или несколько, при предыдущем ответе «да»)	<ul style="list-style-type: none"> - сыпь на коже - слезотечение - зуд - кашель - затруднение дыхания - анафилаксия
Вакцинация детей	
Прививали ли Вы вашего ребенка в возрасте до 6-ти лет? (выбрать одно)	да/нет
Если ребенок не привит с раннего возраста, то какие были причины? (выбрать одно или несколько)	<ul style="list-style-type: none"> - аллергические реакции на вакцины - личное недоверие к вакцинам и их качеству - медицинские отводы - страх поствакцинальных осложнений (развитие инфекционных, нервно-психических, аутоиммунных заболеваний)
Были ли когда-либо негативные реакции у вашего ребенка после прививки? (выбрать одно)	да/нет
Если были негативные реакции, то какие были проявления? (выбрать одно или несколько, при предыдущем ответе «да»)	<ul style="list-style-type: none"> - сыпь на коже - слезотечение - зуд - кашель - затруднение дыхания - анафилаксия
Если были негативные реакции, то на какие вакцины (от каких инфекций)*? *указать, при осведомленности	
Проводили ли вакцинацию Вашему ребенку, после установления основного диагноза? (выбрать одно)	да/нет
Если продолжили вакцинацию, то какими вакцинами (указать)	
Обсуждали ли Вы с вашим лечащим врачом возможность вакцинации ребенка после установления основного диагноза? (выбрать одно)	да/нет
Изучали ли Вы информацию о вакцинации после заболевания? (выбрать одно)	да/нет

Продолжение таблицы А.1

Если да, то какие были источники? (выбрать одно или несколько, при предыдущем ответе «да»)	<ul style="list-style-type: none">- интернет-сайты- форумы родителей- интернет-блогеры- консультация с лечащим врачом
--	--

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Алгоритм осмотра врачом-гастроэнтерологом пациентов
в амбулаторных условиях**

Таблица Б.1. – Алгоритм осмотра врачом-гастроэнтерологом

<p>В соответствии с планом диспансерного наблюдения, утвержденного с Приказом №324 от 31.03.2025 г. «Об организации оказания медицинской помощи по профилю “гастроэнтерология” детскому населению в центрах лечения гастроэнтерологических заболеваний медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы» и ведение пациентов с ВЗК в амбулаторных условиях предполагает проведение осмотра врачом-гастроэнтерологом раз в 6 месяцев с результатами:</p>
<p>- Клинического анализа крови + СОЭ 1 раз в 6 месяцев;</p> <p>- Биохимического анализа крови 1 раз в 6 месяцев с определением следующих показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • общий белок; • альбумин; • мочевины; • креатинин; • билирубин общий; прямой и непрямой; • глюкоза; • АЛТ; АСТ; • ГГТ; • сыв. железо; • трансферрин; • ферритин; • калий общий; • натрий общий; • хлор <p>- Иммунологического анализа крови 1 раз в 6 месяцев с определением Концентрации</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ig A, M, G; • С-реактивного белка; • фекального кальпротектина 1 раз в 12 месяцев
<p>- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 12 месяцев);</p> <p>- Эндоскопическое исследование верхних и нижнего отдела желудочно-кишечного тракта 1 раз в 12 месяцев</p>
<p>- Консультации специалистов (врач-детский хирург, врач-офтальмолог) по показаниям</p>

Продолжение таблицы Б.1

- Проведение туберкулинодиагностики 1 раз в 6 месяцев, так как они входят в группу риска по заболеванию туберкулезом (особенно дети, принимающие ИСТ):
- Реакция Манту/Диаскинтест;
 - IGRA-тесты (при наличии противопоказаний к кожным пробам);
 - КТ/Рентгенография органов грудной клетки