

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Макарова Елизавета Юрьевна

**ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ У ДЕТЕЙ С
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

3.1.21 Педиатрия

3.1.30 Гастроэнтерология и диетология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Костик Михаил Михайлович

доктор медицинских наук, профессор

Ревнова Мария Олеговна

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Общая характеристика воспалительных заболеваний кишечника.....	14
1.2 Этиология и патогенез воспалительных заболеваний кишечника.....	19
1.3.1 Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника у детей.....	19
1.3.2 Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации.....	22
1.4 Современные представления о патогенезе ВЗК.....	23
1.5 Иммуносупрессивная терапия у детей с ВЗК и ее влияние на иммунный ответ, препараты 5-АСК и топические стероиды.....	24
1.5.1 Системные ГКС.....	25
1.5.2 Тиопурины и метотрексат.....	26
1.5.3 Генно-инженерные биологические препараты.....	28
1.5.4 Комбинированная иммуносупрессия.....	29
1.5.5 Аминосалицилаты (месалазин, сульфасалазин, Пентаса, Салофальк).....	30
1.5.6 Топические стероиды.....	31
1.6 Вакцинопрофилактика при ВЗК.....	32
1.6.1 Безопасность вакцинации при иммуновоспалительных заболеваниях.....	32
1.6.2 Международные рекомендации (ESPGHAN, ECCO).....	34
1.6.3 Российские клинические рекомендации.....	39
1.7 Проблемы вакцинации детей с иммуносупрессивной терапией.....	42
1.8 Роль родителей и медицинских работников в формировании приверженности вакцинации.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1 Дизайн исследования.....	47
2.2 Статистическая обработка данных.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
3.1 Результаты опроса родителей детей с ВЗК.....	55
3.1.2 Охват вакцинацией и соответствие Национальному календарю профилактических прививок.....	59
3.1.3 Взаимодействие родителей с медицинскими работниками и отношение к вакцинации.....	59
3.1.4 Вакцинация сверх Национального календаря профилактических прививок и поствакцинальные реакции.....	60
3.2 Результаты исследования пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.....	61
3.2.1 Демографическая и клинико-лабораторная характеристика пациентов с ВЗК.....	61

3.2.2 Охват вакцинацией и состояние поствакцинального иммунитета у детей с ВЗК.....	66
3.2.3 Анализ уровня антител у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.....	67
3.3 Результаты анкетирования врачей-гастроэнтерологов.....	69
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	83
4.1 Охват вакцинацией у детей с ВЗК.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы воспалительные заболевания кишечника у детей приобретают все большее клиническое и социальное значение в связи с ростом заболеваемости, более тяжелым течением по сравнению со взрослыми и необходимостью раннего назначения иммуносупрессивной терапии. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК во всем мире, причем до 25-30% случаев приходится на детский возраст [1, 5]. Тем самым воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой серьезную медико-социальную проблему современной педиатрии.

Особую актуальность проблема приобретает в связи с тем, что у детей заболевание характеризуется более агрессивным течением, обширным поражением кишечника и высокой частотой развития осложнений [15, 103]. При дебюте воспалительных заболеваний кишечника у детей нередко отмечаются внекишечные проявления, что в ряде случаев приводит к задержке постановки диагноза и отсрочке начала терапии [20, 95]. Кроме того, проведение иммуносупрессивного лечения, являющегося неотъемлемой частью ведения пациентов с ВЗК, сопровождается формированием вторичного иммунодефицитного состояния, ассоциированного с повышенным риском инфекционных осложнений [30, 35, 76, 88].

Вакцинация детей с воспалительными заболеваниями кишечника приобретает особую значимость в связи с сочетанием нескольких неблагоприятных факторов. С одной стороны, иммунокомпрометированное состояние, формирующееся как вследствие самого заболевания, так и на фоне проводимой терапии, обуславливает более высокий риск инфекционных

осложнений по сравнению со здоровыми сверстниками [35, 76, 98]. С другой стороны, иммуносупрессивное лечение может влиять на формирование и поддержание поствакцинального иммунного ответа [71, 125], что при недостаточном охвате вакцинацией создает предпосылки для развития вакциноуправляемых инфекций [36, 110].

В современных условиях сохраняется проблема недостаточного охвата вакцинацией детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Низкие показатели иммунизации против ключевых инфекций, отсрочка вакцинации до начала иммуносупрессивной терапии и отсутствие системного мониторинга поствакцинального иммунитета свидетельствуют о фрагментарности существующих подходов к иммунопрофилактике данной категории пациентов [71, 98].

Степень разработанности темы исследования

Проблема вакцинопрофилактики пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника активно изучается в течение последних десятилетий, что обусловлено расширением применения иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов, а также повышенным риском развития инфекционных осложнений у данной категории пациентов. В международных рекомендациях European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) и European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) сформулированы основные принципы иммунизации пациентов с ВЗК, предусматривающие оценку вакцинального статуса при установлении диагноза, проведение необходимой вакцинации до начала иммуносупрессивной терапии, возможность применения неживых вакцин в период лечения и ограничение использования живых аттенуированных вакцин при выраженной иммуносупрессии [56, 98, 130, 133]. Российские клинические рекомендации также указывают на необходимость оценки прививочного анамнеза и своевременной

вакцинации детей с болезнью Крона и язвенным колитом с учетом активности заболевания и проводимой терапии.

Вместе с тем наличие разработанных рекомендаций не обеспечивает их полного выполнения в реальной клинической практике. По данным зарубежных исследований, у значительной части детей с ВЗК выявляются нарушения календаря профилактических прививок, отсутствие вакцинации сверх Национального календаря, а также несвоевременное проведение иммунизации до назначения иммуносупрессивных препаратов [71, 108]. Одной из причин недостаточного охвата вакцинацией являются опасения родителей и медицинских работников относительно возможного обострения основного заболевания, развития поствакцинальных реакций и недостаточной эффективности вакцинации на фоне иммуносупрессии. Кроме того, сохраняется неопределенность в распределении ответственности за вакцинацию между педиатром, гастроэнтерологом и специалистом по иммунопрофилактике.

Отдельные исследования посвящены оценке иммуногенности вакцин у пациентов с ВЗК. Получены данные о снижении или более быстрой утрате защитных концентраций антител к вирусу гепатита В и некоторым другим вакциноуправляемым инфекциям, особенно у пациентов, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α и комбинированную иммуносупрессивную терапию [39, 71, 125]. Вместе с тем результаты опубликованных работ неоднородны: в ряде исследований не выявлено существенного влияния иммуносупрессии на сохранность антител к кори, краснухе и эпидемическому паротиту. Различия могут быть обусловлены возрастом пациентов, характером и продолжительностью терапии, активностью заболевания, полнотой первичной вакцинации и длительностью интервала после введения последней дозы вакцины.

Большинство имеющихся исследований выполнено во взрослой или смешанной возрастной популяции. Педиатрические работы, как правило, включают ограниченное число пациентов, имеют одномоментный или ретроспективный дизайн и посвящены отдельным вакцинам либо отдельным

вариантам иммуносупрессивной терапии. Недостаточно изучены сохранность поствакцинального иммунитета одновременно к нескольким инфекциям, взаимосвязь серологического статуса с полнотой вакцинации и клинико-терапевтическими характеристиками ВЗК, а также факторы, определяющие формирование «иммунных пробелов» у ранее вакцинированных детей. Не сформированы единые подходы к периодичности серологического мониторинга и выбору схем дополнительной вакцинации или ревакцинации при отсутствии защитного уровня специфических антител.

В Российской Федерации комплексные исследования, одновременно включающие оценку охвата вакцинацией, определение напряженности поствакцинального иммунитета, анализ влияния иммуносупрессивной терапии и изучение отношения родителей и медицинских работников к вакцинации детей с ВЗК, представлены ограниченно. Таким образом, сохраняется необходимость комплексного изучения состояния поствакцинального иммунитета у детей с ВЗК и факторов, влияющих на его сохранность, а также разработки индивидуализированной стратегии иммунопрофилактики с учетом возраста ребенка, вакцинального анамнеза, активности заболевания и характера проводимой терапии. Указанные нерешенные вопросы определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

На основании результатов комплексного обследования детей с ВЗК изучить состояние поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, паротита и гепатита В, и разработать рекомендации по индивидуальной вакцинопрофилактике.

Задачи исследования

1. Провести анализ прививочных сертификатов детей с воспалительными заболеваниями кишечника с целью оценки полноты охвата вакцинацией против кори, краснухи, паротита и гепатита В, а также сопоставить фактические данные с действующими российскими и международными рекомендациями по иммунизации детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

2. Провести анкетирование родителей (законных представителей) детей с воспалительными заболеваниями кишечника для выявления барьеров к проведению плановой вакцинации и вакцинации сверх календаря. Определить факторы риска неполной или несвоевременной вакцинации по результатам анкетирования.

3. Провести анкетирование врачей-педиатров для оценки практических подходов к иммунопрофилактике детей с воспалительными заболеваниями кишечника в клинической педиатрической практике. Определить факторы риска отложенной и пропущенной вакцинации.

4. Сопоставить результаты анкетирования врачей и родителей (законных представителей) детей с воспалительными заболеваниями кишечника для преодоления барьеров к вакцинации.

5. Изучить состояние поствакцинального иммунитета у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, определить возможные факторы, влияющие на силу иммунного ответа и напряженность иммунитета.

6. Разработать иммунопрофилактическую стратегию и практические рекомендации по оптимизации иммунизации детей с ВЗК с учетом фазы заболевания, возраста, предшествующего вакцинального анамнеза, текущей терапии, уровня антител к вакциноуправляемым инфекциям. Разработать предложения по преодолению необоснованных отказов от вакцинации детей с воспалительными заболеваниями кишечника среди медицинских работников и родителей (законных представителей).

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проведена комплексная оценка поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, паротита и гепатита В у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Получены новые данные о необходимости серологического мониторинга и ревакцинации у детей с ВЗК, что расширяет представления о профилактике вакциноуправляемых инфекций у иммунокомпрометированных пациентов.

Впервые в Российской Федерации выявлены факторы риска снижения напряженности поствакцинального иммунитета у данной категории пациентов, включая возраст дебюта заболевания, особенности проводимой терапии и полноту вакцинации.

Теоретическая значимость

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в расширении и уточнении современных представлений о состоянии поствакцинального иммунитета у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в условиях хронического иммуновоспалительного процесса и применения иммуносупрессивной и биологической терапии. В работе углублены знания об особенностях формирования и сохранности специфического иммунного ответа на вакцинацию против кори, краснухи, паротита и гепатита В у данной категории пациентов, а также выявлены факторы, ассоциированные со снижением напряженности поствакцинального иммунитета.

Полученные результаты дополняют теоретические представления о влиянии активности основного заболевания, проводимой терапии и вакцинального анамнеза на иммунологическую эффективность вакцинации у детей с хроническими заболеваниями. Анализ барьеров к вакцинации со стороны

родителей и медицинских работников расширяет понимание медико-социальных и организационных аспектов вакцинопрофилактики в педиатрической практике.

Практическая значимость исследования

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в возможности применения полученных результатов в клинической практике врачей-педиатров, детских гастроэнтерологов и инфекционистов при ведении детей с воспалительными заболеваниями кишечника. На основании результатов исследования обоснована целесообразность систематической оценки вакцинального статуса и серологического мониторинга уровней антител к вакциноуправляемым инфекциям, что позволяет своевременно выявлять снижение напряженности иммунного ответа и проводить коррекцию иммунопрофилактических мероприятий.

Разработанные предложения по оптимизации иммунопрофилактики с учетом фазы заболевания, возраста пациента, особенностей вакцинального анамнеза, проводимой терапии и уровня специфических антител могут быть использованы для формирования индивидуализированных схем вакцинации и ревакцинации у детей с ВЗК, а также для снижения частоты необоснованных отсрочек и отказов от вакцинации.

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс гастроэнтерологического отделения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также используются в учебном процессе кафедры педиатрии им. академика А.Ф. Тура, включая лекционные и практические занятия для студентов и клинических ординаторов.

На основании диссертационного исследования разработано приложение «MedAI», предназначенное для практического использования врачами при ведении детей с ВЗК. Приложение позволяет оценивать возможность и

безопасность проведения вакцинации с учетом клинической формы заболевания, фазы его течения, проводимой противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, а также типа вакцины (живая или неживая). Алгоритмы приложения основаны на действующих международных рекомендациях (ESPGHAN, ECCO) и результатах настоящего исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с воспалительными заболеваниями кишечника выявлен неполный охват плановой вакцинацией, что подтверждается анализом прививочных сертификатов и несоответствием фактического вакцинального статуса требованиям Национального календаря и международных рекомендаций по иммунизации детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

2. Сопоставление результатов анкетирования врачей и родителей детей с воспалительными заболеваниями кишечника выявило несоответствие ожиданий и представлений сторон в вопросах вакцинопрофилактики, что является одним из ключевых факторов формирования барьеров к проведению плановой и дополнительной вакцинации.

3. У детей с воспалительными заболеваниями кишечника снижена напряженность поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, паротита и гепатита В.

Личный вклад автора

Автором выполнен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертационного исследования и разработан дизайн исследования. В рамках работы проведен сбор клинического материала, включавший анализ медицинской документации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и клиническое наблюдение с осмотром пациентов.

Осуществлен забор биологического материала (образцов крови) с последующим определением уровней специфических поствакцинальных антител. На основании полученных результатов сформированы и систематизированы электронные базы данных для последующей статистической обработки. В ходе исследования получена грантовая поддержка, в рамках которой сформирована и скоординирована команда разработчиков программного обеспечения для поддержки принятия клинических решений в области вакцинации, а также обеспечена государственная регистрация программы для ЭВМ.

Автором выполнено описание и интерпретация полученных результатов, проведен статистический анализ, сформулированы выводы и практические рекомендации по оптимизации вакцинопрофилактики у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Степень достоверности и апробации результатов

Исследование характеризуется корректностью использованных современных методов, специфичностью и достаточным количеством наблюдений, воспроизводимостью полученных результатов, а также согласованностью результатов с предыдущими исследованиями. Сформулированные научные положения и выводы основаны на фактических данных, продемонстрированных в приведенных в тексте диссертации таблицах и рисунках. Интерпретации полученных результатов предшествовало применение современных методов математико-статистического анализа данных.

Основные положения и результаты диссертационного исследования отражены в 10 научных публикациях, из которых 4 полнотекстовые статьи опубликованы в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Пять публикаций представлены в международных рецензируемых изданиях, индексируемых в базе данных Scopus, в том числе:

- 2 полнотекстовые англоязычные статьи опубликованы в журнале индексируемого в международной базе данных Scopus первого квартиля (Q1);
- 2 полнотекстовые статьи опубликованы в журнале индексируемого в международной базе данных Scopus третьего квартиля (Q3);
- 1 полнотекстовая русскоязычная статья - в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus четвертого квартиля (Q4);

Две статьи опубликованы в журнале, индексируемом в базе данных Web of Science.

В рамках диссертационного исследования разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ «MedAI», предназначенная для поддержки принятия клинических решений в области вакцинопрофилактики у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Программа зарегистрирована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент); свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2025662413 от 20.05.2025.

Структура и объем диссертации.

Основной текст диссертации изложен на 138 страницах машинописного текста на русском языке и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами. Список цитируемой литературы включает 173 источника, из них 25 публикаций в отечественной литературе и 148 публикаций в международной литературе.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика воспалительных заболеваний кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой гетерогенную группу хронических иммуно-опосредованных заболеваний, поражающих желудочно-кишечный тракт и характеризующихся рецидивирующим течением с чередованием фаз обострения и ремиссии, а также риском развития кишечных и внекишечных осложнений [110, 127, 145]. К ВЗК относят болезнь Крона, язвенный колит и форму не классифицируемого колита (IBD-unclassified, IBD-U) [1, 9, 11, 161], при которой клиническая, эндоскопическая и гистологическая картина не позволяет однозначно отнести заболевание к одному из двух основных фенотипов [1, 11].

Современные представления о патогенезе ВЗК рассматривают эти заболевания как результат многофакторного взаимодействия генетической предрасположенности, нарушений врожденного и адаптивного иммунитета, дисбиотических изменений кишечной микробиоты и факторов окружающей среды [1, 10, 31]. У детей ВЗК отличаются более распространенным поражением кишечника и, как следствие, более тяжелым клиническим течением по сравнению со взрослыми [76-78, 98]. Выраженность воспаления у детей ассоциирована с повышенной частотой госпитализаций и необходимостью эскалации терапии [86, 134, 139]. Важным фактором, утяжеляющим течение заболевания, являются возрастные аспекты – рост, половое созревание, нутритивные потребности и формирование минеральной плотности костной ткани, что делает детей более уязвимыми к системным последствиям хронического воспаления [14, 47, 90, 98].

Ежегодно отмечается рост заболеваемости ВЗК в педиатрической популяции во всем мире, включая регионы, ранее считавшиеся низкоэндемичными [86, 91]. Согласно данным международного систематического обзора, за последние два

десятилетия заболеваемость и распространенность ВЗК среди детей продолжают возрастать, особенно в странах Азии, Ближнего Востока и Восточной Европы [50, 68, 85, 86, 99].

Язвенный колит представляет собой хроническое воспалительное заболевание, при котором воспалительный процесс ограничен слизистой оболочкой толстой кишки, имеет диффузный характер и протекает с чередованием периодов обострения и ремиссии. Прямая кишка практически всегда вовлечена в процесс, а распространение воспаления в проксимальном направлении происходит непрерывно, без «пропущенных» участков [14, 23, 24, 32].

У детей заболевание, как правило, протекает более распространенно: панколит диагностируется существенно чаще, чем у взрослых. Этот факт отражает более агрессивный и тяжелый фенотип язвенного колита у детей, так как степень распространенности воспаления тесно связана с выраженностью клинических проявлений и риском развития долгосрочных осложнений [164, 168, 171]. Для язвенного колита характерно поверхностное воспалительное поражение слизистой и подслизистой оболочек, вовлечение более глубоких слоев встречается преимущественно при тяжелом течении заболевания [14, 24, 32].

В ряде случаев при тотальном поражении толстой кишки может наблюдаться минимальное ретроградное распространение воспаления на терминальный отдел подвздошной кишки - ретроградный илеит [23-25, 32, 64]. Данное состояние представляет собой неглубокое воспаление, обусловленное нарушением функции илеоцекального клапана и забросом содержимого толстой кишки в подвздошную кишку [1]. Ретроградный илеит не является признаком болезни Крона и рассматривается как показатель выраженного панколита, а не как самостоятельный фенотип поражения тонкой кишки [40, 42, 51].

Болезнь Крона представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся трансмуральным, сегментарным и прерывистым поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта - от ротовой полости до аноректальной области. Воспаление носит непрерывно-прерывистый характер с

участками неизменной слизистой между зонами поражения («skip-lesions»), что является типичным диагностическим признаком заболевания [1, 9, 11, 31].

Трансмуральное воспаление при болезни Крона обуславливает развитие фиброза и стриктур, что нередко проявляется клинически кишечной непроходимостью [9, 22]. Воспалительный процесс может распространяться на прилежащие ткани с формированием синусовых ходов, микроперфораций и свищей различной локализации [11]. У части пациентов отмечается образование абсцессов, а также гранулематозная реакция, которая, несмотря на непостоянство, остается характерной гистологической находкой при болезни Крона [1, 22, 34, 46].

У детей заболевание наиболее часто локализуется в илеоцекальной области (до 70%), реже - в толстой кишке или верхних отделах желудочно-кишечного тракта (5-15%) [1, 9, 33].

Наличие глубокого, трансмурального воспаления определяет повышенный риск хирургических вмешательств, а также развитие осложненных форм заболевания, требующих своевременной эскалации медикаментозной терапии (таблица 1) [34, 74, 76, 95].

Таблица 1 – Классификация Болезни Крона

Критерии	Градации	Сочетания
Возраст начала болезни	A1a – 0 – < 10 лет A1b – 10 – < 17 лет A2 – 17 – 40 лет A3 – > 40 лет	
Локализация	L1 – Терминальный илеит; L2 – Изолированный колит; L3 – Илеит и колит; L4a – Верхние отделы с поражением до связки Трейца; L4b – Верхние отделы с поражением ниже связки Трейца, но выше дистальной 1/3 подвздошной кишки.	L1+L4 L2+L4 L3+L4 L4ab
Форма	B1 – деструктурирующая и непенетрирующая (воспалительная); B2 – стриктурирующая; B3 – пенетрирующая; B2B3 – стриктурирующая и пенетрирующая; p – перианальные проявления.	B2B3 – сочетание стеноза и пенетрации. Сочетание с перианальным поражением B1p, B2p, B3p.
Рост	Go – нет задержки роста; G1 – задержка роста.	

По характеру течения выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);
2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии);
3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии) [1, 9].

Особую категорию составляют ВЗК очень раннего начала (VEO-IBD), манифестирующие до шестилетнего возраста. У таких пациентов значительно чаще выявляются моногенные дефекты иммунной регуляции, наиболее характерными из которых являются мутации в оси IL-10 (IL-10/IL-10RA/IL-10RB), а также изменения генов FOXP3 и XIAP. Наличие таких нарушений требует проведения специализированного иммунологического обследования и может определять иную терапевтическую тактику. Клинически VEO-IBD отличаются более тяжелым течением, ранним развитием осложнений и высокой частотой внекишечных проявлений (ESPGHAN, ECCO) [22, 40, 47, 161, 162].

Таким образом, ВЗК у детей представляют собой гетерогенную группу иммуно-опосредованных заболеваний, отличающихся ранним возрастом дебюта, высокой воспалительной активностью и значительной клинической вариабельностью [43, 155]. В педиатрической популяции течение ВЗК осложняется возраст зависимыми особенностями, включая потребности растущего организма, процессы соматического и пубертатного развития, что делает детей особенно уязвимыми к системным эффектам хронического воспаления [9, 161, 162]. Ухудшение нутритивного статуса, задержка роста и пубертатного созревания являются важными клиническими последствиями неконтролируемого течения заболевания, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к терапии и предотвращения обострений [33, 158].

В этом контексте своевременная вакцинация детей с ВЗК имеет принципиальное значение, поскольку позволяет снизить риск инфекций, способных провоцировать рецидивы заболевания и приводить к деэскалации или отмене терапии [137, 144, 156, 160]. Понимание особенностей патогенеза,

фенотипов и течения ВЗК у детей является ключевым условием для оптимизации тактики ведения пациентов и оценки эффективности поствакцинального иммунитета - одной из центральных задач настоящего исследования.

В этом контексте своевременная вакцинация детей с ВЗК имеет принципиальное значение, поскольку позволяет снизить риск инфекций [137, 144, 156, 160], способных провоцировать рецидивы заболевания и приводить к деэскалации или отмене иммуносупрессивной терапии [Swoger et al, 2014]. Так, инфекция и обусловленная ею дополнительная активация мукозального иммунного ответа рассматриваются как один из потенциальных триггеров обострения ВЗК : в проспективном исследовании Kangro et al., включающем детей с ВЗК, серологически подтверждённые вирусные и микоплазменные инфекции были ассоциированы с 42,6% зарегистрированных обострений заболевания, а в современном когортном исследовании Kase et al. (2025) развитие желудочно-кишечной бактериальной инфекции сопровождалось достоверно более высокой частотой обострения ВЗК в течение последующих 1-6 месяцев по сравнению с пациентами без инфекции (37% против 11%; $p < 0,001$) и более частой потребностью в интенсификации терапии. У детей отдельно обсуждается роль респираторных вирусных инфекций, в частности гриппа, способных провоцировать обострение ВЗК за счёт нарушения целостности кишечного эпителиального барьера на фоне имеющейся иммунной дисрегуляции. Помимо непосредственного влияния на активность заболевания, развитие инфекционных, в том числе оппортунистических, осложнений является одной из наиболее частых причин временной отмены или деэскалации иммуносупрессивной и биологической терапии у пациентов с ВЗК [36]. Понимание особенностей патогенеза, фенотипов и течения ВЗК у детей является ключевым условием для оптимизации тактики ведения пациентов и оценки эффективности поствакцинального иммунитета - одной из центральных задач настоящего исследования.

1.2 Этиология и патогенез воспалительных заболеваний кишечника

Несмотря на значительный прогресс в изучении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), их этиология остается многофакторной и окончательно не установленной. Современные международные данные рассматривают ВЗК как результат сложного взаимодействия генетических факторов, нарушений врожденного и адаптивного иммунитета, изменений кишечной микробиоты и воздействий окружающей среды, приводящих к формированию хронического, персистирующего воспаления слизистой оболочки кишечника [1, 9, 10, 43, 163].

Генетическая предрасположенность и моногенные формы

На сегодняшний день идентифицировано более сотни генетических локусов, ассоциированных с развитием воспалительных заболеваний кишечника. Значительная часть этих вариантов затрагивает ключевые механизмы врожденного иммунитета – распознавание микробных паттернов, аутофагию, регуляцию эпителиального барьера и провоспалительные сигнальные пути. Для болезни Крона характерно более частое выявление вариантов NOD2, IL23R, ATG16L1, IRGM, NKX2-3 [1, 11, 29].

Особую группу составляет ВЗК очень раннего начала (VEO-IBD), при котором дебют заболевания наблюдается до 6-летнего возраста. У этих пациентов нередко выявляются моногенные нарушения иммунной регуляции, включая дефекты генов IL-10, IL-10RA/IL-10RB, FOXP3, XIAP и др., приводящие к нарушению формирования иммунологической толерантности к собственной микробиоте и раннему, агрессивному течению заболевания. Эти данные подтверждены международными наблюдательными работами и исследованиями Porto Group ESPGHAN [30, 47, 81], демонстрирующими, что VEO-IBD представляет собой отдельный клинико-биологический фенотип с высоким риском тяжелого течения и внекишечных проявлений [22, 77, 162].

1.3.1 Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника у детей

За последние десятилетия отмечается выраженный рост распространенности и заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в педиатрической популяции, что отражает глобальную тенденцию, характерную для стран с различным уровнем экономического развития. Наиболее масштабным анализом современной эпидемиологической ситуации является систематический обзор *Gastroenterology* (2022), включивший 131 популяционное исследование из 48 стран и продемонстрировавший устойчивый рост заболеваемости ВЗК среди детей практически на всех континентах [99].

Согласно систематическому обзору Khan и соавт. (2022) [91], наиболее высокие показатели заболеваемости и распространенности ВЗК среди детей и подростков регистрируются в Северной Европе и Северной Америке, в то время как минимальные показатели характерны для стран Южной Европы, Азии и Ближнего Востока. Однако именно в регионах с исторически низкой распространенностью фиксируется наиболее быстрое увеличение заболеваемости, что позволяет говорить о формировании нового эпидемиологического профиля заболевания в XXI веке [99].

Среди 37 исследований, посвященных анализу временных трендов, 84% показали значительное увеличение заболеваемости, а работы, оценивающие распространенность ВЗК, единообразно демонстрировали ее дальнейший рост. Таким образом, прослеживается устойчивая тенденция к расширению географических территорий с повышенной заболеваемостью ВЗК у детей, включая регионы, ранее считавшиеся низкоэндемичными [36, 91, 99].

Заболеваемость болезнью Крона у детей

Заболеваемость болезнью Крона у детей демонстрирует существенную географическую неоднородность. По данным клинических рекомендаций [1, 8], ее диапазон составляет 1,5-11,4 случая на 100 000 детского населения, при этом наиболее высокие показатели регистрируются в странах Северной Европы, США и Канаде [35, 99]. В регионах с исторически низкой распространенностью – в

странах Азии и Ближнего Востока - в последние десятилетия отмечается выраженный рост впервые диагностированных случаев, отражающий происходящий в этих странах эпидемиологический переход.

Около 25% случаев болезнь Крона манифестируют в возрасте до 18 лет [1, 8, 161]. Согласно тем же источникам, за прошедшее десятилетие общее число новых случаев ВЗК в детском возрасте увеличилось примерно в три раза, что свидетельствует о смещении заболеваемости в сторону более раннего возраста и подчеркивает необходимость ранней диагностики.

Региональные данные также демонстрируют неблагоприятную динамику. Так, в Санкт-Петербурге заболеваемость болезнью Крона среди детей увеличилась более чем в десять раз, достигнув 5,5 случая на 100 000 детского населения, тогда как распространенность составила 20 на 100 000, что сопоставимо с показателями ведущих европейских стран [1, 9].

Заболеваемость язвенным колитом у детей

Язвенный колит у детей встречается реже, чем болезнь Крона, однако его распространенность демонстрирует устойчивый рост во многих регионах мира [161]. Согласно данным клинических рекомендаций, заболеваемость язвенным колитом в детском возрасте в странах Европы и Северной Америки составляет 1-4 случая на 100 000 детей, при этом 15-20% всех случаев заболевания приходятся на детский и подростковый возраст [8, 91, 153].

Показатели заболеваемости традиционно выше в северных широтах и в индустриально развитых странах. Вместе с тем систематический обзор *Gastroenterology* (2021), основанный на данных из 48 стран, показал, что в последние два десятилетия устойчивый рост заболеваемости и распространенности язвенного колита отмечается и в регионах, ранее характеризующихся низкими показателями, включая Азию, Ближний Восток и Южную Америку [24, 35]. Эти эпидемиологические изменения отражают глобальное расширение географии ВЗК у детей [36, 153].

Особенностью язвенного колита у детей является более распространенный характер поражения [8, 78]. По данным международных исследований,

экстенсивный колит (поражение проксимальнее селезеночного изгиба) выявляется в 60-80% случаев детского дебюта, что вдвое превышает показатели у взрослых пациентов [46, 101]. Степень распространенности тесно связана с тяжестью заболевания, что объясняет более агрессивное течение педиатрического язвенного колита, более высокую частоту тяжелых обострений и необходимость госпитализации: 25-30% детей переносят эпизод острого тяжелого колита еще до перехода во взрослую службу, что почти вдвое выше, чем у пациентов с дебютом во взрослом возрасте [76, 98].

Таким образом, язвенный колит в детском возрасте характеризуется не только растущей заболеваемостью, но и выраженным воспалительным потенциалом, что подтверждает необходимость раннего выявления заболевания и тщательного мониторинга течения для предотвращения тяжелых осложнений и обеспечения благоприятного долгосрочного прогноза [5, 32, 41].

Очень ранний дебют ВЗК (VEO-IBD)

Отдельного рассмотрения требует группа пациентов с очень ранним дебютом ВЗК (до 6 лет). Международные наблюдения указывают, что данные о распространенности VEO-IBD преимущественно получены в странах с высоким уровнем заболеваемости, тогда как для многих регионов эпидемиологическая информация ограничена или представлена лишь фрагментарными отчетами [47, 99, 153]. Несмотря на это, имеющиеся данные свидетельствуют о постепенно увеличивающемся числе пациентов с ранним началом заболевания, что, вероятно, связано с расширением диагностических возможностей и признанием роли моногенных дефектов [40].

1.3.2 Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации

По данным отечественных источников, воспалительные заболевания кишечника у детей в Российской Федерации длительное время рассматривались как редкая патология, однако за последние десятилетия отмечается устойчивая

тенденция к увеличению как заболеваемости, так и распространенности болезни Крона и язвенного колита в педиатрической популяции [9].

Согласно обобщенным данным, рост числа диагностированных случаев ВЗК у детей в России связан как с реальным увеличением заболеваемости, так и с улучшением диагностических возможностей, внедрением эндоскопических методов, визуализации и повышением настороженности врачей различных специальностей [1, 5, 9, 14].

Для педиатрической практики в Российской Федерации характерна выраженная региональная вариабельность показателей, что во многом связано с неравномерной доступностью специализированной гастроэнтерологической помощи и диагностических возможностей. Отмечается преобладание болезни Крона среди форм ВЗК у детей, а также тенденция к более раннему возрасту дебюта заболевания по сравнению с предыдущими десятилетиями [9, 21, 23]. Особое внимание в отечественных работах уделяется группе детей с очень ранним началом ВЗК, у которых заболевание часто характеризуется более тяжелым течением, высокой активностью воспалительного процесса и необходимостью раннего назначения иммуносупрессивной терапии.

1.4 Современные представления о патогенезе ВЗК

В детском возрасте данную группу заболеваний рассматривают как результат многофакторного процесса, в основе которого лежит сочетание наследственной предрасположенности, нарушений иммунной регуляции, изменений состава и функциональной активности кишечной микробиоты, а также дефектов эпителиального барьера слизистой оболочки кишечника [14, 98]. Эти механизмы формируют условия для развития и поддержания хронического воспалительного процесса в стенке кишечника у предрасположенных детей [9].

Одним из ключевых звеньев патогенеза ВЗК у детей является утрата иммунологической толерантности к антигенам собственной кишечной микрофлоры, что приводит к чрезмерной активации клеточных и гуморальных

компонентов иммунной системы слизистой оболочки. Поддержание воспаления связано с нарушением баланса между про- и противовоспалительными медиаторами, изменением функциональной активности Т-лимфоцитов и недостаточностью регуляторных механизмов иммунного ответа, что способствует хронизации воспалительного процесса [8, 14].

Значение генетических факторов в детском возрасте особенно выражено, о чем свидетельствуют более высокая частота семейных случаев заболевания и выявление моногенных форм ВЗК при очень раннем дебюте. Такие варианты заболевания, как правило, сопровождаются выраженной иммунной дисрегуляцией, отличаются тяжелым клиническим течением и требуют специализированного диагностического поиска и индивидуализированных терапевтических подходов, отличных от таковых при классических формах болезни Крона и язвенного колита [9, 32, 86, 171].

Хроническое воспаление кишечной стенки при ВЗК сопровождается нарушением целостности эпителиального барьера, увеличением проницаемости слизистой оболочки и усиленной транслокацией микробных и пищевых антигенов, что замыкает порочный круг воспаления. В педиатрической популяции данные патогенетические механизмы имеют дополнительные клинические последствия, оказывая влияние на процессы физического роста, нутритивный статус и общее соматическое развитие ребенка [98].

1.5 Иммуносупрессивная терапия у детей с ВЗК и ее влияние на иммунный ответ, препараты 5-АСК и топические стероиды

Формирование поствакцинального иммунитета у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) определяется совокупностью факторов, включающих как особенности самого заболевания, так и воздействие применяемой терапии. По данным ЕССО [98], выраженность воспаления, состояние слизистых, нутритивный статус, возраст пациента, а также степень нарушения эпителиального барьера могут существенно влиять на способность

формировать адекватный гуморальный и клеточный ответ на введение вакцинных антигенов [81, 148, 157]. На фоне активного воспалительного процесса могут изменяться функции антиген-презентирующих клеток, снижаться эффективность формирования герминативных центров и нарушаться механизмы дифференцировки В-клеток, что в совокупности приводит к менее стойкому и менее выраженному иммунитету после вакцинации [72, 75, 82, 130, 148].

Важную роль играет также проводимая иммуносупрессивная терапия. Согласно данным обзорной работы Blanchard-Rohner и соавт., различные классы иммуносупрессоров - глюкокортикостероиды, тиопурины, метотрексат, а также биологические препараты - могут модифицировать ключевые этапы иммунного ответа, включая активацию Т- и В-клеток, созревание антител, формирование иммунологической памяти и поддержание длительного гуморального иммунитета [39]. Эти эффекты дополняют влияние самого заболевания и усиливают вариабельность иммуногенности вакцин у детей с ВЗК. В связи с этим международные рекомендации подчеркивают необходимость оценки и оптимизации вакцинального статуса до начала иммуносупрессии, проведения мониторинга уровней антител к вакциноуправляемым инфекциям и своевременного введения бустерных доз для поддержания длительной защиты [56, 130, 133, 163].

1.5.1 Системные ГКС

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) занимают важное место в индукционной терапии среднетяжелых и тяжелых обострений ВЗК у детей. Согласно рекомендациям ECCO-ESPGHAN, преднизолон назначается в дозе 1 мг/кг/сут (до 40 мг/сут) с возможным увеличением до 1,5 мг/кг/сут (до 60 мг/сут) при недостаточном ответе; длительность курса с постепенным снижением дозы обычно не превышает 8-12 недель [1, 146, 150, 154]. Высокие дозы системных ГКС рассматриваются как иммуносупрессивные, и в соответствии с клиническими рекомендациями по язвенному колиту к таким относятся дозы ≥ 2

мг/кг/сут или ≥ 20 мг/сут преднизолона, назначаемые в течение 14 дней и более, что определяет особенности вакцинации у данных пациентов [127, 168].

Иммунологические эффекты ГКС многообразны: препараты подавляют дифференцировку и функцию антиген-презентирующих клеток, уменьшают экспрессию костимулирующих молекул и ингибируют пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [126]. Согласно данным Blanchard-Rohner и соавт., ГКС воздействуют на ранние этапы активации иммунного ответа, нарушают процессы формирования герминативных центров и снижают способность В-клеток дифференцироваться в плазматические клетки, что приводит к менее выраженному и менее стойкому антительному ответу на вакцинацию у детей [39].

Учитывая эти механизмы, международные рекомендации подчеркивают необходимость проведения вакцинации до начала терапии ГКС всякий раз, когда это возможно. При необходимости введения живых вакцин они должны быть выполнены как минимум за 4-6 недель до начала системной иммуносупрессии. Если системные ГКС в высоких дозах уже назначены, живые вакцины противопоказаны до восстановления иммунной компетентности, что, согласно российским нормативам, наступает не ранее чем через 1 месяц после завершения курса высоких доз преднизолона [39, 98]. Неживые вакцины сохраняют профиль безопасности при лечении ГКС, однако иммунный ответ может быть сниженным, что обосновывает необходимость мониторинга уровней антител к вакциноуправляемым инфекциям и проведения бустерной вакцинации при недостаточном иммунном ответе [111].

1.5.2 Тиопурины и метотрексат

Тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин) и метотрексат широко применяются у детей с ВЗК в качестве базисной поддерживающей терапии и стероид-сберегающих препаратов. Согласно национальным клиническим рекомендациям [1, 24], тиопурины назначаются для поддержания ремиссии у детей с часто рецидивирующим или гормонозависимым течением, как при

болезни Крона, так и при язвенном колите, обычно в дозах азатиоприн 2-2,5 мг/кг/сут либо 6-меркаптопурин 1-1,5 мг/кг/сут Метотрексат у детей с болезнью Крона рассматривается как альтернативный иммунодепрессант при неэффективности или непереносимости тиопуринов [151]; рекомендованная доза составляет 15 мг/м² 1 раз в неделю (максимум 25 мг) с возможным снижением до 10 мг/м² при устойчивой ремиссии [66, 67, 129]. В такой дозировке эти препараты расцениваются как системная иммуносупрессивная терапия, что имеет принципиальное значение при планировании вакцинации [131, 137, 172].

С иммунологической точки зрения тиопурины и метотрексат подавляют пролиферацию лимфоцитов и модифицируют процессы созревания Т- и В-клеток [49, 80]. Обзор Chande N. (2016) и Blanchard-Rohner (2021) подчеркивает, что антиметаболиты ограничивают формирование герминативных центров и аффинитетное созревание антител, что может приводить к снижению частоты полноценной сероконверсии и более быстрому падению уровней поствакцинальных антител у детей при длительной терапии [39, 49]. В рекомендациях ЕССО отмечается, что тиопурины и метотрексат способны уменьшать иммуногенность вакцинации, особенно при использовании в составе комбинированных схем вместе с биологическими препаратами, и рассматриваются как факторы умеренной иммуносупрессии в контексте оценки рисков инфекций [98].

В связи с этим международные и национальные руководства рекомендуют, по возможности, завершить введение плановых вакцин до начала терапии тиопуринами или метотрексатом, строго избегать применения живых аттенуированных вакцин на фоне системной иммуносупрессии и ориентироваться преимущественно на неживые вакцины, одновременно проводя мониторинг уровней антител к вакциноуправляемым инфекциям и рассматривая введение бустерных доз при недостаточном иммунном ответе [68, 85, 86, 93, 94, 98].

1.5.3 Генно-инженерные биологические препараты

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в особенности ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ингибиторы ФНО- α), занимают центральное место в лечении среднетяжелых и тяжелых форм ВЗК у детей [1, 9, 98]. Инфликсимаб и адалимумаб являются наиболее широко применяемыми анти-ФНО препаратами в педиатрической практике и используются как для индукции, так и для поддержания ремиссии [9, 96, 112, 125]. Согласно клиническим рекомендациям, инфликсимаб назначается внутривенно в дозе 5 мг/кг по стандартной схеме 0-2-6 недель с последующим введением каждые 8 недель [1, 87, 140, 149]; адалимумаб применяется подкожно, с индукционной дозой, зависящей от массы тела, и дальнейшим введением каждые 2 недели [54, 98, 139].

ФНО- α играет ключевую роль в организации иммунного ответа: цитокин необходим для формирования и поддержания герминативных центров, оптимальной активации фолликулярных Т-хелперов, созревания В-клеток и образования высокоаффинных антител [55, 149]. Ингибирование ФНО- α нарушает эти процессы, что лежит в основе изменений поствакцинального иммунного ответа у пациентов, получающих анти-ФНО терапию [56, 65, 155].

По данным ЕССО, применение ингибиторов ФНО- α может приводить к снижению уровней антител после рутинных вакцинаций и увеличению восприимчивости к вакциноуправляемым инфекциям, особенно при длительной терапии или в сочетании с тиопуринами («комбинированная иммуносупрессия») [55, 67, 98, 118]. Эти наблюдения подтверждаются результатами обзора Blanchard-Rohner, согласно которому блокада ФНО- α ограничивает формирование высоко аффинных антител в герминативных центрах, ослабляет развитие долговременной иммунной памяти и способствует более быстрому снижению концентраций поствакцинальных IgG у детей на ГИБП [39, 48, 53, 65, 89].

С практической точки зрения, международные рекомендации подчеркивают, что вакцинация должна быть проведена до начала терапии анти-ФНО препаратами, поскольку после старта лечения иммунный ответ может снижаться [39]. Живые вакцины противопоказаны на фоне любой анти-ФНО терапии и могут быть введены только до ее начала или после достаточного восстановления иммунной функции [167, 173]. Неживые вакцины сохраняют профиль безопасности, однако эффективность иммунного ответа требует контроля: рекомендуется мониторинг уровней антител к коревому, краснушному, паротитному вирусам, гепатиту В и другим вакциноуправляемым инфекциям с последующим введением бустерных доз при их недостаточности [93, 132, 137].

Таким образом, анти-ФНО препараты, включая инфликсимаб и адалимумаб, оказывают значимое влияние на иммунологические механизмы, критически важные для формирования поствакцинального иммунитета. Это требует тщательного планирования вакцинации, оценки иммунного статуса до начала терапии и динамического мониторинга титров антител у детей, получающих ГИБП [98].

1.5.4 Комбинированная иммуносупрессия

Отдельное значение имеет комбинированная иммуносупрессивная терапия, наиболее часто представленная сочетанием ингибиторов ФНО- α с тiopуринами или метотрексатом. Согласно ЕССО, такая схема относится к категории высокой иммуносупрессии, поскольку она одновременно подавляет пролиферацию лимфоцитов и блокирует ключевые цитокиновые пути, участвующие в формировании поствакцинального иммунитета [43, 72, 98, 166]. Комбинированная терапия ассоциирована с более выраженным снижением иммуногенности неживых вакцин, повышенной восприимчивостью к вакциноуправляемым инфекциям и более быстрым снижением уровней специфических антител по сравнению с монотерапией анти-ФНО [101, 105, 167].

В обзоре Blanchard-Rohner отмечено, что сочетание двух и более иммуносупрессантов приводит к нарушению процессов созревания В-клеток и формированию иммунологической памяти, что может объяснять недостаточную сероконверсию и необходимость более частого проведения бустерных вакцинаций у детей, находящихся на таких режимах терапии. В связи с этим международные рекомендации подчеркивают важность проведения плановых вакцинаций до начала комбинированной иммуносупрессии и обязательного мониторинга титров антител в ходе лечения [39, 147].

1.5.5 Аминосалицилаты (месалазин, сульфасалазин, Пентаса, Салофальк)

Аминосалицилаты (5-аминосалициловая кислота и ее производные), включая месалазин, сульфасалазин, а также препараты пролонгированного действия (Пентаса, Салофальк), традиционно рассматриваются в качестве препаратов первой линии для терапии легких и умеренных форм язвенного колита у детей. Их противовоспалительное действие реализуется преимущественно на уровне слизистой оболочки кишечника за счет ингибирования простагландинов, лейкотриенов, NF-κB и других медиаторов воспаления, однако аминосалицилаты не оказывают системного иммуносупрессивного эффекта [1, 9, 80, 125, 133].

Согласно клиническим рекомендациям и международным руководствам, 5-АСК-препараты не влияют на основные механизмы адаптивного иммунного ответа, не подавляют пролиферацию лимфоцитов и не нарушают процессы формирования иммунологической памяти [1, 25, 107, 161]. В связи с этим препараты данной группы не снижают иммуногенность вакцинации и не ассоциированы с повышенным риском оппортунистических инфекций. ЕССО классифицирует аминосалицилаты как терапию с отсутствием иммуносупрессии, что определяет их благоприятный профиль безопасности в отношении применения как неживых, так и живых аттенуированных вакцин, при условии отсутствия иных факторов высокой иммуносупрессии у пациента [92, 94, 98, 106].

Аминосалицилаты не требуют изменения календаря профилактических прививок, не ограничивают возможность введения живых вакцин и не нуждаются в специальном мониторинге поствакцинальных антител. Это делает препараты 5-АСК наиболее безопасными с точки зрения взаимодействия с вакцинацией, особенно по сравнению с иммуносупрессивными и ГИБП, используемыми для лечения среднетяжелых и тяжелых форм ВЗК [109, 111, 118].

1.5.6 Топические стероиды

Будесонид относится к группе топических глюкокортикостероидов и применяется у детей с ВЗК преимущественно при локализованном поражении терминального отдела подвздошной кишки и правых отделов толстой кишки. Благодаря выраженному эффекту «первого прохождения» через печень (до 90% метаболизируется при первом прохождении), будесонид оказывает преимущественно локальное действие на слизистую кишечника и обладает существенно меньшей системной биодоступностью по сравнению с преднизолоном. В стандартных дозах (обычно 6-9 мг/сут у подростков) препарат не вызывает клинически значимой системной иммуносупрессии, что отражено в руководствах ECCO-ESPGHAN и российских клинических рекомендациях [1, 25, 133, 161, 168, 173].

С иммунологической точки зрения топические стероиды не оказывают значимого влияния на процессы Т- и В-клеточной активации, не препятствуют формированию герминативных центров и не подавляют формирование иммунологической памяти [160]. В связи с этим будесонид классифицируется ECCO как препарат с отсутствием системной иммуносупрессии [161], а его использование не снижает иммуногенность и безопасность вакцинации и не ассоциируется с повышенным риском вакциноуправляемых инфекций.

Применение топических стероидов не требует пересмотра календаря прививок: неживые вакцины могут вводиться без ограничений, а живые аттенуированные вакцины не противопоказаны, за исключением ситуаций, когда у

пациента одновременно применяется другая системная иммуносупрессивная терапия [6, 35, 43].

1.6 Вакцинопрофилактика при ВЗК

1.6.1 Безопасность вакцинации при иммуновоспалительных заболеваниях

Вакцинопрофилактика детей с воспалительными заболеваниями кишечника является важной составляющей комплексного ведения данной категории пациентов, поскольку риск вакциноуправляемых инфекций у них значительно выше, чем в общей популяции [94]. Повышенная восприимчивость формируется под влиянием двух ключевых факторов: хронической иммунной дисрегуляции, лежащей в основе ВЗК, и применения иммуносупрессивных препаратов, которые могут изменять характер иммунного ответа на инфекционные агенты [86, 93, 106, 113, 132, 133].

Вопрос безопасности вакцинации у пациентов с ВЗК на протяжении длительного времени был предметом обсуждения среди клиницистов и исследователей. В более ранних публикациях высказывались опасения относительно потенциальной возможности провоцирования обострения заболевания или развития вакцин-ассоциированных осложнений на фоне терапии иммуномодуляторами или ГИБП [16, 20, 24]. Однако накопленные к настоящему времени данные крупномасштабных исследований показывают, что такие опасения не подтверждаются и преимущественно необоснованны [98, 110].

Согласно результатам многоцентровых исследований, включающих пациентов с иммунно-опосредованными заболеваниями, введение неживых вакцин безопасно на всех этапах заболевания и не ассоциировано с риском ухудшения его течения [27, 38, 44, 115]. Применение неживых вакцин у детей с ВЗК не сопровождается увеличением частоты местных или системных нежелательных реакций, а спектр поствакцинальных событий сопоставим с популяцией здоровых детей. В работе Blanchard-Rohner (2021) подчеркивается,

что неживые вакцины не вызывают вакцин-ассоциированных инфекций даже у получающих иммуносупрессивную терапию детей, а переносимость вакцин не отличается от таковой у иммунокомпетентных сверстников [39].

Международные рекомендации (ECCO [98], ESPGHAN [110], ACIP [93], Британское сообщество гастроэнтерологов [101]) подтверждают, что активность основного заболевания не является противопоказанием к вакцинации неживыми вакцинами, а риск обострения ВЗК после вакцинации оценивается как крайне низкий. Более того, отсутствие своевременной вакцинации у данной категории пациентов нередко приводит к возникновению инфекций, которые сами по себе могут вызвать тяжелое обострение заболевания, необходимость госпитализации или эскалации терапии [98].

Напротив, введение живых аттенуированных вакцин у пациентов с ВЗК требует значительно более строгой оценки иммунного статуса. Основным фактором, определяющим безопасность применения живых вакцин, является степень иммуносупрессии [39, 110, 114]. При отсутствии или низком уровне иммуносупрессивного воздействия живые вакцины могут быть использованы у детей с ВЗК без значимого риска, однако при умеренно-тяжелой иммуносупрессии их введение противопоказано, поскольку возможно развитие вакциноассоциированной инфекции вследствие сниженной способности организма к контролю репликации аттенуированного вируса.

Таким образом, современная доказательная база позволяет заключить, что риск, связанный с отказом от вакцинации у детей с ВЗК, существенно превышает потенциальные риски, связанные с введением неживых вакцин. Безопасность вакцинации определяется не наличием заболевания ВЗК как такового, а сочетанием факторов: типом и дозировкой иммуносупрессивной терапии, активностью заболевания, иммунологическим статусом пациента и соблюдением клиницистом международных рекомендаций по вакцинации.

В этой связи безопасность и эффективность профилактических прививок при ВЗК рассматриваются как фундаментальный элемент профилактики

инфекционных осложнений, а своевременная оценка вакцинального статуса – как обязательный компонент ведения ребенка с ВЗК.

1.6.2 Международные рекомендации (ESPGHAN, ECCO)

Вакцинопрофилактика занимает центральное место в стратегии предотвращения инфекционных осложнений у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Европейские профессиональные ассоциации, ECCO [98] и ESPGHAN [110], разработали детализированные рекомендации, регламентирующие тактику иммунопрофилактики у данной категории пациентов. Эти рекомендации отражают как особенности течения ВЗК, так и влияние иммуносупрессивной терапии на иммунный ответ, обеспечивая клиницистам алгоритм принятия решений, направленный на оптимизацию профилактики инфекций.

Согласно ECCO и ESPGHAN, вакцинация должна рассматриваться как неотъемлемая часть ведения пациента с ВЗК, а оценка вакцинального статуса – как обязательная процедура при первичном и последующих обращениях. Основные положения включают: Все неживые вакцины могут быть введены детям с ВЗК на любом этапе терапии, включая периоды иммуносупрессии, поскольку они обладают подтвержденным профилем безопасности и не вызывают обострения заболевания.

- Живые аттенуированные вакцины могут применяться только при отсутствии клинически значимой иммуносупрессии, либо при соблюдении определенных временных интервалов после прекращения терапии.
- Вакцинация должна быть проведена как можно раньше, до начала иммуносупрессивного лечения, что связано с более высокой вероятностью формирования полноценного иммунитета и снижением риска вакциноуправляемых инфекций.

- У детей с ВЗК следует регулярно проводить оценку уровней поствакцинальных антител, особенно при длительной иммуносупрессии и при применении анти-ФНО препаратов.

ЕССО и ESPGHAN отмечают, что неживые вакцины: безопасны при любой форме иммуносупрессии; не ассоциированы с повышением риска серьезных нежелательных явлений; не провоцируют обострения ВЗК; должны выполняться строго по календарю (без отсрочек) и при необходимости могут вводиться дополнительные вакцины [98]. Переносимость неживых вакцин у этой группы пациентов сопоставима с таковой у здоровых детей, а частота нежелательных явлений остается низкой [39]. Эти данные согласуются с выводами международных рекомендаций и других обзорных исследований, подтверждающих благоприятный профиль безопасности неживых вакцин и возможность их использования у детей с ВЗК на всех этапах терапии, включая периоды иммуносупрессии [32]. Особое внимание уделяется вакцине против гепатита В, поскольку у пациентов с ВЗК часто наблюдается недостаточная сероконверсия и быстрое снижение уровня анти-HBs антител, что требует ревакцинации по ускоренным схемам [44, 63, 115, 118, 130].

Также в рекомендациях ЕССО подчеркивается: живые вакцины противопоказаны при умеренно-тяжелой иммуносупрессии, определяемой терапией анти-ФНО, использованием высоких доз ГКС, приемом тиопуринов и метотрексата в иммуносупрессивных дозах, комбинированной иммуносупрессией [98, 156] (таблица 2). Живые вакцины (КПК, ветряная оспа) могут быть проведены: до начала лечения или после временной отмены терапии с учетом периода полувыведения препарата (таблица 3).

Таблица 2 – Препараты, применяемые для лечения ВЗК и их степень иммуносупрессии

Препарат	Степень иммуносупрессии		Комментарий
Аминосалицилаты сульфасалазин, месалазин, пентасу и салофальк	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствие системных эффектов
Топические стероиды Буденофальк	Отсутствует	Низкая	Системная иммуносупрессия с помощью пероральных топических стероидов [пероральный будесонид] в дозах >6 мг/день.
Системные стероиды Преднизолон	Низкая	Умеренно-тяжелая	Умеренно-тяжелая иммуносупрессия с дозами ≥ 20 мг в течение >2 недель.
Ведолизумаб	Селективная		Селективное лечение кишечника. Системных эффектов нет, но повышенный риск кишечных инфекций
Метотрексат	Низкая	Умеренно-тяжелая	Умеренно-тяжелая иммуносупрессия при применении >20 мг в неделю [$>0,4$ мг/кг/неделю]. Более низкие дозы могут рассматриваться как низкая иммуносупрессия.
Азатиоприн/6-MP	Низкая	Умеренно-тяжелая	Умеренно-тяжелая иммуносупрессия при >3 мг/кг/день [азатиоприн] или $>1,5$ мг/кг/день [6-MP]. Более низкие дозы могут рассматриваться как низкая иммуносупрессия.
Циклоспорин	Умеренно-тяжелая	Умеренно-тяжелая	В группе умеренно-тяжелой иммуносупрессии существуют различные нюансы, которые не могут быть отражены в этой упрощенной категории. Например, комбинированная терапия [сочетание любого из этих препаратов или комбинация с другими иммуносупрессивными препаратами, такими как АЗА, метотрексат или стероиды] приводит к повышенному риску оппортунистических инфекций.
Такролимус	Умеренно-тяжелая	Умеренно-тяжелая	
Тофациниб	Умеренно-тяжелая	Умеренно-тяжелая	
Устекинумаб	Умеренно-тяжелая	Умеренно-тяжелая	
Анти ФНО	Умеренно-тяжелая	Умеренно-тяжелая	

Данная таблица помогает принять решение о возможности безопасной вакцинации живыми вакцинами с помощью упрощенной шкалы оценки степени иммуносупрессии [98].

Разделение терапии на отсутствие иммуносупрессии, селективную, низкую и умеренно-тяжелую иммуносупрессию позволяет оценить степень подавления иммунных механизмов и имеет принципиальное значение для принятия решений о возможности и безопасности применения живых аттенуированных вакцин [72].

Классификация служит основой для планирования своевременной вакцинации до начала иммуносупрессивной терапии, выбора тактики введения неживых вакцин, а также необходимости мониторинга уровней поствакцинальных антител в ходе лечения. Использование такой системы обеспечивает индивидуализированный подход к профилактике инфекций у детей с ВЗК и способствует снижению риска вакциноуправляемых заболеваний в условиях иммуносупрессии.

ESPGHAN акцентирует внимание на необходимости строго индивидуальной оценки иммунного статуса и соблюдения минимальных интервалов, поскольку риск вакцин-ассоциированной инфекции возрастает пропорционально уровню иммуносупрессии.

Таблица 3 – Рекомендованные временные интервалы после отмены иммуносупрессивных препаратов до введения живых вакцин, рассчитанные с учетом периода полувыведения лекарственного средства

Препарат	Период полувыведения	Закончить перед введением живой вакцины	Возобновить после вакцинации
ГКС [преднизолон] > 1 мг/кг, > 14 дней > 20 мг/день	2-3 часа	1 месяц	1 месяц
Тиопурины [Азатиоприн и 6-МП ^B : примерно 2 часа] ^A	1-2 дня	3 месяца	1 месяц
Метотрексат, низкая доза [взрослые]	3-10 часа	1 месяц	1 месяц
Тофациниб	3 часа	1 месяц	1 месяц
Инфликсимаб	7-12 дней	3 месяца	1 месяц

Продолжение таблицы 3

Препарат	Период полувыведения	Закончить перед введением живой вакцины	Возобновить после вакцинации
Адалилумаб, Голимумаб, Цетролизумаб	прим. 2 недели	3 месяц	1 месяц
Циклоспорин*	8.4 часа	1 месяц	1 месяц
Такролимус*	23-46 часа	1 месяц	1 месяц
Ведолизумаб**	25 дней	3-4 месяц	1 месяц
Устекинумаб	прим. 19 дней	3 месяц	1 месяц

Примечание: ^A – Применение живой аттенуированной вакцины от ветряной оспы может считаться безопасным у пациентов, получающих низкие дозы метотрексата ($\leq 0,4$ мг/кг/нед), азатиоприна ($\leq 3,0$ мг/кг/сут) или 6-меркаптопурина ($\leq 1,5$ мг/кг/сут); ^B – 6-меркаптопурин; * – препараты немедленного высвобождения; ** – Ведолизумаб является органотропным (селективным для кишечника) ГИБП. Рекомендуемый интервал прекращения его применения перед введением живых вакцин составляет 3-4 месяца, однако доказательная база по оптимальным срокам пока ограничена. Решение о перерыве терапии следует принимать индивидуально, с учетом клинической ситуации.

Стратегии вакцинации до начала и во время терапии

Рекомендации сходятся в том, что:

1. Перед началом ГИБП или иной иммуносупрессивной терапии необходимо провести:

- полный аудит прививочной истории,
- при необходимости - догоняющую вакцинацию,
- введение живых вакцин (если требуется) до инициации терапии.

2. Во время лечения:

- допускается введение любых неживых вакцин;

- живые вакцины вводятся только при соблюдении критериев безопасности;

- проводится регулярный мониторинг антител.

3. После завершения терапии возможно введение живых вакцин с учетом периода выведения препарата (3 мес и более для анти-ФНО, 1 мес для тиопуринов и ГКС) согласно ECCO.

Рекомендации ECCO и ESPGHAN подчеркивают значимость регулярного мониторинга поствакцинального иммунитета у детей с ВЗК, особенно при длительном получении иммуносупрессивной терапии. Во многих странах, включая страны Европейского союза [98], Японию [85], Италию [108], Канаду [86], США [93] и Великобританию [101], рекомендуется проводить определение уровней антител к кори, краснухе, паротиту и ветряной оспе, а также к вирусу гепатита В у всех детей с ВЗК, особенно получающих анти-ФНО терапию [53]. Такая практика основана на данных, представленных в обзоре Blanchard-Rohner (2021), согласно которым у иммунокомпрометированных детей наблюдается более быстрое снижение поствакцинальных антител [39]. При снижении титров до неопределяемых или пограничных значений рекомендуется проведение ревакцинации или введение бустерных доз [118]. Регулярный контроль иммунного ответа позволяет своевременно корректировать индивидуальный план иммунизации и поддерживать адекватный уровень защиты в условиях постоянной эскалации иммуносупрессии.

1.6.3 Российские клинические рекомендации

В действующих нормативных документах Министерства здравоохранения Российской Федерации, регламентирующих проведение профилактических прививок, отдельно подчеркивается необходимость индивидуализированного подхода к вакцинации детей с хроническими заболеваниями [13]. В частности, в

приказе Минздрава РФ об утверждении Национального календаря профилактических прививок указано, что наличие хронической патологии не является основанием для полного или длительного медицинского отвода от вакцинации, за исключением периодов выраженного обострения заболевания или состояний, сопровождающихся тяжелой иммуносупрессией. Документом подчеркивается, что вакцинация детей с хроническими заболеваниями должна проводиться преимущественно в фазе клинико-лабораторной ремиссии или стабильного течения заболевания, при этом решение о сроках и объеме иммунизации принимается лечащим врачом с учетом состояния пациента и проводимой терапии.

Отдельное внимание в нормативных разъяснениях уделяется применению различных типов вакцин у данной категории пациентов [7, 13]. Указывается, что неживые вакцины могут применяться у детей с хроническими заболеваниями без ограничений, в том числе на фоне поддерживающей терапии, тогда как использование живых аттенуированных вакцин требует оценки степени иммунодефицита и временной координации с иммуносупрессивным лечением. При этом подчеркивается, что необоснованное расширение перечня противопоказаний к вакцинации у детей с хроническими заболеваниями может приводить к снижению охвата иммунизацией и повышению риска развития вакциноуправляемых инфекций, что противоречит задачам системы здравоохранения по обеспечению эпидемиологической безопасности детского населения [3, 6, 7, 16].

Российские клинические и эпидемиологические исследования, выполненные у детей с тяжелыми хроническими и онкологическими заболеваниями, демонстрируют возможность безопасного и эффективного проведения вакцинации, включая живые вакцины, после завершения или снижения интенсивности иммуносупрессивного лечения при отсутствии признаков иммунодефицита [2, 4, 7, 17, 18]. Эти данные подтверждают, что снижение охвата вакцинацией у детей с хроническими заболеваниями во многом обусловлено не медицинскими противопоказаниями, а организационными и

информационными барьерами, включая недостаточную осведомленность медицинских работников и родителей [2, 19].

Таким образом, положения приказа Минздрава РФ формируют нормативную основу для продолжения вакцинации у детей с хроническими заболеваниями при условии клинической стабильности, однако не содержат детализированных алгоритмов, учитывающих нозологическую специфику отдельных иммуновоспалительных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника. Отсутствие таких уточнений на уровне федеральных рекомендаций создает предпосылки для неоднозначной интерпретации положений приказа в клинической практике и способствует формированию избыточных медицинских отводов от вакцинации.

В то же время следует отметить положительную динамику в развитии нормативно-методической базы по вопросам вакцинации детей с иммуновоспалительными заболеваниями в Российской Федерации. В последние годы разработаны и внедрены методические рекомендации и клинические материалы, регламентирующие подходы к иммунопрофилактике у детей с ювенильным идиопатическим артритом [4], в которых подробно отражены вопросы безопасности вакцинации, выбора типов вакцин, сроков проведения прививок и тактики иммунизации на фоне иммуносупрессивной и ГИБП. Наличие данных рекомендаций свидетельствует о признании значимости проблемы вакцинопрофилактики у иммунокомпрометированных пациентов и демонстрирует возможность разработки четких, клинически ориентированных алгоритмов вакцинации для отдельных нозологических форм. Опыт, накопленный при ведении детей с ювенильным идиопатическим артритом, может рассматриваться в качестве методологической основы для формирования аналогичных рекомендаций у детей с воспалительными заболеваниями кишечника с учетом их клинико-терапевтических особенностей [4, 7].

Дополнительным подтверждением необходимости продолжения и индивидуализации вакцинации у детей с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями являются положения отечественных методических рекомендаций,

посвященных иммунизации лиц с иммунодефицитными состояниями [6]. В данном документе подчеркивается, что пациенты с вторичными иммунодефицитами, включая детей, получающих иммуносупрессивную и иммуномодулирующую терапию, относятся к группе повышенного риска тяжелого течения вакциноуправляемых инфекций и нуждаются в приоритетной защите посредством вакцинации. Отдельный раздел рекомендаций посвящен вопросам иммунопрофилактики у детей с заболеваниями соединительной ткани, где указывается на допустимость неживых вакцин на фоне базисной терапии и необходимость индивидуального подхода к применению живых вакцин с учетом активности заболевания и степени иммуносупрессии.

В то же время в рекомендациях подчеркивается, что тактика вакцинации пациентов с иммунодефицитными состояниями должна основываться на оценке клинической стабильности, проводимой терапии и предполагаемого риска инфекционных осложнений, а не на формальном наличии хронического заболевания [13]. Отсутствие в данных методических материалах отдельного раздела, посвященного детям с воспалительными заболеваниями кишечника, при наличии детально разработанных подходов для других групп иммунокомпрометированных пациентов, включая детей с заболеваниями соединительной ткани, дополнительно подчеркивает актуальность разработки специализированных рекомендаций по иммунопрофилактике у детей с ВЗК в Российской Федерации.

1.7 Проблемы вакцинации детей с иммуносупрессивной терапией

Вакцинация детей с воспалительными заболеваниями кишечника, получающих иммуносупрессивную терапию, представляет собой сложную клиническую задачу. Несмотря на доказанную безопасность большинства вакцин при ВЗК, на практике именно пациенты, получающие иммуносупрессию, наиболее часто сталкиваются с неполным вакцинальным охватом, задержками

вакцинации либо отказами со стороны родителей или медицинских работников [82, 137].

Второй существенной проблемой является ограничение использования живых аттенуированных вакцин, которые противопоказаны при умеренной и тяжелой иммуносупрессии. Необходимость выдерживать длительные интервалы между отменой терапевтического препарата и введением живой вакцины зачастую делает невозможным своевременное проведение вакцинации, особенно при высоком риске рецидива заболевания или эскалации терапии [114]. В отсутствие четких алгоритмов координации лечения и вакцинации пациенты не получают обе дозы вакцины КПК или остаются без вакцинации против ветряной оспы, что повышает риск тяжелых инфекций.

Дополнительные трудности создает недостаточная согласованность практики между специалистами [19, 43, 61, 69, 73]. Исследования показывают, что детские гастроэнтерологи и педиатры не всегда одинаково оценивают степень иммуносупрессии и риски вакцинации, что приводит к неоправданным медицинским отводам и пропускам вакцинации [103, 110, 115, 173]. Даже при наличии международных рекомендаций врачи нередко предпочитают избегать вакцинации «из предосторожности», что в итоге увеличивает риск вакциноуправляемых заболеваний, особенно в условиях циркуляции вируса кори и других инфекций.

Важную роль играют и барьеры со стороны родителей [61]. Опасения относительно безопасности вакцинации во время лечения, страх ухудшения течения заболевания или низкая информированность о современном уровне доказательности нередко приводят к отказам или отсрочке плановой вакцинации. Учитывая, что дети с ВЗК чаще остальных нуждаются в надежной защите от инфекций, подобная настороженность родителей существенно осложняет реализацию полноценной иммунопрофилактики.

Наконец, отсутствие национальных регламентов, аналогичных ECCO или ESPGHAN, приводит к разнородности подходов и снижению ответственности за документирование и контроль вакцинального статуса пациентов [69, 133]. В

результате именно дети с ВЗК оказываются группой, вакцинация которых наиболее часто не соответствует Национальному календарю профилактических прививок [13], что подтверждается как зарубежными, так и российскими данными.

Таким образом, проблемы вакцинации детей на иммуносупрессивной терапии носят комплексный характер и включают как биологические факторы (снижение иммунного ответа, невозможность применения живых вакцин), так и организационно-коммуникационные (неполная координация между специалистами, недостаточная информированность родителей). Решение этих задач требует системного подхода, включающего стандартизацию национальных рекомендаций, обучение врачей, информирование семей и внедрение индивидуализированных стратегий иммунопрофилактики.

1.8 Роль родителей и медицинских работников в формировании приверженности вакцинации

Приверженность вакцинации при воспалительных заболеваниях кишечника формируется под воздействием комплекса факторов, в числе которых решающую роль играют родители пациента и медицинские работники, сопровождающие его лечение. Особенности течения ВЗК, необходимость применения иммуносупрессии и частые контакты с медицинской системой делают эту группу особенно чувствительной к вопросам иммунопрофилактики, тогда как уровень доверия к вакцинации напрямую влияет на полноту выполнения Национального календаря вакцинации [13].

Роль родителей

Родители являются ключевыми участниками процесса принятия решения о вакцинации ребенка, и их информированность определяет, будет ли прививка выполнена вовремя или пропущена [61]. По данным международных исследований [65, 71, 103], а также российской выборки, представленной в рамках

настоящей работы, родители детей с ВЗК часто проявляют повышенную настороженность в отношении вакцинации. Основными причинами являются:

- опасения возможного обострения заболевания после прививки;
- недостаточное понимание различий между живыми и неживыми вакцинами;
- страх снижения эффективности вакцинации на фоне иммуносупрессии;
- информационный дефицит относительно международных рекомендаций;
- противоречивые мнения, полученные от разных медицинских работников.

Наличие у ребенка хронического заболевания усиливает склонность родителей к избеганию потенциально «рискованных» медицинских вмешательств, что приводит к задержкам вакцинации или ее полному прекращению после постановки диагноза [103]. Такое поведение хорошо описано в зарубежных работах, а его влияние подтверждено результатами анкетирования российских родителей: недостаточная информированность и страх осложнений были основными факторами неполного вакцинального охвата детей с ВЗК [82, 126].

Роль медицинских работников

Медицинские работники, прежде всего педиатры и гастроэнтерологи – являются ключевым источником информации для родителей [3, 6, 71, 72, 173]. Уровень их знаний в области иммунопрофилактики, владение актуальными рекомендациями ECCO и ESPGHAN, способность объяснить безопасность и необходимость вакцинации напрямую влияют на приверженность семей.

Однако результаты опросов показывают, что среди специалистов сохраняются разногласия в отношении тактики вакцинации детей с ВЗК [71]. Недостаточная уверенность в возможности применения живых вакцин, опасения провокации обострения, различия в интерпретации уровней иммуносупрессии нередко приводят к чрезмерно осторожной тактике и необоснованным отказам от

вакцинации [44]. При этом многочисленные исследования, включая рекомендации ЕССО (2021), подчеркивают безопасность и важность своевременной вакцинации, особенно неживыми вакцинами, которые могут быть использованы независимо от вида терапии [98].

Недостаточная согласованность мнений медицинских работников приводит к формированию у родителей впечатления об отсутствии единых подходов и усиливает их тревожность [65]. Напротив, единая позиция врачей, доступное объяснение рисков и преимуществ вакцинации и систематический мониторинг иммунного статуса существенно повышают приверженность семей.

Совместная ответственность и значение коммуникации

Таким образом, формирование приверженности вакцинации при ВЗК является двусторонним процессом. Родители нуждаются в достоверной и понятной информации, а медицинские работники – в единых алгоритмах действий и актуальных знаниях о безопасности вакцинации при иммуносупрессии. Современные зарубежные исследования подчеркивают, что эффективная коммуникация между врачом и семьей является одним из ключевых факторов, обеспечивающих выполнение календаря прививок и снижение риска вакциноуправляемых инфекций у детей с ВЗК [94, 108].

Внедрение стандартизированных подходов к информированию семей, регулярное обсуждение вопросов вакцинации в ходе наблюдения, а также повышение осведомленности специалистов способствуют повышению уровня доверия и приверженности иммунопрофилактике, что особенно важно для пациентов, получающих длительную иммуносупрессивную терапию [83, 84, 93].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Данное проспективное одноцентровое исследование включало четыре этапа, каждое из которых было направлено на всестороннюю оценку факторов, влияющих на вакцинацию детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Первый этап включал анонимный опрос родителей (законных представителей) детей с ВЗК с целью выявления барьеров к вакцинации, уровня информированности, тревожности, а также факторов, влияющих на неполное или несвоевременное проведение вакцинации. Вторым этапом был проведен анализ прививочных сертификатов детей с ВЗК для оценки полноты охвата плановой вакцинацией и сопоставления фактического вакцинального статуса с действующими российскими рекомендациями по иммунизации. На третьем этапе была проведена серологическая оценка поствакцинального иммунитета у детей с ВЗК с определением уровней антител к кори, краснухе, паротиту и вирусу гепатита В и анализом факторов, влияющих на напряженность иммунного ответа. На четвертом этапе выполнено анкетирование врачей-педиатров, направленное на изучение их осведомленности о рекомендациях по вакцинации, реальной клинической практики, а также факторов, препятствующих своевременному проведению прививок у детей с ВЗК. Такой дизайн позволил интегрировать данные разных уровней – для комплексной оценки факторов, определяющих вакцинальный статус детей с ВЗК.

Исследование проводилось в 2021-2023 гг. на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Первый этап исследования

В первый этап исследования были включены данные 109 законных представителей детей, принявших участие в анонимном онлайн-опросе, посвященном оценке отношения родителей к вакцинации, информированности о вакцинации в рамках национального календаря профилактических прививок и дополнительных прививках, а также выявлению факторов, влияющих на полноту вакцинального охвата у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Опрос проводился в период с января по март 2022 г. посредством электронных анкет, распространявшихся через специализированные родительские онлайн-сообщества Северо-Западного региона Российской Федерации. В контрольную группу были включены родители здоровых детей, анкетирование которых было выполнено с помощью портативных электронных устройств в образовательных учреждениях города.

Электронная анкета была распространена через родительские сообщества, функционирующие в социальных сетях, объединяющих семьи детей с ВЗК, проживающих в Санкт-Петербурге и Северо-Западном федеральном округе. Группа здоровых детей была сформирована на основе анкетирования в одном из детских садов и школ города с использованием портативных электронных устройств; из исследования исключались дети, у которых по данным анкеты имелись любые хронические заболевания. Все родители детей с ВЗК, получившие приглашение к участию в исследовании, заполнили анкету. В группе здоровых детей ответили 58 из 152 опрошенных.

Для исследования была разработана электронная онлайн-анкета, включающая 62 вопроса для родителей детей с ВЗК и 37 вопросов – для родителей здоровых детей. Большинство вопросов были унифицированы для двух групп. Анкета включала структурированные блоки, отражающие отношение к вакцинации, уровень знаний, источники информации, приверженность Национальному календарю профилактических прививок, барьеры к проведению вакцинации и возможные опасения родителей.

Структура выборки

В окончательную выборку вошли 109 респондентов, из них:

- 51 родитель ребенка с ВЗК, включая 39 (76%) детей с болезнью Крона, 12 (24%) детей с язвенным колитом;
- 58 родителей здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу (группа контроля).

Все родители детей с ВЗК, приглашенные к участию, полностью заполнили анкету. В контрольной группе ответили 58 из 152 приглашенных респондентов.

Были собраны следующие данные:

1. Демографические данные пациента: пол, возраст на момент включения в исследование, тип заболевания и возраст дебюта.
2. Демографические данные родителей: пол респондента, уровень образования, семейный статус, занятость.
3. Сведения о вакцинации: полнота обязательных и дополнительных прививок, причины неполной вакцинации, наличие отказов, причины задержек в проведении прививок, восприятие рисков и преимуществ вакцинации, а также источники получения информации.

Второй и третий этапы исследования

Во второй и третий этапы исследования были включены 98 детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), наблюдавшихся на гастроэнтерологическом отделении ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» с января 2021 по апрель 2023 гг.

Для каждого пациента были собраны и проанализированы следующие сведения:

1. Демографические данные: пол, возраст дебюта заболевания и возраст на момент включения в исследование.

2. Клинические характеристики: тип воспалительного заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит), а также активность заболевания, оцененная с использованием валидированных педиатрических индексов – PCDAI для болезни Крона и PUCAI для язвенного колита. Оценка активности проводилась в двух временных точках: в дебюте заболевания и на момент включения пациента в исследование.

3. Вакцинальный анамнез: анализировались данные о вакцинации против кори, краснухи, паротита и вируса гепатита В, включая тип вакцины, возраст проведения прививок, общее количество введенных доз, а также соответствие вакцинации возрасту в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Сведения о плановой вакцинации против кори, краснухи, паротита и гепатита В, течении заболевания и проводимой терапии извлекались из медицинской документации пациентов (историй болезни и амбулаторных карт).

4. Серологическая оценка поствакцинального иммунитета: у всех пациентов определялись уровни специфических антител класса IgG к вирусам кори, краснухи, паротита и вирусу гепатита В методом иммуноферментного анализа (ИФА). Антитела определяли методом ELISA с использованием коммерческих наборов АО «Вектор-Бест» (Россия) и IBL International GmbH (Германия). Концентрации антител рассчитывались на основании калибровочных кривых с использованием программного обеспечения Dynex Technologies Inc. (США).

Защитные уровни антител определялись в соответствии с критериями, указанными в инструкциях производителя тест-систем:

- для кори - $\geq 0,18$ МЕ/мл (коэффициент вариации 8%; аналитическая чувствительность 0,07 МЕ/мл);
- для краснухи - ≥ 10 МЕ/мл (коэффициент вариации 8%; аналитическая чувствительность 2 МЕ/мл);

- для вируса гепатита В (anti-HBs) - ≥ 10 мМЕ/мл (коэффициент вариации 8%; аналитическая чувствительность 2 мМЕ/мл);
- для паротита минимальный защитный уровень определяли по коэффициенту позитивности $> 1,0$.

Аналитическая чувствительность и коэффициенты вариации соответствовали паспортным характеристикам наборов.

Все серологические исследования выполнялись в диагностической лаборатории ФГБУ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России.

Контрольная группа: данные об уровнях поствакцинальных антител у здоровых детей ($n = 88$) были получены из биобанка ФГБУ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России. Определение антител в контрольной группе проводилось теми же методами и с использованием идентичных тест-систем, что обеспечивало сопоставимость результатов между группами. По данным медицинской документации, все дети контрольной группы имели полный возрастной охват вакцинацией против кори, краснухи, паротита и гепатита В.

Четвертый этап исследования

Четвертый этап исследования представлял собой анонимный онлайн-опрос врачей-педиатров, направленный на оценку их знаний, клинических практик в отношении вакцинации детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), мониторинга поствакцинального иммунитета и ведения пациентов на фоне иммуносупрессивной терапии.

Исследование было выполнено как пилотное поперечное (cross-sectional) исследование и проводилось в период с января 2022 г. по апрель 2022 г. Анкета распространялась через закрытые профессиональные онлайн-сообщества специалистов, практикующих в различных регионах Российской Федерации.

Участие было добровольным и анонимным. Перед началом заполнения каждый респондент получал электронную информационную форму с описанием целей исследования; начало заполнения анкеты расценивалось как предоставление информированного согласия.

Анкета была разработана исследовательской группой с опорой на международные рекомендации ECCO и ESPGHAN, регламентирующие вакцинацию пациентов с ВЗК. Первоначальный вариант опросника был оценен тремя независимыми детскими гастроэнтерологами на предмет содержательной валидности и протестирован на десяти специалистах в пилотном режиме. Вопросы, вызвавшие затруднения либо неоднозначную интерпретацию, были переработаны или исключены.

Итоговая анкета включала 64 вопроса, сгруппированных в четыре тематических раздела:

1. Демографические характеристики респондентов;
2. Знания актуальных рекомендаций по вакцинации детей с ВЗК;
3. Отношение к применению живых и неживых вакцин в различных клинических ситуациях (активность заболевания, виды терапии);
4. Самооценка собственных практик вакцинации и мониторинга антител.

В исследование были включены данные 97 специалистов, участвовавших в анонимном онлайн-опросе. Демографическая структура выборки характеризовалась выраженным преобладанием женщин: 94%. Медиана стажа работы составила 13,6 года (25%; 75%: 2,7-17,0) у врачей-педиатров. Более 10 лет клинического опыта имели 23,5% педиатра.

Большинство врачей педиатров работали в амбулаторном звене (61%). Ученая степень была у 23,5% педиатров, причем наличие научной квалификации ассоциировалось с более высоким уровнем осведомленности о международных рекомендациях по вакцинации детей с иммуновоспалительными заболеваниями.

Ответы собирались через онлайн-опросник, разработанный на платформе Яндекс, затем сохранялись в защищенной базе данных, доступной только членам исследовательской группы. Система позволяла создавать только один ответ с

одного уникального электронного адреса, что минимизировало риск дублирования анкет.

2.2 Статистическая обработка данных

Расчет объема выборки предварительно не проводился. Статистический анализ выполнен с использованием программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Нормальность распределения количественных переменных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова; во всех случаях обнаружено ненормальное распределение данных, что определило необходимость применения непараметрических методов анализа.

Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала (25-75-й перцентили). Категориальные переменные описаны абсолютными значениями и процентами. Для сравнения категориальных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при ожидаемых частотах < 5 . Сравнение двух количественных выборок выполняли с использованием критерия Манна–Уитни.

Для оценки взаимосвязей между изучаемыми параметрами использовали корреляционный анализ Пирсона и Спирмена. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Этическая экспертиза исследования

Все четыре этапа исследования – клинико-лабораторная часть, аудит прививочных сертификатов, а также опросы родителей и врачей были выполнены в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации (1964 г., редакция 2013 г.) и национальными нормативными актами, регулирующими проведение исследований с участием несовершеннолетних. Протокол исследования был утвержден Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (протокол № 9/02 от 11.02.2019). Для клинической части

исследования письменное информированное согласие получено от родителей (законных представителей) всех включенных пациентов, а также от детей старше 14 лет. Перед участием в исследовании всем респондентам была предоставлена подробная информация о целях, структуре и условиях проведения опроса. Участие в анкетировании родителей и врачей являлось полностью добровольным и анонимным; заполнение и отправка электронной анкеты рассматривались как подтверждение информированного согласия. Конфиденциальность персональных данных обеспечивалась на всех этапах, а доступ к обезличенным данным имела только исследовательская группа.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты опроса родителей детей с ВЗК

Опрос родителей проводился с целью оценки отношения к вакцинации среди семей, воспитывающих детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Для анализа были использованы ответы родителей детей с ВЗК ($n = 51$) и родителей здоровых детей ($n = 58$), что позволило изучить особенности вакцинальной приверженности среди семей, где есть ребенок с хроническим иммуновоспалительным заболеванием и семей, где есть здоровые дети.

3.1.1 Демографические данные респондентов

Подавляющее большинство респондентов в обеих группах составляли женщины: среди родителей детей с ВЗК - 49 (96,1%), среди родителей здоровых детей - 57 (98,3%).

Различия по полу между группами отсутствовали, доля девочек среди пациентов с ВЗК была 47% (24/49), в группе контроля - 49% (28/57). Медиана возраста включения в исследование была выше среди детей с ВЗК - 13,6 лет (25%; 75%: 2,7; 17,0) и 11,3 (25%; 75%: 3,0; 17,0) лет у здоровых детей ($p < 0,001$). Медиана возраста дебюта ВЗК составила 10,9 (25%; 75%: 1,0; 17,0) г. Преобладающей формой среди пациентов с ВЗК была болезнь Крона – 39 (76%), язвенный колит встречался реже - у 12 (24%) детей.

Доля родителей, имевших высшее образование, была ниже ($p = 0,019$) среди пациентов с ВЗК - 64,7% ($n = 33$) по сравнению с родителями здоровых детей – 77,6% ($n = 45$). При этом между группами не отмечено статистически значимых различий по занятости: доля работающих родителей составила 62,7% в группе ВЗК и 65% в контрольной группе; доля безработных – 15,7% и 16,5%

соответственно ($p > 0,05$). Показатели семейного статуса были сопоставимы: в зарегистрированном браке состояли 85,2% родителей детей с ВЗК и 79,3% родителей здоровых детей; доля разведенных составила 8,6% и 19% соответственно ($p = 0,327$). Таким образом, группы оказались сопоставимы по ключевым демографическим показателям, что позволяет корректно сравнивать их установки в отношении вакцинации (таблица 4).

Таблица 4 – Демографическая характеристика и охват вакцинацией респондентов опроса

Параметры	Родители больных ВЗК (n=51)	Родители ГК (n=58)	p
<i>Характеристики пациентов</i>			
Возраст на момент начала исследования, лет, Me (25%; 75%)	13,6 (2,7; 17,0)	11,3 (3,0; 17,0)	< 0,001
Пол: женский, n (%)	24 (47)	28 (49)	< 0,001
Начало заболевания, лет, Me (25%; 75%)	10,9 (1,0; 17,0)	нет	–
<i>Родительский статус</i>			

Продолжение таблицы 4

Параметры	Родители больных ВЗК (n=51)	Родители ГК (n=58)	p
Пол законного представителя, жен, n (%)	49 (96,1)	57 (98,3)	0,022
Уровень образования, n (%) – средняя школа – высшее образование – ученая степень	18 (36) 33 (64) 0 (0)	13 (22,4) 45 (77,6) 0 (0)	0,019
Уровень занятости, n (%) – работает – индивидуальный предприниматель – безработный – получает социальную поддержку	32 (62,7) 5 (9,8) 8 (15,7) 6 (11,8)	37 (65) 11(18,5) 9 (16,5) 0 (0)	> 0,05
Семейное положение, n (%) – женат/замужем – в разводе – вдова/вдовец – одинокий родитель	43 (85,2) 4 (8,6) 1 (1,2) 2 (5)	46 (79,3) 11 (19,0) 1 (1,7) 0 (0)	0,327
Вакцинация			
Выполнена вакцинация по национальному календарю, n (%)	42 (82,3)	52 (91,4)	0,320

Временные медицинские противопоказания к вакцинации (медицинский отвод), n (%)	9 (17,6)	2 (3,4)	< 0,001
Отказались от прививки, n (%)	0 (0)	3 (5,2)	< 0,001
Реакции, связанные с вакцинацией: – не было реакции – высокая температура – реакция в месте инъекции	38 (74,5) 11 (21,6) 2 (3,9)	31 (53,5) 14 (24,1) 13 (22,4)	0,02
Продолжение вакцинации после установления диагноза, n (%)	5 (10,9)	na	–
Была возможность обсудить прививки с лечащим врачом, n (%)	16 (32)	na	–
Контроль поствакцинальных антител до начала иммуносупрессивной терапии, n (%)	22 (43,2)	na	–
Факторы, способствующие вакцинации, n (%) – Личные убеждения – Совет врача – Интернет/СМИ – Родительские форумы – Другие	10 (20) 42 (84) 2 (4) 2 (4) 2 (4)	40 (70,9) 19 (34,5) 7 (12,7) 1 (1,8) 6 (10,9)	0,01
Дополнительные вакцины, n (%), против – клещевого энцефалита	8 (9,8) 6 (11,7) 8 (16,0)	8 (14,5) 20 (35,1) 21 (36,8)	0,003

– гриппа	29 (56,8)	27 (48,9)	0,002
– менингококковой инфекции	6 (12,7)	17 (30,2)	< 0,001
– пневмококковой инфекции			< 0,001
– ветряной оспы			< 0,001

3.1.2 Охват вакцинацией и соответствие Национальному календарю профилактических прививок

По данным анкетирования, большинство детей в обеих группах имели завершённую вакцинацию в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Полностью проведенная вакцинация по возрасту была отмечена у 42/51 (82,3%) детей с ВЗК и у 52/58 (91,4%) здоровых сверстников; выявлена тенденция к более низкому охвату в группе ВЗК, но без статистической значимости ($p = 0,320$).

Причины неполной вакцинации в группе ВЗК преимущественно носили медицинский характер и были связаны с временными противопоказаниями. Перенос или пропуск прививок по этим причинам отмечен у 9/51 (17,6%) детей с ВЗК и значительно реже у здоровых детей – 2/58 (3,4%; $p < 0,001$). После установления диагноза ВЗК плановую вакцинацию продолжили лишь 5/51 (10,9%) детей.

3.1.3 Взаимодействие родителей с медицинскими работниками и отношение к вакцинации

Ключевым результатом опроса стало выявление недостаточного объема коммуникации между родителями детей с ВЗК и лечащими специалистами по вопросам вакцинации. Лишь 16/51 (32%) родителей отметили, что им предоставлялась возможность обсудить перспективы дальнейшей вакцинации с лечащим врачом после установления диагноза и начала терапии. Контроль

уровней антител до начала иммуносупрессивного лечения, по словам родителей, проводился у 22/51 (43,2%) детей с ВЗК, тогда как у здоровых детей подобный мониторинг, ожидаемо, не выполнялся.

По данным анкет, основным фактором, стимулирующим приверженность вакцинации у родителей детей с ВЗК, являлась позиция лечащего врача: 42/51 (84%) респондентов указали, что именно рекомендация специалиста стала решающим аргументом в пользу проведения прививок. Личные убеждения родителей занимали второе место по значимости; роль интернет-ресурсов, средств массовой информации и родительских форумов оценивалась как менее существенная.

Отсутствие четких и согласованных рекомендаций либо недоступность квалифицированной консультации по вопросам иммунизации родители расценивали как один из основных факторов, сдерживающих возобновление вакцинации. В свободных комментариях респондентов неоднократно подчеркивалось, что противоречивые советы разных специалистов усиливают тревогу и склоняют родителей к более осторожной или выжидательной тактике.

3.1.4 Вакцинация сверх Национального календаря профилактических прививок и поствакцинальные реакции

При анализе охвата вакцинами, не входящими в Национальный календарь профилактических прививок, установлено, что дети с воспалительными заболеваниями кишечника чаще получали плановые вакцины по сравнению со здоровыми сверстниками. Так, вакцинация против пневмококковой инфекции была проведена у 29/51 детей с ВЗК (56,8%) и у 27/58 здоровых детей (48,9%; $p < 0,001$). Вакцинация против менингококковой инфекции отмечена у 8/51 детей с ВЗК (16,0%) и у 21/58 здорового ребенка (36,8%; $p < 0,001$), против клещевого энцефалита – у 8 (9,8%) и 8 (14,5%) соответственно ($p = 0,003$). Вакцинация против ветряной оспы проводилась у 6/51 детей с ВЗК (12,7%) и у 17/58 здоровых детей (30,2%; $p < 0,001$).

Частота зарегистрированных со слов родителей реакций на вакцинацию (лихорадка, местные реакции) в группе ВЗК не превышала таковую у здоровых детей и даже была несколько ниже. Так, отсутствие каких-либо поствакцинальных реакций отмечалось у 38/51 (74,5%) детей с ВЗК по сравнению с 31/58 (53,5%) ребенком в группе здоровых детей ($p = 0,02$). Лихорадка и местные реакции в месте инъекции указывались реже у детей с ВЗК, чем у здоровых.

3.2 Результаты исследования пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

3.2.1 Демографическая и клинико-лабораторная характеристика пациентов с ВЗК

В исследуемую группу вошли 98 детей с воспалительными заболеваниями кишечника, среди которых было 46 (47,2%) девочек и 52 (52,8%) мальчика. Медиана возраста на момент включения в исследование составила 14 лет (25%; 75%: 11; 16), медиана возраста дебюта заболевания – 11 лет (25%; 75%: 6; 14) (таблица 5).

Среди пациентов с ВЗК преобладала болезнь Крона, диагностированная у 73 (75,0%) пациентов, тогда как язвенный колит выявлен у 25 (25,0%) детей.

У подавляющего большинства пациентов заболевание носило хронический характер. Острый вариант течения (длительность заболевания менее 6 месяцев на момент включения) отмечен у 10 (10,2%) детей. Хроническое персистирующее течение наблюдалось у 29 (29,6%) пациентов, а хронически-рецидивирующее течение у 58 (59,8%) пациентов.

Внекишечные проявления ВЗК диагностированы у 15,3% пациентов. Наиболее часто встречался первичный склерозирующий холангит (7,4%), реже – увеит (4,2%), артрит (2,1%), и кожные проявления, включая узловатую эритему (1,1%) и пиодермию гангренозную (1,1%).

Таблица 5 – Демографическая и клиническая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, включенных в исследование

Параметр	Пациенты с ВЗК n = 98
Пол: женский, n (%)	46 (47,2)
Возраст включения в исследование, лет, Ме (25%; 75%)	14 (11,0; 16,0)
Возраст дебюта заболевания, лет, Ме (25%; 75%)	11 (6,0; 14,0)
<i>Диагноз</i>	
Язвенный колит, n (%)	25 (25,0)
Болезнь Крона, n (%)	73 (75,0)
<i>Течение ВЗК</i>	
Острое (< 6 месяцев от дебюта заболевания), n (%)	10 (10,0)
Хроническое персистирующее (эпизоды ремиссии > 6 месяцев продолжительностью во время соответствующего лечения), n (%)	29 (30,0)
Хроническое рецидивирующее (ремиссия > 6 месяцев), n (%)	60 (60,0)
Внекишечные проявления, n (%)	15 (15,3)
<i>Активность заболевания на момент постановки диагноза</i>	

Продолжение таблицы 5

Параметр	Пациенты с ВЗК n = 98
Болезнь Крона, PCDAI, баллы, Ме (25%; 75%)	37 (25,0; 45,0)
Язвенный колит, PUCAI, баллы, Ме (25%; 75%)	35 (33,0; 45,0)
<i>Активность заболевания на момент включения в исследование</i>	
Болезнь Крона, PCDAI, баллы, Ме (25%; 75%)	15 (0,0; 30,0)
Язвенный колит, PUCAI, баллы, Ме (25%; 75%)	2,5 (0,0; 10,0)
ГИБП до включения в исследование, n (%)	76 (77,5)
Инфликсимаб, n (%)	48 (70,6)
Адалилумаб, n (%)	21 (30,8)
Ведолизумаб, n (%)	7 (10,3)
<i>Количество применяемых ГИБП до включения в исследование</i>	
один, n (%)	59 (86,8)
два, n (%)	6 (8,8)

три, n (%)	3 (4,4)
Текущее лечение ингибиторами ФНО-α, n (%)	41 (61,2)
Увеличение дозы или сокращение интервалов между приемом ингибиторов ФНО-α за период лечения, n (%)	23 (42,6)
Длительность применения препаратов ФНО-а, месяцы, Me (25%; 75%)	3,5 (1,2; 22,0)
Системные ГКС (> 1 мг/кг) при дебюте, месяцы, n (%)	56 (60,1)
Общая длительность применения системных ГКС, месяцы, Me (25%; 75%)	2,0 (1,0; 3,0)
<i>Традиционные иммуносупрессивные препараты</i>	
Азатиоприн, n (%)	64 (65,3)
Метотрексат, n (%)	22 (22,5)
6-меркаптопурин, n (%)	10 (10,2)
Такролимус, n (%)	2 (2,0)
Топические противовоспалительные препараты, n (%)	39 (39,8)
Хирургическое лечение, в структуре терапии ВЗК, n (%)	12 (12,4)
<i>Традиционные иммуносупрессивные препараты</i>	
В дебюте заболевания, n (%)	91 (92,8)

На момент включения в исследование, n (%)	51 (42,3)
---	-----------

Активность заболевания оценивалась в двух временных точках: в дебюте ВЗК и на момент включения в исследование. У пациентов с болезнью Крона медиана индекса PCDAI в дебюте заболевания составила 37,0 баллов (25%; 75%: 25; 45), что соответствовало умеренной или высокой активности процесса. К моменту включения в исследование отмечалось статистически и клинически значимое снижение активности заболевания: медиана индекса PCDAI составила 15,0 баллов (25%; 75%: 0; 30), что свидетельствовало о достижении ремиссии или низкой активности у большинства пациентов. Аналогичная динамика отмечена у пациентов с язвенным колитом. В дебюте заболевания медиана индекса PUCAI составила 35,0 баллов (25%; 75%: 33; 45), тогда как на момент включения в исследование этот показатель снизился до 2,5 баллов (25%; 75%: 0; 10).

Все пациенты, включенные в исследование, получали иммуносупрессивную терапию в рамках лечения ВЗК (в различные периоды течения заболевания). В дебюте заболевания иммуносупрессивная терапия назначалась 92,8% пациентов, тогда как на момент включения в исследование ее продолжали получать 42,3% детей. Системные глюкокортикостероиды применялись у 56 пациентов (56,1%), преимущественно в период индукции ремиссии, с медианой длительности курса 2,0 месяца (25%; 75%: 1,0; 3,0). Иммуносупрессивная терапия также включала азатиоприн, который получали 64 (65,3%) пациента, метотрексат – 22 (22,5%), 6-меркаптопурин – 10 (10,2%) и такролимус – 2 (2,0%) ребенка.

ГИБП в различные периоды лечения получали 76 (77,5%) пациентов. Наиболее часто применялся инфликсимаб – у 54 (70,6%) детей, адалимумаб – у 23 (30,8%), ведолизумаб – у 8 (10,3%) пациентов. У большинства пациентов терапия ГИБП проводилась без смены препарата: исходная схема сохранялась у 59 (86,8%) детей, тогда как у 6 (8,8%) пациентов была выполнена одна смена ГИБП и у 3 (4,4%) – две смены. На момент включения в исследование анти-ФНО терапию получали 41 (61,2%) ребенка, при этом у 23 (42,6%) пациентов проводилась

эскалация терапии, включавшая увеличение дозы или сокращение интервалов между введениями препарата. Медиана продолжительности терапии ингибиторами ФНО- α составила 3,5 месяца (25%; 75%: 1,2; 22,0).

3.2.2 Охват вакцинацией и состояние поствакцинального иммунитета у детей с ВЗК

Анализ прививочных сертификатов показал, что у пациентов с ВЗК значительно чаще, чем у здоровых сверстников, отмечалась неполная вакцинация по возрасту против основных вакциноуправляемых инфекций. Неполный охват вакцинацией против кори был выявлен у 33 (33,7%) пациентов, против паротита у 21 (21,4%), против краснухи у 26 (25,8%) и против вируса гепатита В у 26 (25,8%) детей. В группе здоровых детей охват вакцинацией по всем указанным инфекциям составлял 100%, различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). После дебюта ВЗК продолжили плановую вакцинацию лишь 14,3% пациентов.

Пациенты с неполной вакцинацией имели достоверно более ранний возраст дебюта ВЗК по всем анализируемым вакцинам. Медиана возраста дебюта заболевания у детей с неполной вакцинацией против кори составлял 7,0 (25%; 75%: 4,0-12,0) лет по сравнению с полностью вакцинированными пациентами – 13,0 (25%; 75%: 9,0; 15,0) лет ($p = 0,0009$). Аналогичные различия выявлены для вакцинации против паротита (6,0 и 12,0 лет; $p = 0,001$), краснухи (6,0 и 12,0 лет; $p = 0,0006$) и вируса гепатита В (6,0 и 12,0 лет; $p = 0,0006$).

Возраст дебюта ВЗК ≤ 6 лет являлся независимым предиктором неполной вакцинации по всем анализируемым инфекциям: корь – 60% против 24,7% (ОШ = 4,6; 95% ДИ: 1,8-12,0; $p = 0,001$); паротит – 44,0% против 13,7% (ОШ = 5,0; 95% ДИ: 1,8-14,0; $p = 0,001$); краснуха – 52% против 16,7% (ОШ = 5,4; 95% ДИ: 2,0-14,7; $p = 0,0005$); гепатит В – 52% против 16,7% (ОШ=5,4; 95% ДИ: 2,0-14,7; $p = 0,0005$). Применение ГКС ассоциировалось с повышенным риском неполной вакцинации против кори (41,1% против 23,8%; ОШ = 2,2; 95% ДИ: 0,9-5,4; $p =$

0,074) и достоверно против паротита (28,6% против 11,9%; ОШ = 3,0; 95% ДИ: 1,0-8,9; $p = 0,047$).

Отсутствие сопутствующих заболеваний было связано с более высоким риском неполной вакцинации против кори (56,3% против 81,5%; ОШ = 3,4; 95% ДИ: 1,3-8,8; $p = 0,008$). Необходимость смены ГИБП ассоциировалась с неполной вакцинацией против вируса гепатита В (60% против 11,8%; ОШ = 5,1; 95% ДИ: 1,2-21,7; $p = 0,046$). Связи между полнотой вакцинации и показателями активности заболевания (PCDAI, PUCAI) выявлено не было.

3.2.3 Анализ уровня антител у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Уровни антител против кори, краснухи и вируса гепатита В у детей с ВЗК были достоверно ниже по сравнению со здоровыми сверстниками. Различий по уровням антител к паротиту между группами выявлено не было. Защитный уровень антител против кори определялся у 41/86 (47,7%) пациентов с ВЗК и у 57 (58,2%) здоровых детей ($p = 0,018$). У пациентов с непротективным уровнем антител отмечалась более высокая активность язвенного колита на момент включения (PUCAI 17,5 [7,5-30] против 0 [0-0]; $p = 0,021$), а также меньшая частота сопутствующих заболеваний (61,4% против 80,5%; $p = 0,053$).

Защитный уровень антител против паротита выявлен у 64/88 (49,6%) пациентов с ВЗК и у 65 (50,4%) здоровых детей ($p = 0,765$). Пациенты с непротективными уровнями антител имели тенденцию к более раннему возрасту дебюта заболевания и достоверно реже имели сопутствующие заболевания (54,2% против 76,2%; $p = 0,045$).

Защитный уровень антител против краснухи определялся у 64/86 (74,4%) пациентов с ВЗК и у 60/67 (89,7%) здоровых детей ($p = 0,018$). Отсутствие защитного уровня антител ассоциировалось с более ранним возрастом дебюта заболевания и более частым применением нескольких ГИБП в анамнезе (20,0% против 0%; $p = 0,038$).

Защитный уровень антител против вируса гепатита В выявлен у 39/87 (44,8%) пациентов с ВЗК и у 65 (73,9%) здоровых детей ($p = 0,0001$). Пациенты с непротективными уровнями антител против вируса гепатита В имели большую длительность терапии ГИБП (6,5 [2,5-16,0] против 3,0 [0,0-8,0] месяцев; $p = 0,036$). Данные представлены в таблице 6.

Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между титрами антител к кори и числом ранее применявшихся ГИБП ($r = -0,34$; $p = 0,047$), а также уровнем активности язвенного колита по PUCAI ($r = -0,74$; $p = 0,023$). Для антител к краснухе установлена положительная корреляция с возрастом на момент включения в исследование ($r = 0,41$; $p = 0,013$). Уровни антител против вируса гепатита В отрицательно коррелировали с возрастом включения ($r = -0,45$; $p = 0,007$) и длительностью терапии ГИБП ($r = -0,35$; $p = 0,040$).

Таблица 6 – Оценка состояния поствакцинального иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых сверстников, n (%) / медиана (25-75 перцентили)

Параметры	ВЗК (n = 98)	ГК (n = 88)	p
Антитела к кори, IgG (МЕ/мл)	0,15 (0,0; 0,35)	0,5 (0,0; 0,9)	< 0,001
Полная вакцинация против кори ¹	65 (66,3)	88 (100)	< 0,001
Пациенты с защитным уровнем антител против кори	41/86 (47,7)	57 (58,2)	0,018
Антитела против паротита, IgG (МЕ/мл)	2,8 (0,9; 5,0)	3,4 (1,2; 7,2)	0,555
Полная вакцинация против паротита ¹	21 (21,4)	88 (100)	< 0,001
Пациенты с защитным уровнем антител против паротита	64/88 (49,6)	65 (50,4)	0,765

Продолжение таблицы 6

Параметры	ВЗК (n = 98)	ГК (n = 88)	p
Антитела к краснухе (МЕ/мл)	32 (0,0; 52,0)	200 (110,7; 200)	< 0,001
Полная вакцинация против краснухи ¹	25/97 (25,8)	88 (100)	< 0,001
Пациенты с защитным уровнем антител против краснухи	64/86 (74,4)	60/67 (89,6)	0,018
Антитела против гепатита В (МЕ/мл)	0 (0,0; 30,0)	120,9 (9,4; 373,6)	< 0,001
Полная вакцинация против гепатита В ¹	72/97 (74,2)	88 (100)	< 0,001
Пациенты с защитным уровнем антител против гепатита В	39/87 (44,8)	65 (73,9)	< 0,001

Примечание: ¹ – в соответствии с национальным графиком вакцинации по возрасту.

3.3 Результаты анкетирования врачей-гастроэнтерологов

На четвертом этапе исследования проведено анонимное онлайн-анкетирование врачей-гастроэнтерологов, направленное на оценку уровня знаний, отношения к вакцинации и реальной клинической практики вакцинопрофилактики у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. В опросе приняли участие 51 врач гастроэнтеролог, работающих в различных регионах Российской Федерации.

Общая характеристика врачей-респондентов

Большинство опрошенных специалистов были женщинами (94%, 48/51). Средний стаж работы по специальности «Гастроэнтерология» составил 13,6 года (25%; 75%: 2,7; 17,0). Основная часть респондентов осуществляла профессиональную деятельность в амбулаторных условиях (n = 31, 61%), 23,5% (n = 12) работали в стационарах, 15,5% (n = 8) – в университетских клиниках (таблица 7).

Таблица 7 – Демографическая характеристика врачей

Параметр	Гастроэнтерологи (n=51)
Стаж работы врачом, лет, Me (25%; 75%)	13,6 (2,7; 17,0)
Пол: женщины, n (%)	48 (94,0)
Место работы:	
– Амбулаторное звено	31 (61,0)
– Стационар	12 (23,5)
– Университетская клиника	8 (15,5)
Наличие ученой степени, n (%)	12 (23,5)

Отношение врачей к безопасности вакцинации при ВЗК

Анализ ответов показал, что 88% гастроэнтерологов не связывали вакцинацию с риском дебюта или обострения ВЗК: 41% (21/51) однозначно отрицали такую связь, еще 47% (24/51) указали вариант «скорее нет». Вместе с тем 35,3% врачей допускали возможность обострения заболевания после вакцинации, что указывает на сохраняющуюся настороженность даже среди профильных специалистов.

Отношение к применению живых вакцин отличалось в зависимости от клинической ситуации. Ни один из респондентов не считал введение живых вакцин безопасным в фазу активного заболевания. В состоянии клинической ремиссии на фоне иммуносупрессивной терапии 17,6% (9/51) врачей допускали применение живых вакцин, тогда как 39,3% (20/51) считали их допустимыми только после полной отмены иммуносупрессии. Таким образом, более 70% специалистов рассматривали возможность применения живых вакцин исключительно при отсутствии активного лечения или в условиях минимального иммунного подавления (таблица 8).

Таблица 8 – Отношение врачей к вакцинации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Параметр	Гастроэнтерологи n = 51, n (%)
<i>Может ли вакцинация спровоцировать развитие ВЗК?</i>	
– нет	21 (41,0)
– скорее нет, чем да	24 (47,0)
– скорее да, чем нет	3 (5,8)
– да	2 (3,9)
– затрудняюсь ответить	1 (2,0)
<i>Может ли вакцинация спровоцировать обострение ВЗК?</i>	
– нет	8 (15,7)
– скорее нет, чем да	24 (47,1)

Продолжение таблицы 8

Параметр	Гастроэнтерологи n = 51, n (%)
– скорее да, чем нет	11 (21,6)
– да	7 (13,7)
– затрудняюсь ответить	1 (2,0)
Живые вакцины	
<i>Безопасна ли вакцинация живыми вакцинами при активном течении ВЗК?</i>	
– нет	28 (54,9)
– скорее нет, чем да	13 (25,5)
– скорее да, чем нет	8 (15,7)
– да	0 (0,0)
– затрудняюсь ответить	2 (3,9)
<i>Безопасна ли вакцинация живыми вакцинами у пациентов с ВЗК в ремиссии на фоне иммуносупрессии?</i>	
– нет	11 (21,6)
– скорее нет, чем да	13 (25,5)
– скорее да, чем нет	16 (31,4)
– да	9 (17,6)

Продолжение таблицы 8

Параметр	Гастроэнтерологи n = 51, n (%)
– затрудняюсь ответить	2 (3,9)
<i>Безопасна ли вакцинация живыми вакцинами у пациентов с ВЗК в ремиссии, не получающих иммуносупрессивную терапию?</i>	
– нет	5 (9,8)
– скорее нет, чем да	7 (13,7)
– скорее да, чем нет	17 (33,3)
– да	20 (39,3)
– затрудняюсь ответить	2 (3,9)
<i>Вакцинируете ли вы живыми вакцинами пациентов с ВЗК в ремиссии, получающих иммуносупрессивную терапию?</i>	
– активно рекомендую и провожу вакцинацию	15 (29,4)
– занимаю нейтральную позицию	23 (45,1)
– не вакцинирую, считаю это зоной ответственности врача первичного звена	12 (23,5)
– активно отговариваю от вакцинации	1 (2,0)
Неживые вакцины	
<i>Безопасна ли вакцинация неживыми вакцинами при активном течении ВЗК?</i>	

Продолжение таблицы 8

Параметр	Гастроэнтерологи n = 51, n (%)
– нет	17 (33,3)
– скорее нет, чем да	18 (35,3)
– скорее да, чем нет	6 (11,8)
– да	3 (5,9)
– затрудняюсь ответить	7 (13,7)
<i>Безопасна ли вакцинация неживыми вакцинами у пациентов с ВЗК в медикаментозной ремиссии (получают иммуносупрессивную терапию)</i>	
– нет	4 (7,8)
– скорее нет, чем да	4 (7,8)
– скорее да, чем нет	15 (29,4)
– да	27 (53,0)
– затрудняюсь ответить	1 (2,0)
<i>Безопасна ли вакцинация неживыми вакцинами у пациентов с ВЗК в ремиссии, не получающих иммуносупрессивную терапию?</i>	
– нет	1 (2,0)
– скорее нет, чем да	4 (7,8)

Продолжение таблицы 8

Параметр	Гастроэнтерологи n = 51, n (%)
– скорее да, чем нет	12 (23,5)
– да	27 (52,9)
– затрудняюсь ответить	7 (13,7)

Отношение к неживым вакцинам было не столь негативное. В фазу ремиссии на фоне терапии 82,4% (n = 42) врачей считали их безопасными, а после отмены лечения – 76,4% (n = 51). Однако при активном течении заболевания 68,6% (n = 9) специалистов расценивали вакцинацию неживыми препаратами как небезопасную, что отражает избыточную осторожность и отклонение от международных рекомендаций.

Лишь 29,4% (n = 15) гастроэнтерологов активно рекомендовали и проводили вакцинацию своим пациентам. Почти половина респондентов (n = 23, 45,1%) занимали нейтральную позицию, не инициируя обсуждение вакцинации, а 23,5% (n = 12) полностью перекладывали ответственность за проведение прививок на врачей первичного звена.

Мониторинг поствакцинального иммунитета

Только 35,3% врачей считали обязательным определение уровней антител перед началом иммуносупрессивной терапии. В то же время почти половина врачей – 47,0% (n = 24) поддерживали идею серологического контроля непосредственно перед вакцинацией.

Осведомленность о терапии ВЗК

На следующем этапе опроса респондентам было предложено указать, какие лекарственные препараты они относят к иммуносупрессивным. Полученные ответы продемонстрировали выраженную неоднородность представлений среди

гастроэнтерологов. Наиболее часто к иммуносупрессивной терапии относили метотрексат – 78,4% (n = 40) респондентов, ингибиторы ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб) – 62,7% (n = 32), а также ГКС – 51,0% (n = 26). Только 15,7% (n = 8) врачей рассматривали препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин), как клинически значимые с точки зрения иммуносупрессии, что в целом не соответствует действующим международным рекомендациям.

При анализе подходов к коррекции терапии перед вакцинацией была выявлена значительная вариабельность клинических решений, зависящая как от типа вакцины, так и от схемы лечения. При монотерапии традиционными базисными препаратами (метотрексат или азатиоприн) лишь 13,7% (n = 7) врачей считали необходимым временно приостанавливать лечение перед введением неживых вакцин, тогда как при планировании живых аттенуированных вакцин доля таких специалистов возрастала до 33,3% (n = 17). Аналогичная тенденция наблюдалась и при монотерапии ингибиторами ФНО- α . Перед введением неживых вакцин прекращение терапии допускали 13,7% (n = 7) респондентов, тогда как перед применением живых вакцин – 17,6% (n = 9), что отражает более осторожное отношение врачей к вакцинации в условиях биологической терапии.

Наиболее выраженная неоднородность мнений выявлена при рассмотрении комбинированной терапии (ГИБП в сочетании с метотрексатом). В отношении неживых вакцин лишь 1,9% (n = 1) врачей считали необходимым отменить оба препарата, еще 23,6% (n = 12) допускали прекращение одного из компонентов терапии, тогда как 43,4% (n = 22) рекомендовали продолжать лечение без изменений. При этом 31,4% (n = 16) респондентов затруднились с выбором тактики.

При планировании вакцинации живыми вакцинами в условиях комбинированной терапии 7,8% (n = 4) врачей рекомендовали отмену обоих препаратов, 25,5% (n = 13) – прекращение одного из компонентов, тогда как 25,5% (n = 13) допускали проведение вакцинации без изменения терапии. Наибольшая доля неопределенных ответов зафиксирована именно в этой клинической

ситуации – 42,0% (n = 21), что подчеркивает сложность принятия решений при сочетании нескольких иммуносупрессивных препаратов (таблица 9).

Таблица 9 – Отношение терапии ВЗК и вакцинации

Параметр	Гастроэнтерологи n = 51, n (%)
<i>Препараты, рассматриваемые врачами как иммуносупрессивные</i>	
Метотрексат	40 (78,4)
Биологическая терапия (например, инфликсимаб, адалимумаб)	32 (62,7)
Системные глюкокортикостероиды (например, преднизолон)	26 (51,0)
Сульфасалазин / месалазин	8 (15,7)
<i>Необходимость временной отмены монотерапии метотрексатом/азатиоприном перед вакцинацией</i>	
– перед введением неживых вакцин	7 (13,7)
– перед введением живых вакцин	17 (33,3)
<i>Необходимость временной отмены монотерапии ингибиторами ФНО-α перед вакцинацией</i>	
– перед введением неживых вакцин	7 (13,7)
– перед введением живых вакцин	9 (17,6)

Продолжение таблицы 9

Параметр	Гастроэнтерологи n = 51, n (%)
<i>Необходимость временной отмены метотрексата и/или биологической терапии при комбинированной терапии (метотрексат + биологический препарат) перед введением неживых вакцин</i>	
– отмена двух препаратов	1 (1,9)
– отмена биологического препарата при продолжении метотрексата	6 (11,8)
– отмена метотрексата при продолжении биологической терапии	6 (11,8)
– продолжение двух препаратов без изменений	22 (43,4)
– затрудняюсь ответить	16 (31,4)
<i>Необходимость временной отмены метотрексата и/или биологической терапии при комбинированной терапии (метотрексат + биологический препарат) перед введением живых вакцин</i>	
– отмена двух препаратов	4 (7,8)
– отмена биологического препарата при продолжении метотрексата	5 (9,8)
– отмена метотрексата при продолжении биологической терапии	8 (15,7)
– продолжение двух препаратов без изменений	13 (25,5)
– затрудняюсь ответить	21 (42,0)

Факторы, ассоциированные с низким охватом вакцинации

По данным анкетирования гастроэнтерологов, основным фактором, препятствующим вакцинации детей с ВЗК, являлась тревожность родителей, связанная с опасениями ухудшения течения заболевания после вакцинации, которую отметили 42 (82,4%) респондента. Влияние информации о побочных эффектах вакцин, распространяемой в средствах массовой информации и социальных сетях, указали 26 (51,0%) врачей. Недостаточную осведомленность родителей и/или врачей о необходимости вакцинации указали 30 (58,8%) респондентов, а о ее безопасности – 36 (70,6%). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Отношение врачей к вакцинации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Параметр	Детские гастроэнтерологи n = 51, n (%)
<i>Проводите ли Вы вакцинацию пациентов с ВЗК в ремиссии на фоне проводимой терапии?</i>	
– да, активно рекомендую и провожу вакцинацию	15 (29,4)
– занимаю нейтральную позицию (не рекомендую и не препятствую)	23 (45,1)
– не провожу вакцинацию, считаю это зоной ответственности врача первичного звена	12 (23,5)
– активно отговариваю от вакцинации	1 (2,0)
<i>Проводите ли вы контроль уровня антител к вакциноуправляемым инфекциям перед началом иммуносупрессивной терапии?</i>	

Продолжение таблицы 10

Параметр	Детские гастроэнтерологи n = 51, n (%)
– нет	19 (37,3)
– скорее нет, чем да	12 (23,5)
– скорее да, чем нет	12 (23,5)
– да	6 (11,8)
– затрудняюсь ответить	2 (3,9)
<i>Проводите ли Вы контроль уровня антител перед проведением вакцинации?</i>	
– нет	16 (31,4)
– скорее нет, чем да	10 (19,6)
– скорее да, чем нет	12 (23,5)
– да	12 (23,5)
– затрудняюсь ответить	1 (2,0)

Осведомленность о международных рекомендациях

Только 1,9% детских гастроэнтерологов сообщили о полной осведомленности о рекомендациях ЕССО по вакцинации пациентов с ВЗК. Более половины (52,9%) не были знакомы с ними вовсе (таблица 11).

Таблица 11 – Осведомленность врачей о международных рекомендациях по вакцинации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

<i>Знакомы ли Вы с основными рекомендациями ЕССО (European Crohn's and Colitis Organisation) по вакцинации пациентов с ВЗК?</i>	Врачи педиатры n = 51, n (%)
– полностью знаком(а)	1 (1,9)
– в целом знаком(а), имею общее представление	10 (19,6)
– частично знаком(а), имею ограниченное представление	13 (25,5)
– не знаком(а) / не слышал(а) о данных рекомендациях	27 (52,9)

Программное обеспечение разработано на языке Dart с использованием кроссплатформенного фреймворка Flutter, что обеспечивает функционирование приложения на мобильных устройствах под управлением операционных систем iOS и Android. Объем приложения составляет 4,6 МБ. Разработка завершена в 2024 году.

Разработанное приложение зарегистрировано в качестве программы для ЭВМ: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025662413 от 20 мая 2025 года, внесено в государственный реестр программ для электронных вычислительных машин Российской Федерации.

Разработка приложения «MedAI» выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия инновациям в рамках грантового проекта, направленного на создание цифровых решений для повышения качества медицинской помощи и внедрения результатов научных исследований в клиническую практику.

Использование приложения «MedAI» направлено на унификацию подходов к вакцинации детей с ВЗК, снижение субъективности при принятии клинических решений, повышение соответствия реальной клинической практики действующим

рекомендациям и может рассматриваться как эффективный инструмент повышения качества и безопасности вакцинопрофилактики у пациентов с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Охват вакцинацией у детей с ВЗК

Результаты настоящего исследования выявили значимые различия в охвате вакцинацией между пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровыми детьми, а также различия во взглядах родителей и врачей на вакцинальный процесс. Схожие данные представлены в работе Wasan et al. (2010), где при анализе вакцинального статуса пациентов с ВЗК было показано, что, несмотря на в целом положительное отношение родителей к иммунизации, фактический охват вакцинацией у детей с ВЗК оставался ниже по сравнению с общей популяцией, преимущественно за счет отсрочек и пропусков вакцин после установления диагноза [165]. Более современные обзоры, включая публикацию Macaluso F.S. (2020) [108], подтверждают, что расхождения во взглядах родителей и медицинских работников на вакцинацию остаются одним из центральных факторов, ограничивающих вакцинальный охват у детей с ВЗК, и носят универсальный характер вне зависимости от страны и системы здравоохранения.

Полученные данные подчеркивают существование барьеров на уровне информированности, медицинских рекомендаций и восприятия безопасности вакцинации. Эти данные согласуются с результатами ранее опубликованных зарубежных работ. Так, в обзоре Esposito S. et al. (2021) подчеркивается, что одной из ключевых причин неполного вакцинального охвата у детей с ВЗК остаются опасения родителей и медицинских работников относительно возможного ухудшения течения заболевания, а также недостаточная осведомленность о современных рекомендациях по вакцинации данной категории пациентов. Авторы отмечают, что даже при наличии доказательной базы, подтверждающей безопасность большинства вакцин, клиническая практика нередко характеризуется избыточной осторожностью и отклонением от рекомендованных

схем иммунизации [65]. Аналогичные выводы представлены в клинических рекомендациях Канадской ассоциации гастроэнтерологов (Benchimol E.I. et al., 2021), где подчеркивается, что барьеры к вакцинации пациентов с ВЗК носят мультифакторный характер и включают недостаточную информированность врачей о допустимости вакцинации в различных фазах заболевания, несогласованность действий между специалистами и врачами первичного звена, а также устойчивые опасения родителей в отношении живых вакцин. Авторы указывают, что именно эти факторы в совокупности приводят к задержке или полному прекращению плановой вакцинации после установления диагноза ВЗК [35].

Ключевую роль в формировании вакцинального поведения после установления диагноза ВЗК играет позиция родителей. Среди родителей детей с ВЗК – 49 (96,1%) и родителей здоровых детей – 57 (98,3%) составили женщины, что отражает типичную для подобных исследований ситуацию, когда основным участником принятия решений о здоровье ребенка выступает мать. Согласно данным анкетирования, именно опасения возможного ухудшения течения заболевания после вакцинации являлись ведущим фактором, влияющим на откладывание или прекращение прививок. Аналогичные результаты представлены в исследованиях, выполненных в странах Европы и Северной Америки, где родительская тревожность рассматривается как один из основных барьеров к иммунизации детей с хроническими заболеваниями [35, 38, 103, 115].

Следует подчеркнуть, что в настоящем исследовании прямые отказы от вакцинации среди родителей детей с ВЗК не выявлялись. Вместе с тем преобладала практика переноса вакцинации по причине временных медицинских отводов, включая активность заболевания, интеркуррентные инфекции или проведение иммуносупрессивной терапии. Аналогичная тенденция описана в зарубежных исследованиях, посвященных вакцинопрофилактике при ВЗК. В исследованиях подчеркивается, что именно частые и пролонгированные «временные» медицинские противопоказания являются одной из ключевых причин формирования неполного вакцинального статуса у данной категории

пациентов, даже при отсутствии негативного отношения к вакцинации со стороны родителей [36, 65].

Особое внимание привлекает факт резкого снижения активности вакцинопрофилактики после постановки диагноза ВЗК. После установления диагноза плановую вакцинацию продолжили лишь 5 детей (10,9%), что указывает на выраженный дефицит догоняющей иммунизации и существенное сокращение объема календарных прививок на фоне хронического заболевания. Данные анкетирования родителей свидетельствуют, что именно период после дебюта ВЗК характеризуется наибольшими потерями в реализации вакцинального календаря. Схожие результаты представлены в публикациях Blanchard-Rohner [38] и Ardura et al. [27], где подчеркивается, что момент установления диагноза аутоиммунного заболевания является критической точкой, после которой вакцинация нередко приостанавливается на неопределенный срок [111].

Важным модифицирующим фактором вакцинального поведения родителей является взаимодействие с медицинскими работниками [27, 72, 103]. Как показано в настоящем исследовании и подтверждено результатами опроса врачей, недостаточно активная или противоречивая позиция специалистов в отношении вакцинации способствует сохранению сомнений у родителей и снижению приверженности к иммунизации. По данным анкетирования, основным фактором, стимулирующим приверженность вакцинации у родителей детей с ВЗК, являлась позиция лечащего врача: 42 респондента (84%) указали, что именно рекомендация специалиста стала решающим аргументом в пользу проведения прививок. Эта закономерность подчеркивает ведущую роль врача в формировании позитивного отношения к вакцинации у семей, воспитывающих ребенка с ВЗК.

Отсутствие четких и согласованных рекомендаций либо недоступность квалифицированной консультации по вопросам иммунизации родители расценивали как один из основных факторов, сдерживающих продолжение или возобновление вакцинации. Данный вывод согласуется с международными рекомендациями ECCO [98] и ESPGHAN [110], в которых подчеркивается, что

четкие и согласованные рекомендации лечащего врача являются одним из ключевых факторов повышения охвата вакцинацией у детей с ВЗК.

При анализе вакцинации, выходящей за рамки Национального календаря профилактических прививок [13], выявлено, что родители детей с воспалительными заболеваниями кишечника чаще сообщали о проведении дополнительных прививок, прежде всего против пневмококковой инфекции (вакцина пневмовакс 23) (56,8%, 29/51 в группе ВЗК против 48,9%, 27/58 в группе здоровых сверстников; $p < 0,001$). Повышенное внимание к данной вакцине у детей с ВЗК, вероятно, отражает осознание родителями и врачами более высокого риска тяжелых бактериальных инфекций у пациентов, получающих или потенциально нуждающихся в иммуносупрессивной терапии, что соответствует данным зарубежных исследований и рекомендациям профильных профессиональных сообществ [120]. В литературе неоднократно отмечалось, что вакцинация против пневмококковой инфекции занимает особое место в стратегии профилактики у пациентов с ВЗК, поскольку риск инвазивных пневмококковых инфекций у иммунокомпрометированных детей существенно выше по сравнению с общей педиатрической популяцией [120, 144, 169]. Вместе с тем даже в странах с развитой системой специализированной помощи охват пневмококковой вакцинацией у детей с ВЗК остается вариабельным и зачастую недостаточным, что связывают с отсутствием единых алгоритмов ведения и разной степенью информированности врачей и родителей [39, 98]. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с этими наблюдениями, описанными выше.

При интерпретации данных о вакцинации против пневмококковой инфекции необходимо учитывать временные особенности национальной вакцинальной политики: включение данной вакцины в обязательный календарь профилактических прививок в Российской Федерации произошло только в 2014 году (Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н). Значительная часть пациентов, включенных в исследование, родилась в

период 2005-2010 гг., когда вакцинация против пневмококковой инфекции относилась к категории дополнительных. Это обстоятельство могло оказывать влияние на общий уровень охвата и подчеркивает роль индивидуальных клинических решений и инициативы медицинских работников в формировании вакцинального статуса детей с ВЗК.

Вместе с тем вакцинация против других инфекций, не включенных в Национальный календарь обязательных профилактических прививок [13] (дополнительные вакцины), характеризовалась иным распределением показателей между сравниваемыми группами. Так, вакцинация против менингококковой инфекции была зарегистрирована у 16,0% детей с ВЗК (8/51) и у 36,8% здоровых детей (21/58; $p < 0,001$), а против ветряной оспы – у 12,7% (6/51) и 30,2% (17/58) соответственно ($p < 0,001$). Вакцинация против клещевого энцефалита проводилась у 9,8% детей с ВЗК (8/51) и у 14,5% здоровых сверстников (8/58; $p = 0,003$). Таким образом, для ряда вакцин в группе ВЗК отмечался более низкий охват по сравнению с контрольной группой.

Выявленные различия свидетельствуют о селективном характере дополнительной вакцинации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, при котором приоритет отдается инфекциям, ассоциированным с повышенным риском тяжелого течения на фоне иммуносупрессивной терапии, в первую очередь пневмококковой инфекции. В то же время вакцинация против других вакциноуправляемых инфекций проводится менее последовательно. Подобный избирательный подход к дополнительной иммунизации ранее описан в исследовании Lloyd AR (2023), где показано, что поведение семей пациентов с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями в отношении вакцинации в значительной степени формируется под влиянием акцентов, расставляемых медицинскими работниками, а не в рамках системной реализации рекомендаций по вакцинации [107].

Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на относительную готовность родителей детей с ВЗК к проведению отдельных дополнительных прививок, вакцинация вне Национального календаря носит

несистемный характер и не всегда соответствует комплексным рекомендациям по профилактике инфекций у иммунокомпрометированных пациентов. Преобладание вакцинации «по показаниям» над последовательной реализацией календарной и догоняющей иммунизации отражает недостаточную интеграцию вакцинальных рекомендаций в рутинное ведение детей с ВЗК.

Указанные особенности поведения в отношении вакцинации подчеркивают необходимость внедрения структурированных и унифицированных стратегий вакцинации в рамках специализированного наблюдения, обеспечивающих планирование как обязательных, так и дополнительных прививок с учетом возраста пациента, фазы заболевания, характера проводимой терапии и индивидуального инфекционного риска [98, 103, 107].

По данным анкетирования родителей, частота поствакцинальных реакций у детей с ВЗК не превышала таковую у здоровых сверстников и была даже ниже: отсутствие каких-либо реакций отмечалось у 74,5% детей с ВЗК против 53,5% в контрольной группе ($p = 0,02$). Полученные данные косвенно подтверждают благоприятный профиль безопасности вакцинации у детей с ВЗК в реальной клинической практике.

Демографическая и нозологическая структура исследуемой группы пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в целом соответствует данным, представленным в международных педиатрических регистрах и крупных когортных исследованиях. Преобладание болезни Крона (75%) над язвенным колитом согласуется с наблюдениями ESPGHAN и результатами европейских [38, 68, 108] и североамериканских регистров [86], в которых у детей и подростков чаще диагностируется именно болезнь Крона, тогда как доля язвенного колита увеличивается с возрастом [158, 166]. Аналогичное распределение нозологических форм ВЗК у детей описано в работах Martinelli et al. [110], Kucharzik et al. [98] и в систематических обзорах по ВЗК у детей [48, 147], что подтверждает репрезентативность сформированной выборки.

Возрастные характеристики пациентов также сопоставимы с данными литературы: медианный возраст дебюта заболевания около 10-12 лет считается

типичным для педиатрической популяции с ВЗК [1, 9, 38]. При этом именно дебют в детском и подростковом возрасте, по данным ряда исследований, ассоциирован с более агрессивным течением заболевания и высокой вероятностью хронического рецидивирующего варианта, что отражено и в настоящем исследовании, где у подавляющего большинства пациентов отмечалось хроническое персистирующее или хронически-рецидивирующее течение. Доля острых форм ВЗК в нашей когорте была невысокой, что соответствует клинической реальности специализированных центров, где пациенты с острым дебютом заболевания представлены в меньшей степени по сравнению с хроническими формами.

Частота внекишечных проявлений ВЗК в исследуемой группе (15,3%) сопоставима с данными международных исследований, в которых распространенность внекишечных проявлений у детей варьирует от 10 до 30% в зависимости от длительности заболевания, активности воспалительного процесса и структуры когорты [27, 78, 95]. Преобладание первичного склерозирующего холангита, а также наличие увеита и артрита соответствуют опубликованным данным о спектре внекишечных проявлений у детей с ВЗК [9]. Наличие внекишечных проявлений имеет принципиальное значение при интерпретации результатов вакцинации и поствакцинального иммунитета, поскольку такие пациенты чаще нуждаются в интенсификации иммуносупрессивной терапии, что потенциально может влиять на формирование и сохранение защитного иммунного ответа.

Несмотря на достижение клинической ремиссии у большинства пациентов, значительная часть детей имела в анамнезе применение интенсивной иммуносупрессивной и биологической терапии. Практически всем пациентам иммуносупрессивная терапия назначалась в дебюте заболевания, а более чем у трети она продолжалась и на момент включения в исследование; при этом все пациенты, включенные в исследование, получали иммуносупрессивную терапию не менее 3 месяцев на различных этапах лечения.

Высокая частота применения ГКС, тиопуринов, метотрексата и ингибиторов ФНО- α соответствует современным международным и российским рекомендациям по ведению среднетяжелых и тяжелых форм ВЗК у детей. Сопоставимые данные представлены в ряде зарубежных исследований, где подчеркивается, что большинство педиатрических пациентов с ВЗК в течение болезни получают как минимум одну линию системной иммуносупрессивной терапии или биологические препараты [82].

При этом накопленные данные указывают, что длительность и интенсивность иммуносупрессивного воздействия, включая применение биологических препаратов и необходимость их эскалации или смены, могут оказывать влияние на формирование и сохранность поствакцинального иммунитета. Так, метаанализ Singh et al. (2022) продемонстрировал снижение частоты сероконверсии и более быстрый спад уровней анти-HBs-антител у пациентов с ВЗК, получающих иммуносупрессивную терапию, по сравнению с общей популяцией [147]. Аналогично, систематический обзор и метаанализ Gertosio et al. (2022) показали, что у детей, получающих биологическую терапию, иммуногенность ряда вакцин может быть снижена, несмотря на удовлетворительный профиль безопасности [75].

В совокупности эти данные подчеркивают клиническую значимость оценки вакцинального статуса и поствакцинального иммунитета именно у пациентов с клинически контролируемым, но иммунологически модифицированным течением ВЗК, что полностью согласуется с результатами настоящего исследования.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что у детей с воспалительными заболеваниями кишечника достоверно чаще, чем у здоровых сверстников, выявляется неполный охват вакцинацией против основных вакциноуправляемых инфекций: кори, паротита, краснухи и вирусного гепатита В, что подтверждается и на основании аудита сертификатов, и по результатам опроса законных представителей. Аналогичные результаты описаны в ряде исследований, где показано, что пациенты с ВЗК имеют более низкую полноту вакцинации по сравнению с общей детской популяцией, несмотря на отсутствие абсолютных

противопоказаний к большинству вакцин до начала иммуносупрессивной терапии [27, 75, 82, 133].

Примечательно, что по данным анализа прививочных сертификатов лишь 14,3% пациентов продолжили вакцинацию после установления диагноза, что оказалось выше, чем по результатам опроса законных представителей (5%). Вероятно, это отражает различия методологических подходов: самоотчеты родителей могут недооценивать факт отдельных прививок, выполненных в медицинских учреждениях, тогда как прививочные сертификаты позволяют объективно зафиксировать даже единичные вакцинации. Подобное расхождение между субъективной оценкой и документированными данными также описано в исследованиях Fierens et al. (2024), посвященных вакцинальному статусу детей с хроническими заболеваниями [69]. Сходные тенденции описаны в работах европейских и североамериканских авторов, указывающих, что именно момент постановки диагноза хронического иммуновоспалительного заболевания является «критической точкой», после которой вакцинация часто откладывается или прекращается [103, 107, 110]. Это связывают с опасениями врачей и родителей относительно безопасности вакцинации на фоне заболевания и терапии, а также с недостаточной координацией между специалистами.

В совокупности эти данные подчеркивают, что снижение охвата вакцинацией у детей с ВЗК носит не случайный, а системный характер и формируется преимущественно после установления диагноза, что делает необходимым активное внедрение стратегий догоняющей вакцинации и междисциплинарного контроля вакцинального статуса на ранних этапах ведения пациентов, что также подчеркивается в рекомендациях ECCO и ESPGHAN [76, 98, 110].

Одним из ключевых результатов настоящего исследования стало выявление устойчивой связи между более ранним возрастом дебюта воспалительных заболеваний кишечника и неполной вакцинацией по всем анализируемым инфекциям. У пациентов с незавершенной вакцинацией медианный возраст дебюта ВЗК был достоверно ниже по сравнению с полностью вакцинированными

детьми, а возраст начала заболевания ≤ 6 лет являлся независимым предиктором неполной вакцинации против кори, паротита, краснухи и вирусного гепатита В. Данные результаты согласуются с наблюдениями других авторов, указывающих, что именно ранний дебют хронического иммуновоспалительного заболевания существенно нарушает выполнение Национального календаря профилактических прививок [107, 109, 111].

Предполагается, что у детей с ранним началом заболевания ключевую роль играют несколько факторов: совпадение периода активной вакцинации с этапом диагностики и индукции терапии, высокая частота обострений в первые годы болезни, а также более осторожная тактика со стороны врачей и родителей в отношении профилактических прививок [111]. Аналогичные механизмы описаны у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и другими иммуновоспалительными заболеваниями, где ранний возраст дебюта ассоциирован с большим числом пропущенных вакцин [74].

В совокупности полученные результаты подчеркивают, что основными детерминантами неполной вакцинации у детей с ВЗК являются ранний возраст дебюта заболевания и особенности проводимой терапии, тогда как активность заболевания на момент оценки играет вторичную роль. Это подтверждает необходимость ранней оценки вакцинального статуса при постановке диагноза ВЗК и активного планирования догоняющей вакцинации до начала или в периоды минимальной иммуносупрессии, что соответствует современным международным рекомендациям.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о сниженной напряженности поствакцинального иммунитета у детей с воспалительными заболеваниями кишечника по сравнению со здоровыми сверстниками, прежде всего в отношении кори, краснухи и вирусного гепатита В. Сходные результаты неоднократно описывались в международных исследованиях, посвященных оценке серологического ответа у пациентов с ВЗК, где также отмечались более низкие уровни специфических IgG и уменьшение доли лиц с защитными титрами по сравнению с общей популяцией. Так, в исследовании

McNicol et al. (2022) и Moses J. et al. (2012) [115, 118] было показано, что у пациентов с ВЗК, получающих терапию инфликсимабом, серологический ответ на вакцинацию против вируса гепатита В был существенно снижен: защитные титры anti-HBs диагностировались значительно реже, чем у пациентов без биологической терапии, а титры антител быстрее снижались с течением времени. Авторы подчеркивают, что применение ингибиторов ФНО- α является независимым фактором риска недостаточного иммунного ответа, что согласуется с полученными в настоящем исследовании данными о более низких уровнях антител к вирусу гепатита В у пациентов с длительной и интенсивной биологической терапией.

В нашем исследовании аналогично наиболее выраженные различия между группами были выявлены для вирусного гепатита В: защитный уровень антител сохранялся менее чем у половины пациентов с ВЗК, тогда как в контрольной группе – почти у трех четвертей детей. Выявленная отрицательная корреляция между уровнем антител против гепатита В и длительностью биологической терапии подтверждает клиническую значимость мониторинга иммунного ответа у данной категории пациентов.

Дополнительное подтверждение этим наблюдениям представлено в систематическом обзоре и метаанализе Gertosio и соавт. (2022) [75], включающем детей, получающих биологическую терапию по поводу других аутовоспалительных заболеваний. Авторы продемонстрировали, что, несмотря на удовлетворительный профиль безопасности вакцин, иммуногенность ряда неживых вакцин, включая вакцину против гепатита В, у детей на биологической терапии была статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми сверстниками. При этом степень снижения иммунного ответа варьировала в зависимости от типа биологического препарата, длительности лечения и времени, прошедшего после вакцинации. Таким образом, результаты настоящего исследования согласуются с данными зарубежных работ и подтверждают, что у детей с ВЗК формирование и сохранность поствакцинального иммунитета могут быть нарушены, особенно на фоне биологической терапии, что подчеркивает

необходимость мониторинга уровней антител и индивидуализированного подхода к ревакцинации данной категории пациентов.

Несмотря на то, что наиболее выраженный дефицит поствакцинального иммунитета у детей с ВЗК был выявлен в отношении вирусного гепатита В, существенное снижение серопротекции также отмечено для кори. Защитные уровни антител против вируса кори сохранялись менее чем у половины пациентов с ВЗК (47,7%), что было достоверно ниже по сравнению со здоровыми сверстниками (58,2%; $p = 0,018$). Полученные результаты согласуются с данными Gertosio C. et al. (2022) [75], указывающих на высокую частоту утраты поствакцинального иммунитета против кори у пациентов с ВЗК, особенно при длительном течении заболевания и воздействии иммуносупрессивной терапии.

Особое значение имеет выявленная в нашем исследовании ассоциация между низкими уровнями антител к кори и активностью язвенного колита на момент включения, а также числом ранее применявшихся биологических препаратов, что подтверждает роль как активности воспалительного процесса, так и кумулятивного воздействия иммуносупрессии в формировании вторичного иммунодефицита. Вероятно, активное воспаление может дополнительно способствовать снижению напряженности гуморального иммунного ответа, что ранее также обсуждалось в контексте ВЗК и других иммуновоспалительных заболеваний [38, 74]. Отсутствие сопутствующей патологии у пациентов с непротективными титрами может быть связано с меньшей интенсивностью медицинского наблюдения и, соответственно, более редким контролем поствакцинального иммунитета.

В отношении паротита в нашем исследовании статистически значимых различий в доле пациентов с защитными уровнями антител между группой детей с ВЗК и здоровыми сверстниками выявлено не было. Схожие результаты представлены в ряде зарубежных работ, где показано, что поствакцинальный иммунитет к паротиту у пациентов с ВЗК в целом сопоставим с таковым в общей популяции, независимо от проводимой иммуносупрессивной терапии. В частности, в исследовании Kim C. et al. (2023) не было обнаружено различий в

уровнях антител к паротиту между пациентами с ВЗК, получающими тиопурины, анти-ФНО препараты или комбинированную терапию, и здоровыми контрольными лицами [92]. Аналогичные выводы сделаны и в обзорах, посвященных иммуногенности вакцин у детей на биологической терапии, где подчеркивается относительная устойчивость иммунного ответа к паротиту по сравнению с другими компонентами вакцины MMR [38, 92].

Вместе с тем выявленная в нашем исследовании тенденция к более раннему возрасту дебюта ВЗК у пациентов с непротективными титрами антител к паротиту позволяет предположить, что раннее начало заболевания и последующее лечение могут оказывать влияние на формирование иммунной памяти, даже при отсутствии выраженных межгрупповых различий. Подобное влияние возраста дебюта и длительности заболевания на сохранность поствакцинального иммунитета обсуждается и в других исследованиях, где подчеркивается, что именно ранний дебют хронического иммуновоспалительного заболевания является одним из факторов риска снижения напряженности гуморального ответа в долгосрочной перспективе [75].

Для краснухи в нашем исследовании защитные уровни антител у детей с ВЗК выявлялись достоверно реже, чем у здоровых сверстников. Отсутствие защитного титра антител ассоциировалось с более ранним дебютом заболевания и более интенсивной терапией, включая применение нескольких биологических препаратов в анамнезе. Эти данные согласуются с результатами систематических обзоров и метаанализов, указывающих на кумулятивное влияние длительной и комбинированной иммуносупрессивной терапии на устойчивость вакцин-индуцированного иммунного ответа, особенно в отношении живых вакцин (Gertosio et al., 2022) [75]. В ряде исследований отмечено, что снижение титров антител к краснухе чаще выявляется у пациентов, начавших иммуносупрессивное лечение в детском возрасте, что подчеркивает необходимость динамического мониторинга вакцинального иммунитета у данной категории пациентов [128, 143, 163].

Корреляционный анализ в нашем исследовании в целом подтвердил мультифакторную природу снижения поствакцинального иммунитета у детей с ВЗК. Отрицательные связи между уровнями антител и числом ранее применявшихся биологических препаратов, активностью заболевания и длительностью терапии подчеркивают, что формирование и поддержание защитного иммунитета у этих пациентов определяется не только фактом вакцинации, но и динамикой заболевания и лечения. Эти данные согласуются с современными представлениями о необходимости индивидуализированного подхода к вакцинации и серологическому мониторингу у детей с ВЗК, отраженными в рекомендациях ECCO и ESPGHAN.

Демографическая характеристика врачей в настоящем исследовании позволяет рассматривать полученные результаты как отражающие реальную клиническую практику ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника в Российской Федерации. Участие специалистов с медианой профессионального стажа 13,6 года (2,7; 17,0) свидетельствует о том, что выявленные особенности отношения к вакцинации и клинических решений формируются не на этапе обучения, а в условиях устоявшейся врачебной практики. Это особенно важно, поскольку вопросы вакцинопрофилактики у пациентов с ВЗК требуют не только теоретических знаний, но и уверенности в принятии решений в условиях хронического заболевания и иммуносупрессивной терапии.

Преобладание врачей, работающих в амбулаторном звене (61%, 31/51), подчеркивает высокую практическую значимость результатов анкетирования, так как именно специалисты первичного звена и амбулаторные гастроэнтерологи чаще всего принимают решения о целесообразности вакцинации и сроках ее проведения. Аналогичные данные представлены в зарубежной литературе, где показано, что вакцинальный статус пациентов с ВЗК в значительной степени определяется субъективными установками и личным опытом лечащих врачей, а не только протоколами специализированных центров [58, 75, 115]. Исследования подтверждают, что отсутствие четкой координации между узкими специалистами

и педиатрами, а также размытие зон ответственности за иммунопрофилактику являются системными барьерами: до 23,5% гастроэнтерологов не участвуют в процессе вакцинации, считая это исключительно задачей врача первичного звена. При этом по данным Holland K. et al., 2020 в реальной клинической практике амбулаторные врачи нередко (до 27% случаев) ошибочно оценивают интенсивность иммуносупрессии, что ведет к неверной тактике назначения живых или неживых вакцин [82, 116], подобные данные также получены и в нашем исследовании. В схожем исследовании Lester R. et al., 2015 описывали, что недостаточная готовность педиатров первичного звена (лишь 29%) самостоятельно назначать вакцинацию детям с ВЗК без подтверждения специалиста дополнительно усугубляет проблему низкого охвата [103].

Следует отметить, что участие врачей из различных регионов страны снижает риск локального институционального смещения и позволяет экстраполировать выявленные тенденции на более широкую популяцию специалистов. Вместе с тем неоднородность условий оказания медицинской помощи, различия в доступе к актуальным клиническим рекомендациям и образовательным программам могут способствовать вариативности подходов к вакцинации, что впоследствии отражается на охвате прививками у пациентов с ВЗК.

Таким образом, уже на уровне анализа характеристик врачей-респондентов становится очевидно, что выявленные в дальнейшем различия в знаниях, установках и клинической практике вакцинопрофилактики не могут быть объяснены недостаточным профессиональным опытом. Напротив, они указывают на системный характер проблемы и подчеркивают необходимость стандартизации подходов к вакцинации детей с ВЗК, а также внедрения практико-ориентированных инструментов поддержки принятия решений, адаптированных для специалистов, работающих в амбулаторных и стационарных условиях.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что, несмотря на общее понимание безопасности вакцинации, среди детских

гастроэнтерологов сохраняется выраженная настороженность в отношении ее возможного влияния на течение воспалительных заболеваний кишечника. Хотя подавляющее большинство респондентов (88%) не связывали вакцинацию с риском дебюта ВЗК, более трети врачей допускали вероятность обострения заболевания после проведения прививок. Подобная неоднозначность подхода ранее описана и в зарубежных исследованиях, где показано, что даже среди профильных специалистов сохраняются опасения, не всегда подтвержденные доказательной базой, особенно в условиях иммуносупрессивной терапии [74, 75, 78, 116].

Установленное в нашем исследовании размытие зон ответственности между специалистами находит подтверждение в результатах зарубежных авторов. Так, по данным Lester R. et al. (2015) [103], лишь 29% педиатров выражают готовность проводить вакцинацию детям с ВЗК без прямого письменного подтверждения от лечащего гастроэнтеролога. Лишь около трети респондентов активно рекомендовали и проводили вакцинацию своим пациентам, тогда как почти половина занимали нейтральную позицию, а значительная доля перекладывала ответственность за вакцинопрофилактику на врачей первичного звена. Подобная модель поведения может способствовать формированию вакцинальной неопределенности у родителей и усугублять выявленное в настоящем исследовании снижение охвата вакцинацией после дебюта ВЗК. В ряде работ подчеркивается, что именно активная позиция профильного специалиста является одним из ключевых факторов принятия решения о вакцинации семьями пациентов с хроническими заболеваниями [110, 114, 116, 117].

Таким образом, определенная междисциплинарная разобщенность в сочетании с потребностью в более широком внедрении профильных клинических рекомендаций в повседневную практику (в нашей работе 52,9% специалистов не были в полной мере знакомы с протоколами ЕССО) выступают в качестве значимых факторов, затрудняющих достижение целевого уровня вакцинальной защиты у детей с ВЗК. Наличие ученой степени достоверно ассоциировалось с

лучшим знанием международных рекомендаций ($p = 0,0001$), что подчеркивает значение системного медицинского образования.

Важную роль в формировании настороженности играет информационная среда. Более половины опрошенных гастроэнтерологов указывали на влияние информации о «побочных эффектах» вакцин, распространяемой в средствах массовой информации и социальных сетях, что усиливает тревожность родителей и усложняет коммуникацию между врачом и семьей пациента. Аналогичные наблюдения представлены в работах Fleurier A et al., где подчеркивается, что тревожность родителей в отношении вакцинации часто формируется не на основе личного опыта, а под воздействием внешних источников информации, нередко не имеющих научного обоснования [71, 86].

Результаты анкетирования врачей-гастроэнтерологов свидетельствуют о недостаточной интеграции серологического мониторинга поствакцинального иммунитета в рутинную клиническую практику. Лишь около трети специалистов рассматривали определение уровней антител как обязательный этап перед началом иммуносупрессивной терапии, несмотря на то что именно данный период считается оптимальным для оценки исходного иммунного статуса и планирования догоняющей вакцинации. В то же время почти половина респондентов допускали необходимость серологического контроля непосредственно перед проведением вакцинации, что отражает отсутствие единого подхода и фрагментарное понимание роли мониторинга антител.

Подобная вариабельность взглядов ранее описана и в зарубежных исследованиях, где подчеркивается, что даже при наличии рекомендаций по оценке иммунитета к кори, краснухе, паротиту и вирусу гепатита В у пациентов с ВЗК, серологический мониторинг нередко носит эпизодический характер и не включен в стандартные алгоритмы ведения [98]. Вместе с тем данные настоящего исследования, демонстрирующие высокую частоту утраты защитных уровней антител у детей с ВЗК, подтверждают клиническую значимость регулярной оценки напряженности поствакцинального иммунитета, особенно на фоне длительной иммуносупрессивной и биологической терапии. Интеграция

мониторинга антител в практику ведения пациентов позволяет не только своевременно выявлять утрату защиты, но и обоснованно планировать ревакцинацию и бустерные дозы, что особенно актуально в условиях повышенного риска вакциноуправляемых инфекций у данной категории детей.

Результаты анкетирования продемонстрировали выраженную неоднородность представлений гастроэнтерологов о степени иммуносупрессивного воздействия различных препаратов, применяемых при лечении воспалительных заболеваний кишечника, что напрямую отражается на тактике вакцинации пациентов. Несмотря на то, что большинство респондентов корректно относили метотрексат, ГИБП и ГКС к иммуносупрессивной терапии, степень согласия между специалистами оставалась неполной, а интерпретация клинической значимости отдельных препаратов варьировала. В то же время низкая доля врачей, рассматривающих препараты 5-аминосалициловой кислоты как иммуносупрессивные, соответствует действующим международным рекомендациям и свидетельствует о частичном соответствии теоретических знаний актуальной доказательной базе.

Особого внимания заслуживает выявленная вариабельность клинических решений при планировании вакцинации на фоне иммуносупрессивной терапии. Даже в отношении неживых вакцин, которые согласно рекомендациям ЕССО и ESPGHAN могут применяться без отмены терапии, часть врачей допускала необходимость временной коррекции лечения. Это указывает на сохраняющуюся тенденцию к избыточной осторожности и, вероятно, стремление минимизировать гипотетические риски за счет отступления от рекомендованных алгоритмов [58, 105]. Аналогичные наблюдения представлены в зарубежных исследованиях, где подчеркивается, что неопределенность в оценке иммунологических рисков нередко приводит к неоправданным отсрочкам вакцинации у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями [58, 127, 133, 147].

Наиболее выраженная клиническая неопределенность была выявлена при рассмотрении комбинированной иммуносупрессивной терапии. Значительная доля респондентов затруднилась с выбором тактики как при введении неживых,

так и живых вакцин, что отражает сложность интерпретации рекомендаций в условиях одновременного воздействия нескольких иммуносупрессивных агентов.

До 40% гастроэнтерологов в различных клинических сценариях выбирали вариант ответа «затрудняюсь ответить», что указывает на недостаточную стандартизацию подходов и дефицит практико-ориентированных алгоритмов. Примечательно, что именно комбинированная терапия ассоциируется с более высоким риском инфекционных осложнений и требует наиболее четкого следования протоколам вакцинации, включая своевременное проведение прививок до начала лечения и отказ от живых вакцин на фоне иммуносупрессии [98].

Таким образом, выявленная неоднородность взглядов и высокая доля неопределенных ответов свидетельствуют не столько о недостатке знаний как таковых, сколько об отсутствии удобных, структурированных и клинически применимых алгоритмов, адаптированных к реальным сценариям ведения пациентов с ВЗК. Это подтверждает необходимость разработки инструментов поддержки принятия решений, позволяющих врачу быстро и обоснованно оценить допустимость вакцинации с учетом конкретной схемы терапии, что напрямую перекликается с практической направленностью настоящего исследования.

В совокупности полученные данные подчеркивают необходимость выстраивания эффективной коммуникации между врачом и семьей пациента, основанной на единых клинических рекомендациях и доказательной информации о безопасности вакцинации. Формирование согласованной позиции медицинского сообщества, активное участие профильных специалистов в обсуждении вакцинопрофилактики и доступность практических алгоритмов могут рассматриваться как ключевые условия для преодоления выявленных барьеров и повышения охвата вакцинацией у детей с ВЗК.

В ответ на выявленные проблемы в рамках настоящего исследования был разработан цифровой инструмент «MedAI» – мобильное приложение для поддержки принятия решений по вакцинопрофилактике у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Алгоритмы «MedAI» основаны на

актуальных международных рекомендациях (ECCO, ESPGHAN) и структурированы таким образом, чтобы переводить сложные многофакторные клинические сценарии в последовательный и воспроизводимый алгоритм действий. Приложение позволяет учитывать ключевые параметры пациента, включая фазу заболевания, вид иммуносупрессивной терапии, наличие комбинированного лечения и необходимость серологического мониторинга.

Разработка «MedAI» ориентирована на практическое использование в амбулаторных и стационарных условиях и направлена на снижение клинической неопределенности, повышение уверенности врачей и предотвращение необоснованных отсрочек вакцинации. Таким образом, «MedAI» может рассматриваться как инструмент трансляции доказательных рекомендаций в повседневную клиническую практику и как потенциальный механизм повышения охвата вакцинацией у детей с ВЗК, что соответствует задачам персонализированной профилактической медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей диссертационной работе рассмотрены особенности поствакцинального иммунитета у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнью Крона и язвенным колитом), а также факторы, определяющие охват вакцинацией и сохранность специфического иммунного ответа в условиях хронического иммуновоспалительного процесса и применения иммуносупрессивной терапии. Проведено комплексное исследование, включавшее анализ прививочной документации, оценку отношения родителей и практик врачей к вакцинации, серологическую характеристику поствакцинального иммунитета и разработку предложений по оптимизации иммунопрофилактики у данной категории пациентов.

Проведённый анализ прививочных сертификатов показал, что у детей с воспалительными заболеваниями кишечника отмечается неполный охват плановой вакцинацией против кори, краснухи, паротита и вируса гепатита В по сравнению со здоровыми сверстниками. В ряде случаев выявлено несоответствие фактического вакцинального статуса требованиям Национального календаря профилактических прививок и действующим международным рекомендациям ECCO и ESPGHAN, предусматривающим продолжение вакцинации и проведение догоняющих прививок у пациентов с ВЗК при отсутствии абсолютных противопоказаний.

По результатам анкетирования родителей (законных представителей) детей с ВЗК установлено, что ключевыми причинами неполной или отсроченной вакцинации являются медицинские отводы и задержки, связанные с активностью заболевания и проводимой терапией, а также мнение врачей-педиатров и врачей-специалистов. Значимую роль играют дефицит информации о безопасности и эффективности вакцинации на фоне иммуновоспалительных заболеваний, недостаточное обсуждение вопросов иммунопрофилактики между медицинскими работниками и семьёй пациента, тогда как случаи

принципиального (идеологического) отказа от прививок носят единичный характер.

Анкетирование врачей-гастроэнтерологов продемонстрировало вариабельность клинических подходов к вакцинации детей с ВЗК, обусловленную отсутствием унифицированных алгоритмов, ограниченной междисциплинарной коммуникацией и сохраняющимися опасениями в отношении возможного влияния вакцинации на течение заболевания. Значительная часть специалистов проявляет осторожность в отношении использования живых вакцин и склонна к отсрочке плановых прививок в условиях иммуносупрессивной терапии, что способствует накоплению пропущенных вакцинаций и формированию «иммунных пробелов» у пациентов.

Серологическое обследование показало, что у детей с ВЗК защитные уровни антител против кори, краснухи и вируса гепатита В выявляются достоверно реже, чем у здоровых детей контрольной группы, при сопоставимом уровне охвата вакцинацией. Наиболее выраженное снижение напряжённости поствакцинального иммунитета отмечено в отношении вируса гепатита В, что сопровождается большей долей пациентов с отсутствием или пограничными уровнями анти-HBs при формально завершённом курсе вакцинации.

Выявлено, что снижение напряжённости поствакцинального иммунитета у детей с ВЗК ассоциировано с более ранним возрастом дебюта заболевания, длительностью и интенсивностью системной иммуносупрессивной терапии, а также числом ранее применявшихся генно-инженерных биологических препаратов. В совокупности эти факторы отражают вклад как самого хронического иммуновоспалительного процесса, так и проводимого лечения в модификацию поствакцинального иммунного ответа у данной категории пациентов.

На основе сопоставления данных о фактическом охвате вакцинацией, серологическом статусе и результатах анкетирования родителей и врачей определены основные модифицируемые и немодифицируемые барьеры к полноценной иммунизации детей с ВЗК. К модифицируемым барьерам отнесены

несогласованность вакцинной стратегии между врачом-педиатром, врачом-специалистом и законным представителем ребёнка, недостаточный уровень информированности врачей и родителей о международных и национальных рекомендациях по вакцинации, а также отсутствие системного серологического мониторинга. Немодифицируемые барьеры связаны с особенностями течения заболевания (активность процесса, необходимость интенсивной иммуносупрессивной терапии), которые объективно ограничивают временные окна для проведения вакцинации.

Полученные результаты дополнили теоретические представления о состоянии поствакцинального иммунитета у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и факторах, влияющих на сохранность специфического иммунного ответа на вакцинацию в условиях хронического иммуновоспалительного процесса. В работе уточнены взаимосвязи между возрастом дебюта заболевания, профилем и интенсивностью иммуносупрессивной терапии, полнотой первичной вакцинации и напряжённостью поствакцинального иммунитета к кори, краснухе, паротиту и гепатиту В.

Практическая значимость проведённого исследования заключается в обосновании необходимости систематической оценки вакцинального статуса и серологического мониторинга уровней антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с ВЗК, особенно при длительном применении иммуносупрессивной и биологической терапии. На основании полученных данных сформулированы предложения по формированию индивидуализированных схем первичной и «догоняющей» вакцинации и ревакцинации с учётом фазы заболевания, возраста пациента, предшествующего вакцинального анамнеза, клинико-лабораторных характеристик и текущей терапевтической тактики.

Важным практическим результатом стала разработка и государственная регистрация программы для ЭВМ «MedAI», предназначенной для поддержки принятия клинических решений в области вакцинопрофилактики у пациентов,

получающих иммуносупрессивную терапию. Алгоритмы приложения основаны на международных рекомендациях ECCO и ESPGHAN и результатах настоящего исследования и позволяют оценивать возможность и безопасность проведения вакцинации у детей с ВЗК с учётом клинической формы заболевания, фазы его течения, характера иммуносупрессивной терапии и типа вакцины.

Сопоставление полученных данных с современными международными рекомендациями и российскими нормативными документами свидетельствует о том, что достижение требуемого уровня защиты от вакциноуправляемых инфекций у детей с ВЗК возможно лишь при сочетании нескольких взаимодополняющих стратегий: своевременной оценки и коррекции вакцинального статуса, внедрения серологического мониторинга, повышения информированности врачей и родителей и применения цифровых инструментов поддержки принятия решений.

Таким образом, поставленная в диссертации цель - на основании комплексного обследования детей с воспалительными заболеваниями кишечника изучить состояние поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, паротита и гепатита В и разработать рекомендации по индивидуализированной вакцинопрофилактике — достигнута. Все сформулированные задачи решены: выполнен анализ охвата вакцинацией, изучены отношение родителей и практики врачей, оценены уровни поствакцинальных антител и факторы, влияющие на их сохранность, идентифицированы барьеры к вакцинации и разработаны практические предложения по оптимизации иммунопрофилактики у детей с ВЗК.

Перспективы дальнейших исследований связаны с расширением спектра оцениваемых вакцин (включая вакцину против ветряной оспы, менингококковой инфекции, пневмококковой инфекции и вируса папилломы человека), углублённым изучением клеточных механизмов поствакцинального иммунитета у детей с различными фенотипами ВЗК и разработкой оптимальных схем бустерной вакцинации в зависимости от профиля иммуносупрессивной терапии. Представляется перспективным дальнейшее развитие и валидация цифровых решений, подобных «MedAI», для интеграции индивидуализированных

алгоритмов вакцинации в клиническую практику, а также проведение многоцентровых исследований, направленных на оценку влияния предложенной стратегии иммунопрофилактики на частоту вакциноуправляемых инфекций и долгосрочный прогноз у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

ВЫВОДЫ

1. Анализ прививочных сертификатов выявил более низкий охват вакцинацией против кори, краснухи, паротита и вируса гепатита В у детей с ВЗК по сравнению со здоровыми сверстниками. Фактические показатели вакцинации в ряде случаев не соответствуют действующим российским и международным рекомендациям, предусматривающим продолжение вакцинации и проведение догоняющих прививок у пациентов с ВЗК при отсутствии абсолютных противопоказаний.

2. По данным анкетирования, родителями пациентов с ВЗК обозначены следующие причины неполной или отсроченной вакцинации: медицинские отводы и отсрочки, связанные с активностью заболевания и проводимой терапией, мнение врача специалиста, а также врача педиатра, дефицит информации и недостаточное обсуждение вопросов вакцинации между врачом и семьей пациента. Случаи идеологического отказа от вакцинации среди родителей детей с ВЗК носили единичный характер, что указывает на потенциальную эффективность целенаправленных образовательных и организационных вмешательств

3. По результатам анкетирования установлено, что вариабельность клинических решений педиатров первичного звена и врачей специалистов в отношении вакцинации детей с ВЗК обусловлена отсутствием единых алгоритмов ведения, ограниченной междисциплинарной коммуникацией и сохраняющимися опасениями в отношении вакцинации на фоне хронического иммуновоспалительного заболевания и проводимой терапии. Выявленные факторы способствуют формированию отсрочек вакцинации и увеличению доли пропущенных прививок у данной категории пациентов.

4. Результаты сопоставительного анализа показали, что родители в большинстве случаев демонстрируют готовность к вакцинации своих детей при

наличии четких и аргументированных рекомендаций со стороны медицинских специалистов, тогда как врачи нередко проявляют осторожность и склонность к отсрочке вакцинации в условиях отсутствия единых алгоритмов ведения пациентов с ВЗК. Выявленное расхождение между потребностью родителей в информации и поддержке и ограниченной инициативностью врачей способствует формированию вакцинальной неопределенности и снижению охвата вакцинацией у детей с ВЗК.

5. Установлено, что у детей с ВЗК, защитные уровни антител к кори, краснухе и вирусу гепатита В выявляются достоверно реже, чем у здоровых сверстников. Наиболее выраженное снижение напряженности иммунитета отмечено в отношении вируса гепатита В. Отсутствие защитных уровней антител ассоциировалось с более ранним возрастом дебюта ВЗК, длительностью и интенсивностью иммуносупрессивной терапии, а также числом ранее применявшихся биологических препаратов.

6. Установлено основные модифицируемые и немодифицируемые барьеры к полноценной вакцинации детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Основные модифицируемыми барьеры связаны с несогласованностью вакцинной стратегии между основными участниками процесса: врач-педиатр-врач-специалист-законный представитель, недостаточным уровнем знаний врачей и родителей об эффективности и безопасности вакцинаций. К немодифицируемым барьерам стоит отнести активность процесса и проводимую терапию

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется внедрить обязательную оценку вакцинального статуса у каждого ребенка с ВЗК при установлении диагноза и/или при первом обращении в специализированный стационар/центр с документированным сопоставлением прививочного сертификата с Национальным календарем профилактических прививок и актуальными международными рекомендациями по иммунизации пациентов с ВЗК (ESPGHAN/ECCO), с последующим формированием индивидуального плана «догоняющей» вакцинации (для неживых вакцин – без необоснованных отсрочек; для живых – с учетом критериев безопасности и терапии).

2. У детей с воспалительными заболеваниями кишечника рекомендуется систематическое обсуждение вопросов вакцинопрофилактики с родителями (законными представителями) пациентов на всех этапах ведения заболевания. Особое внимание целесообразно уделять разъяснению временного характера медицинских отводов, безопасности вакцинации в фазе ремиссии и на фоне поддерживающей терапии, а также возможностям возобновления вакцинации после стабилизации состояния. В клинической практике рекомендуется документированная фиксация причин отсрочки вакцинации с указанием сроков повторной оценки вакцинального статуса и планирования догоняющей иммунизации. Активная и согласованная позиция лечащего врача, основанная на действующих клинических рекомендациях, может способствовать снижению вакцинальной неопределенности у родителей и повышению приверженности к вакцинации, в том числе сверх национального календаря, у детей с ВЗК.

3. Необходимо внедрение единых междисциплинарных подходов к вакцинопрофилактике детей с воспалительными заболеваниями кишечника с четким определением ролей педиатра и профильного специалиста. В клинической практике целесообразно рассматривать вакцинацию детей с ВЗК как совместную зону ответственности, предполагающую согласование тактики между педиатром и гастроэнтерологом на основании действующих клинических рекомендаций.

Формирование стандартных алгоритмов принятия решений, включающих оценку активности заболевания, характера терапии и сроков возможной вакцинации, может способствовать снижению необоснованных отсрочек и пропусков прививок. Повышение информированности педиатров о безопасности и показаниях к вакцинации у детей с ВЗК, а также регулярное обновление знаний в рамках непрерывного медицинского образования, представляются важными условиями оптимизации вакцинальной практики в данной группе пациентов.

4. Для преодоления выявленных барьеров к вакцинации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника рекомендуется внедрение согласованной коммуникационной модели взаимодействия между врачом и семьей пациента, основанной на единых клинических рекомендациях и междисциплинарном подходе. В клинической практике целесообразно обеспечивать активную позицию лечащего врача в обсуждении вопросов вакцинации, включая разъяснение рисков инфекционных заболеваний, преимуществ вакцинопрофилактики и условий ее безопасного проведения. Систематическое и своевременное обсуждение вакцинальных перспектив позволяет снизить уровень неопределенности у родителей и повысить приверженность к проведению как плановой, так и дополнительной вакцинации у детей с ВЗК.

5. У детей с воспалительными заболеваниями кишечника целесообразно учитывать влияние клинических и терапевтических факторов на формирование поствакцинального иммунитета. Необходима регулярная рутинная оценка напряженности иммунного ответа на всех стадиях течения заболевания с целью своевременной коррекции вакцинального статуса и повышения инфекционной безопасности данной категории детей.

6. Вакцинация детей с ВЗК должна осуществляться в рамках междисциплинарного взаимодействия детского гастроэнтеролога, педиатра и, при необходимости, инфекциониста или иммунолога, имеющего опыт вакцинирования пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. Детям с воспалительными заболеваниями кишечника рекомендуется персонализированная стратегия

иммунопрофилактики, основанная на обязательной оценке фазы заболевания, характера текущей терапии, прививочного анамнеза, определения уровня вакцинальных антител с последующей коррекцией вакцинального статуса.

Рекомендуется использование цифровых инструментов поддержки принятия клинических решений для оптимизации тактики вакцинации детей с ВЗК с учетом возраста, фазы заболевания, проводимой терапии и вакцинального анамнеза.

Для оптимизации вакцинальной тактики и снижения вариабельности клинических решений рекомендуется использование цифровых инструментов поддержки принятия решений, учитывающих такие параметры, как возраст пациента, фазу заболевания, текущую терапию, вакцинальный анамнез, уровни поствакцинальных антител. Разработанное в рамках исследования приложение «MedAI» может быть использовано в практической работе врачей для: оценки допустимости вакцинации, планирования сроков введения вакцин, принятия решений о необходимости серологического контроля и ревакцинации.

7. Целесообразно планирование догоняющей вакцинации и ревакцинации, включая использование серологического контроля антител к вакциноуправляемым инфекциям для оценки уровня иммунной защищенности и обоснования необходимости дополнительной иммунизации. Следует минимизировать необоснованные отсрочки использования неживых вакцин и принимать решения о применении живых вакцин индивидуально, с учетом клинической картины, степени иммунной супрессии, оценки уровня антител и действующих клинических рекомендаций. Для преодоления необоснованных отказов и задержек вакцинации целесообразно внедрение согласованной междисциплинарной тактики (гастроэнтеролог-педиатр-инфекционист/кабинет иммунопрофилактики), стандартизация коммуникации с родителями с разъяснением причин временных медицинских отводов и сроков возобновления прививок, а также повышение информированности медицинских работников о безопасности и эффективности вакцинации у детей с ВЗК на основе актуальных рекомендаций.

8. Необходимы образовательные мероприятия для детских гастроэнтерологов, направленные на повышение доверия к эффективности и безопасности вакцинации детей с ВЗК. Рекомендуется активно участвовать в формировании вакцинальной тактики у детей с ВЗК и инициировать обсуждение вакцинации с родителями (законными представителями). Полученные данные целесообразно использовать при разработке локальных клинических протоколов и маршрутов ведения детей с ВЗК. Рекомендуется включение вопросов вакцинации детей с ВЗК в программы дополнительного профессионального образования для врачей-педиатров и детских гастроэнтерологов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗА – азатиоприн;

БК – болезнь Крона;

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника;

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты;

ГКС – глюкокортикостероиды;

ДИ – доверительный интервал;

КПК – комбинированная вакцина против кори, краснухи и паротита;

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа;

ЯК – язвенный колит;

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота;

6-МП – 6-меркаптопурин;

ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices;

anti-HBs – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В;

ЕССО – European Crohn's and Colitis Organization (Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита);

ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии);

IgG – иммуноглобулин класса G;

PCDAI – педиатрический индекс активности болезни Крона;

PUCAI – педиатрический индекс активности язвенного колита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезнь Крона у детей : клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. — М., 2021. — URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 10.02.2025).
2. Вакцинация при хронических заболеваниях [Электронный ресурс] // Союз педиатров России. — URL: https://www.pediatr-russia.ru/parents_information/vaktsinatsiya/vaktsinatsiya-na-protya-zhenii-vsey-zhizni/vaktsinatsiya-pri-khronicheskikh-zabolevaniyakh.php (дата обращения: 10.02.2025).
3. Деордиева, Е.А. Вакцинация детей со злокачественными заболеваниями: актуальность проблемы / Е.А. Деордиева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2021. — Т. 100, № 3. — С. 130–134. — DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-130-134.
4. Жолобова, Е.С. Вакцинация детей с ювенильным идиопатическим артритом в городе Москве : методическое пособие / Е.С. Жолобова, Т.Н. Елагина, В.К. Севостьянов [и др.]. — М., 2024. — 16 с.
5. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, И.Л. Халиф [и др.] // Колопроктология. — 2017. — № 2 (60). — С. 7–29.
6. Иммунизация лиц с иммунодефицитными состояниями : методические рекомендации [Электронный ресурс]. — М., 2022. — URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/4cc/metodicheskie-rekomendaczii-pp-pos-le-immunizaczii.pdf> (дата обращения: 10.02.2025).

7. Иммунопрофилактика. Методические рекомендации (второе издание) / О.М. Драпкина, Н.И. Брико, Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Первичная медико-санитарная помощь. — 2025. — Т. 2, № 3. — С. 135–262. — DOI: 10.15829/3034-4123-2025-76.
8. Князев О. В., Шкурко Т. В., Каграманова А. В., Веселов А. В., Никонов Е. Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы) // Доказательная гастроэнтерология. — 2020. — Т. 9, № 2. — С. 66–73.
9. Корниенко, Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей : монография / Е.А. Корниенко. — СПб. : СпецЛит, 2018. — 255 с.
10. Корниенко, Е.А. Особенности кишечной микрофлоры у детей с неспецифическим язвенным колитом / Е.А. Корниенко, Е.А. Ломакина, А.С. Кветная, Л.И. Железова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2–3. — С. 80.
11. Корниенко, Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у детей / Е.А. Корниенко, А.С. Потапов, С.В. Бельмер, Э.Н. Федулова, О.В. Щербакова // Вопросы детской диетологии. — 2017. — № 15(5). — С. 50–77.
12. Костинов, М.П. Вакцинация людей с хронической патологией (материал для подготовки лекции) / М.П. Костинов, Г.Г. Харсеева, С.Ю. Тюкавкина // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2021. — № 2 (37). — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsinatsiya-lyudey-s-hronicheskoy-patologией-material-dlya-podgotovki-lektsii> (дата обращения: 10.02.2025).
13. Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям : приказ Минздрава РФ № 1122н от 06.12.2021 г. [Электронный ресурс]. — URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=475217> (дата обращения: 10.02.2025).
14. Потапов, А.С. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус / А.С. Потапов, Э.И.

Алиева, Т.В. Габруская [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12, № 3. — С. 18–30.

15. Пруцкова Е. В., Черданцев А. П., Костинов М. П. Иммунологические аспекты дополнительной ревакцинации подростков против коклюша, дифтерии и столбняка // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2023. — Т. 68, № 4. — С. 77–81

16. Фомичев, В.И. Иммунологические и иммуногенетические аспекты вакцинации против кори / В.И. Фомичев, С.М. Харит, А.А. Вильниц // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2025. — Т. 24, № 3. — С. 114–122. — DOI: 10.31631/2073-3046-2025-24-3-114-122.

17. Харит, С.М. Вакцинация пациентов с онкологическими заболеваниями против кори и эпидемического паротита / С.М. Харит, Т.В. Черняева, Е.В. Черняева, Н.К. Брусков // Инфекция и иммунитет. — 2011. — Т. 1, № 1. — С. 85–91.

18. Харит, С.М. Сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с онкологическими заболеваниями / С.М. Харит, Ю.Е. Константинова, О.В. Голева, А.А. Рулева, К.К. Тихомирова, О.В. Иозефович, И.В. Фридман // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2023. — Т. 22, № 4. — С. 35–43. — DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-35-43.

19. Харит, С.М. Что изменилось в отношении медицинских работников к вакцинации после пандемии COVID-19 / С.М. Харит, Л.В. Романова, Ю.Е. Константинова, С.А. Богдан // Журнал инфектологии. — 2024. — Т. 16, № 4. — С. 5–12. — DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-4-5-12.

20. Щербакова, О.В. Выбор оптимальной стратегии лечения детей с болезнью Крона и кроноподобными иммунодефицитами с перианальными поражениями / О.В. Щербакова, А.Ю. Разумовский, П.В. Шумилов, А.Л. Ионов // Вопросы детской диетологии. — 2019. — Т. 17, № 1. — С. 7–16. — DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-7-16.

21. Эпидемиология язвенного колита и болезни Крона: аналитические данные первого регионального регистра воспалительных заболеваний кишечника

Санкт-Петербурга / Ю.П. Успенский, А.М. Сарана, С.В. Иванов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2025. — № 2 (234). — С. 15–24. — DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-15-24.

22. Яблокова Е. А., Джабарова А. К., Лохматов М. М. и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2023. — № 1(209). — С. 165–177. — doi:10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177.

23. Язвенный колит и болезнь Крона в детском возрасте: актуальные вопросы и решения / А.Л. Аракелян, А.Н. Сурков, Е.Е. Бессонов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2025. — Т. 24, № 3. — С. 146–156. — DOI: 10.15690/vsp.v24i3.2918.

24. Язвенный колит у детей : клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. — М., 2021. — URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 10.02.2025).

25. Яковлев А. А., Волков А. С., Баштовая О. А. Эффективность и переносимость устекинумаба у пациентов с язвенным колитом после неудачи первой линии терапии генно-инженерными биологическими агентами // Терапия. — 2025. — Т. 11, № 5(87). — С. 112–117. — doi:10.18565/therapy.2025.5.112-117.

26. Abbass, M. Adalimumab for induction of remission in Crohn's disease / M. Abbass, J. Cepek, C.E. Parker [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2019. — № 11. — Art. CD012878. — DOI: 10.1002/14651858.CD012878.pub2.

27. Ardura M. I., Toussi S. S., Siegel J. D. et al. NASPGHAN clinical report: surveillance, diagnosis, and prevention of infectious diseases in pediatric patients with inflammatory bowel disease receiving tumor necrosis factor- α inhibitors // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2016. — Vol. 63, No. 1. — P. 130–155. — doi:10.1097/MPG.0000000000001188.

28. Akobeng, A.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease / A.K. Akobeng, D. Zhang, M. Gordon, J.K. MacDonald // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2016. — № 9. — Art. CD003715. — DOI: 10.1002/14651858.CD003715.pub3.

29. Alkhatry, M. First United Arab Emirates consensus on diagnosis and management of inflammatory bowel diseases: A 2020 Delphi consensus / M. Alkhatry, A. Al-Rifai, V. Annese [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 26, № 43. — P. 6710–6769. — DOI: 10.3748/wjg.v26.i43.6710.
30. Amil-Dias, J. Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN / J. Amil-Dias, S. Kolacek, D. Turner [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2017. — Vol. 64, № 5. — P. 818–835. — DOI: 10.1097/MPG.0000000000001562.
31. Ashton, J.J. Inflammatory bowel disease: recent developments / J.J. Ashton, R.M. Beattie // *Archives of Disease in Childhood*. — 2024. — Vol. 109, № 5. — P. 370–376. — DOI: 10.1136/archdischild-2023-325668.
32. Assa, A. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: Acute severe colitis — An updated evidence-based consensus guideline from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Crohn's and Colitis Organization / A. Assa, M. Aloï, S. Van Biervliet [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2025. — Vol. 81, № 3. — P. 816–851. — DOI: 10.1002/jpn3.70096.
33. Assa, A. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring / A. Assa, M. Matar, D. Turner [et al.] // *Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 157, № 4. — P. 985–996.e2. — DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.003.
34. Baillie, C.T. Surgical strategies in paediatric inflammatory bowel disease / C.T. Baillie, J.A. Smith // *World Journal of Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 21, № 20. — P. 6101–6116. — DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6101.
35. Benchimol, E.I. 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.] // *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. — 2021. — Vol. 4, № 4. — P. e59–e71. — DOI: 10.1093/jcag/gwab015.

36. Benchimol, E.I. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends / E.I. Benchimol, K.J. Fortinsky, P. Gozdyra [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2011. — Vol. 17. — P. 423–439.
37. Benchimol, E.I. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease / E.I. Benchimol, C.H. Seow, A.H. Steinhardt, A.M. Griffiths // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2008. — № 2. — Art. CD006792. — DOI: 10.1002/14651858.CD006792.pub2.
38. Bernstein, C.N. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease / C.N. Bernstein, P. Rawsthorne, J.F. Blanchard // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2007. — Vol. 13, № 6. — P. 759–762. — DOI: 10.1002/ibd.20089.
39. Blanchard-Rohner, G. Vaccination in Children With Autoimmune Disorders and Treated With Various Immunosuppressive Regimens: A Comprehensive Review and Practical Guide / G. Blanchard-Rohner // *Frontiers in Immunology*. — 2021. — Vol. 12. — P. 711637. — DOI: 10.3389/fimmu.2021.711637.
40. Bouhuys, M. Pediatric Inflammatory Bowel Disease / M. Bouhuys, W.S. Lexmond, P.F. van Rheenen // *Pediatrics*. — 2023. — Vol. 151, № 1. — P. e2022058037.
41. Brandse, J.F. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis / J.F. Brandse, G.R. van den Brink, M.E. Wildenberg [et al.] // *Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 149, № 2. — P. 350–355.e2. — DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.016.
42. Buczyńska, A. Prognostic Factors of Biologic Therapy in Pediatric IBD / A. Buczyńska, U. Grzybowska-Chlebowczyk // *Children (Basel)*. — 2022. — Vol. 9, № 10. — P. 1558. — DOI: 10.3390/children9101558.
43. Bühler, S. Background Document on Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMID). Module 2: Vaccination in Patients With Inflammatory Bowel Diseases and Other Gastroenterological (Auto)Immune Conditions / S. Bühler // *Swiss Federal Commission for Immunisation (S.F.A.C. on Immunisation)*. — 2017.

44. Cagol, L. Vaccination rate and immunity of children and adolescents with inflammatory bowel disease or autoimmune hepatitis in Germany / L. Cagol, T. Seitel, S. Ehrenberg, K. Frivolt, A. Krahle, E. Lainka, P. Gerner, H. Lenhartz, J. Vermehren, M. Radke, S. Trenkel, B. Mayer, S. Koletzko, K.M. Debatin, T. Mertens, C. Posovszky // *Vaccine*. — 2020. — Vol. 38, № 7. — P. 1810–1817. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.12.024.
45. Carroll, M.W. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: children and adolescents with IBD / M.W. Carroll, M.E. Kuenzig, D.R. Mack [et al.] // *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 2 (Suppl. 1). — P. S49–S67.
46. Carter, M.J. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults / M.J. Carter, A.J. Lobo, S.P. Travis [et al.] // *Gut*. — 2004. — Vol. 53 (Suppl. 5). — P. V1–V16. — DOI: 10.1136/gut.2004.043372.
47. Catassi, G. Outcome of Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease Associated With Primary Sclerosing Cholangitis: A Multicenter Study From the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN / G. Catassi, G. D’Arcangelo, L. Norsa [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2024. — Vol. 30, № 10. — P. 1662–1669. — DOI: 10.1093/ibd/izad218.
48. Chan, W. Vaccinations and inflammatory bowel disease – a systematic review / W. Chan, E. Salazar, T.G. Lim, W.C. Ong, H.H. Shim // *Digestive and Liver Disease*. — 2021. — Vol. 53, № 9. — P. 1079–1088. — DOI: 10.1016/j.dld.2021.04.015.
49. Chande, N. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease / N. Chande, C.M. Townsend, C.E. Parker, J.K. MacDonald // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2016. — № 10. — Art. CD000545. — DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub5.
50. Chen, B. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderately to severely active Crohn's disease: results from a randomized trial / B. Chen, X. Gao, J. Zhong [et al.] // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 13. — P. 1756284820938960. — DOI: 10.1177/1756284820938960.

51. Ciorba, M.A. Challenges in IBD Research 2024: Preclinical Human IBD Mechanisms / M.A. Ciorba, L. Konnikova, S.A. Hirota [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2024. — Vol. 30 (Suppl. 2). — P. S5–S18. — DOI: 10.1093/ibd/izae081.
52. Cleveland, N.K. Many Inflammatory Bowel Disease Patients Are Not Immune to Measles or Pertussis / N.K. Cleveland, D. Rodriguez, A. Wichman [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2016. — Vol. 61, № 10. — P. 2972–2976. — DOI: 10.1007/s10620-016-4275-2.
53. Cohen, R.E. Managing Immunosuppressed Patients With Inflammatory Bowel Disease During a Measles Outbreak / R.E. Cohen, S.M. Saini, C. Ha // *American Journal of Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 114. — P. 1563–1565.
54. Colombel, J.F. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial / J.F. Colombel, W.J. Sandborn, P. Rutgeerts [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132, № 1. — P. 52–65. — DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
55. Colombel, J.F. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis / J.F. Colombel, O.J. Adedokun, C. Gasink [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2019. — Vol. 17, № 8. — P. 1525–1532.e1. — DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.033.
56. Colombel, J.F. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease / J.F. Colombel, B.E. Sands, P. Rutgeerts [et al.] // *Gut*. — 2017. — Vol. 66. — P. 839–851.
57. Coward, S. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis / S. Coward, M.E. Kuenzig, G. Hazlewood [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2017. — Vol. 23, № 3. — P. 461–472. — DOI: 10.1097/MIB.0000000000001023.
58. Croce, E. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation: A systematic review / E. Croce, C. Hatz, E.F. Jonker

[et al.] // *Vaccine*. — 2017. — Vol. 35, № 9. — P. 1216–1226. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.048.

59. Côté-Daigneault, J. Management and prevention of herpes zoster in the immunocompromised inflammatory bowel disease patient: a clinical quandary / J. Côté-Daigneault, P.F. MacMahon, E. MacMahon [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2016. — Vol. 22. — P. 2538.

60. D'Arcangelo, G. Safety of Biological Therapy in Children With Inflammatory Bowel Disease / G. D'Arcangelo, M. Distanti, T. Raso [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2021. — Vol. 72, № 5. — P. 736–741. — DOI: 10.1097/MPG.0000000000003044.

61. Dannetun, E. Parents' reported reasons for avoiding MMR vaccination. A telephone survey / E. Dannetun, A. Tegnell, G. Hermansson, J. Giesecke // *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. — 2005. — Vol. 23, № 3. — P. 149–153. — DOI: 10.1080/02813430510031306.

62. David, L.A. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome / L.A. David, C.F. Maurice, R.N. Carmody, D.B. Gootenberg, J.E. Button, B.E. Wolfe [et al.] // *Nature*. — 2014. — Vol. 505. — P. 559–563. — DOI: 10.1038/nature12820.

63. Dolman, G.E. Hepatitis B reactivation: reducing the risk in patients with inflammatory bowel disease / G.E. Dolman, P.T.F. Kennedy // *Gut*. — 2020. — Vol. 69, № 11. — P. 2053–2054. — DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319480.

64. Dorrington, A.M. The Historical Role and Contemporary Use of Corticosteroids in Inflammatory Bowel Disease / A.M. Dorrington, C.P. Selinger, G.C. Parkes, M. Smith, R.C. Pollok, T. Raine // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2020. — Vol. 14, № 9. — P. 1316–1329. — DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa053.

65. Esposito, S. Vaccines in Children with Inflammatory Bowel Disease: Brief Review / S. Esposito, G. Antoniol, M. Labate [et al.] // *Vaccines*. — 2021. — Vol. 9, № 5. — P. 487. — DOI: 10.3390/vaccines9050487.

66. Feagan, B.G. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease / B.G. Feagan, J. Rochon, R.N. Fedorak [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 1995. — Vol. 332, № 5. — P. 292–297. — DOI: 10.1056/NEJM199502023320503.

67. Feagan, B.G. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease / B.G. Feagan, J.W. McDonald, R. Panaccione [et al.] // *Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 146, № 3. — P. 681–688.e1. — DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.024.

68. Ferreiro-Iglesias, R. Recommendations of the Spanish Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the importance, screening and vaccination in inflammatory bowel disease patients / R. Ferreiro-Iglesias, M. Piqueras, E. Ricart [et al.] // *Gastroenterología y Hepatología*. — 2022. — Vol. 45, № 10. — P. 805–818. — DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.03.012.

69. Fierens, L. Effects of implementing a vaccination tool in the electronic medical record on vaccination coverage of patients with immune-mediated inflammatory diseases: a prospective cohort study / L. Fierens, S. Coenen, J. Joly [et al.] // *Infectious Diseases (London)*. — 2024. — Vol. 56, № 10. — P. 870–879. — DOI: 10.1080/23744235.2024.2361795.

70. Fine, S. Etiology and Management of Lack or Loss of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease / S. Fine, K. Papamichael, A.S. Cheifetz // *Gastroenterology & Hepatology (New York)*. — 2019. — Vol. 15, № 12. — P. 656–665.

71. Fleurier, A. 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. — DOI: 10.1016/j.dld.2015.02.009.

72. Ford, T. Immunisation status of children and adolescents with a new diagnosis of inflammatory bowel disease / T. Ford, M. Danchin, A. McMinn, K. Perrett, G. Alex, N.W. Crawford // *BMC Infectious Diseases*. — 2022. — Vol. 22, № 1. — P. 6. — DOI: 10.1186/s12879-021-06976-x.

73. Fortunato, F. A 15-year population-based study on incidence and vaccination coverage in pediatric inflammatory bowel disease in Italy / F. Fortunato, A. Campanozzi, M. Di Toma [et al.] // *Pediatric Investigation*. — 2025. — Vol. 9, № 4. — P. 383–393. — DOI: 10.1002/ped4.70023.

74. Furer V., Rondaan C., Heijstek M. W. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2020. — Vol. 79, No. 1. — P. 39–52. — doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882.

75. Gertosio, C. Efficacy, immunogenicity, and safety of available vaccines in children on biologics: A systematic review and meta-analysis / C. Gertosio, A. Licari, A. De Silvestri [et al.] // *Vaccine*. — 2022. — Vol. 40, № 19. — P. 2679–2695. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.03.041.

76. Gionchetti, P. 3rd European Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016. Part 2: Surgical Management and Special Situations / P. Gionchetti, A. Dignass, S. Danese [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2017. — Vol. 11, № 2. — P. 135–149. — DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169.

77. Grant, A. Assessing disease activity using the pediatric Crohn's disease activity index: Can we use subjective or objective parameters alone? / A. Grant, T. Lerer, A.M. Griffiths, J.S. Hyams, A. Otley // *World Journal of Gastroenterology*. — 2021. — Vol. 27, № 30. — P. 5100–5111. — DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.5100.

78. Grover, Z. Predicting and preventing complications in children with inflammatory bowel disease / Z. Grover // *Translational Pediatrics*. — 2019. — Vol. 8, № 1. — P. 70–76. — DOI: 10.21037/tp.2019.01.03.

79. Hanauer, S.B. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial / S.B. Hanauer, W.J. Sandborn, P. Rutgeerts [et al.] // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130, № 2. — P. 323–591. — DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.030.

80. Hashash, J.G. Medical management of inflammatory bowel diseases / J.G. Hashash, J.K. Limdi, J.M. Shapiro, S.A. Shah // *BMJ*. — 2025. — Vol. 391. — P. e079050. — DOI: 10.1136/bmj-2025-079050.

81. Hauer A. C., Sultan M., Darma A. [et al.]. Management of pediatric inflammatory bowel diseases in limited-resource settings: a position paper from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN // *Journal of Pediatric Gastroenterology and*

Nutrition. — 2025. — Vol. 81, No. 3. — P. 866–898. — DOI: 10.1002/jpn3.70121.

82. Holland, K.J. Vaccination Rates and Family Barriers Among Children with Inflammatory Bowel Disease / K.J. Holland, T.A. Wilkinson, E. Phipps, J.E. Slaven, W.E. Bennett Jr. // *Crohn's & Colitis* 360. — 2020. — Vol. 2, № 3. — P. otaa056. — DOI: 10.1093/crocol/otaa056.

83. Hussain, A. The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine / A. Hussain, S. Ali, M. Ahmed, S. Hussain // *Cureus*. — 2018. — Vol. 10, № 7. — P. e2919. — DOI: 10.7759/cureus.2919.

84. Huth, K. Strategies to Improve Influenza Vaccination in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Through Education and Access / K. Huth, E.I. Benchimol, M. Aglipay, D.R. Mack // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2015. — Vol. 21, № 8. — P. 1761–1768. — DOI: 10.1097/MIB.0000000000000425.

85. Ishige, T. Expert consensus on vaccination in patients with inflammatory bowel disease in Japan / T. Ishige, T. Shimizu, K. Watanabe [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. — 2023. — Vol. 58, № 2. — P. 135–157. — DOI: 10.1007/s00535-022-01953-w.

86. Jones, J.L. 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.] // *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. — 2021. — Vol. 4, № 4. — P. e72–e91. — DOI: 10.1093/jcag/gwab016.

87. Jongsma, M.M.E. First-line treatment with infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: an open-label multicentre randomised controlled trial / M.M.E. Jongsma, M.A. Aardoom, M.A. Cozijnsen [et al.] // *Gut*. — 2022. — Vol. 71, № 1. — P. 34–42. — DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322339.

88. Joshi, A. Bowel Perforation Associated With Infliximab Use in a Pediatrics Patient / A. Joshi, R. Bajwa, N. Bhattacharjee, R. Bodicharla // *WMJ*. — 2016. — Vol. 115, № 2. — P. 90–92.

89. Kapizioni, C. Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Real-World Comparative Effectiveness and Impact of Drug Sequencing in 13 222 Patients within the UK IBD BioResource / C. Kapizioni, R. Desoki, D. Lam [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2024. — Vol. 18, № 6. — P. 790–800. — DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad203.

90. Keyashian, K. Comparative Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Different Age Groups in the United States / K. Keyashian, M. Dehghan, L. Sceats, C. Kin, B.N. Limketkai, K.T. Park // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2019. — Vol. 25, № 12. — P. 1983–1989. — DOI: 10.1093/ibd/izz092.

91. Khan, R. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease / R. Khan, M.E. Kuenzig, E.I. Benchimol // *Gastroenterology Clinics of North America*. — 2023. — Vol. 52, № 3. — P. 483–496. — DOI: 10.1016/j.gtc.2023.05.001.

92. Kim, C. Vaccination Against Measles, Mumps, Rubella and Incident Inflammatory Bowel Disease in a National Cohort of Privately Insured Children / C. Kim, Z. Yin, N. Kamdar, R. Stidham // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2023. — Vol. 29, № 3. — P. 430–436. — DOI: 10.1093/ibd/izac176.

93. Kimberlin, D.W. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases / D.W. Kimberlin, E.D. Barnett, R. Lynfield, M.H. Sawyer. — Itasca, IL : American Academy of Pediatrics, 2021. — URL: <https://publications.aap.org/redbook/book/347/Red-Book-2021-2024-Report-of-the-Committee-on> (дата обращения: 10.02.2025).

94. Kirchgesner, J. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases / J. Kirchgesner, L.M. Lemaitre, F. Carrat, M. Zureik, F. Carbonnel, R. Dray-Spira // *Gastroenterology*. — 2018. — Vol. 155, № 2. — P. 337–346.

95. Kolara, M. Free intestinal perforation in children with Crohn's disease / M. Kolara, M. Pilkington, A. Winthrop [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. — 2018. — Vol. 32. — P. 5–10. — DOI: 10.1016/j.epsc.2018.01.002.

96. Kopylov, U. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and

meta-analysis / U. Kopylov, T. Al-Taweel, M. Yaghoobi [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2014. — Vol. 8, № 12. — P. 1632–1641. — DOI: 10.1016/j.crohns.2014.07.003.

97. Kotze, P.G. Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review / P.G. Kotze, F.E. Underwood, A. Damiao [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2020. — Vol. 18, № 2. — P. 304–312.

98. Kucharzik, T. 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. — DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab052.

99. Kuenzig, M.E. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review / M.E. Kuenzig, S.G. Fung, L. Marderfeld [et al.] // *Gastroenterology*. — 2022. — Vol. 162, № 4. — P. 1147–1159.e4. — DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.282.

100. Laharie, D. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe ulcerative colitis treated with ciclosporin or infliximab / D. Laharie, A. Bourreille, J. Branche [et al.] // *Gut*. — 2018. — Vol. 67, № 2. — P. 237–243. — DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313060.

101. Lamb, C.A. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults / C.A. Lamb, N.A. Kennedy, T. Raine [et al.] // *Gut*. — 2019. — Vol. 68 (Suppl. 3). — P. S1–S106. — DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484.

102. Lane, E.R. The microbiota in IBD: current and therapeutic insights / E.R. Lane, T.L. Zisman, D.L. Suskind // *Journal of Inflammation Research*. — 2017. — Vol. 10. — P. 63–73.

103. 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. — DOI: 10.1097/MPG.0000000000000730.

104. Lewis, J.D. Inflammation, antibiotics, and diet as environmental stressors of the gut microbiome in pediatric Crohn's disease / J.D. Lewis, E.Z. Chen, R.N. Baldassano [et al.] // *Cell Host & Microbe*. — 2015. — Vol. 18, № 4. — P. 489–500.

105. Lichtenstein, E. Combined Biologic and Immunomodulatory Therapy is Superior to Monotherapy for Decreasing the Risk of Inflammatory Bowel Disease-Related Complications / E. Lichtenstein, E.I. Benchimol, C.N. Bernstein [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2020. — Vol. 14, № 10. — P. 1354–1363. — DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa050.

106. Lichtenstein, G.R. 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. — DOI: 10.1038/ajg.2012.218.

107. Lloyd A. R., Ardura M. I., Wise K., Chavarin D. J., Boyle B., Sivaraman V. Barriers to vaccination in immunocompromised children: a needs assessment in children with childhood-onset SLE and inflammatory bowel disease // *Frontiers in Pediatrics*. — 2023. — Vol. 11. — Art. 1103096. — doi:10.3389/fped.2023.1103096.

108. Macaluso, F.S. Physicians' Knowledge and Application of Immunization Strategies in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Survey of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease / F.S. Macaluso, G. Mazzola, M. Ventimiglia [et al.] // *Digestion*. — 2020. — Vol. 101, № 4. — P. 433–440. — DOI: 10.1159/000506159.

109. Malhi, G. Vaccination in inflammatory bowel disease patients: attitudes, knowledge, and uptake / G. Malhi, A. Rumman, R. Thanabalan [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2015. — Vol. 9, № 6. — P. 439–444. — DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv064.

110. Martinelli, M. 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.

111. 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*. — 2015. — Vol. 21, № 40. — P. 11273–11281. — DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11273.

112. Matsumoto, T. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial / T. Matsumoto, S. Motoya, K. Watanabe [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2016. — Vol. 10, № 11. — P. 1259–1266. — DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw152.

113. McKinnon, J.E. Autoimmune disease and vaccination: impact on infectious disease prevention and a look at future applications / J.E. McKinnon, K. Maksimowicz-McKinnon // *Translational Research*. — 2016. — Vol. 167, № 1. — P. 46–60. — DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.008.

114. McLean, H.Q. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / H.Q. McLean, A.P. Fiebelkorn, J.L. Temte [et al.] // *MMWR Recommendations and Reports*. — 2013. — Vol. 62. — P. 1–34.

115. McNicol, M. Improving Hepatitis B Vaccination Rates among At-risk Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease / M. McNicol, A. Donegan, K. Hawa [et al.] // *Pediatric Quality & Safety*. — 2022. — Vol. 7, № 4. — P. e570. — DOI: 10.1097/pq9.0000000000000570.

116. Melmed, G.Y. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses / G.Y. Melmed, A.F. Ippoliti, K.A. Papadakis [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 101, № 8. — P. 1834–1840. — DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00646.x.

117. Michel, H.K. Applying Telemedicine to Multidisciplinary Pediatric Inflammatory Bowel Disease Care / H.K. Michel, R.M. Maltz, B. Boyle, A. Donegan, J.L. Dotson // *Children (Basel)*. — 2021. — Vol. 8, № 5. — P. 315. — DOI: 10.3390/children8050315.

118. Moses, J. Hepatitis B Immunity and Response to Booster Vaccination in Children With Inflammatory Bowel Disease Treated With Infliximab / J. Moses, N.

Alkhour, A. Shannon, K. Raig, R. Lopez, L. Danziger-Isakov [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 107, № 1. — P. 133–138. — DOI: 10.1038/ajg.2011.295.

119. Moses, J. Response to Hepatitis A Vaccine in Children With Inflammatory Bowel Disease Receiving Infliximab / J. Moses, N. Alkhour, A. Shannon, A. Feldstein, C. Carter-Kent // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2011. — Vol. 17, № 12. — P. E160. — DOI: 10.1002/ibd.21892.

120. Müller, K.E. Immune response to influenza and pneumococcal vaccines in adults with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of 1429 patients / K.E. Müller, D. Dohos, Z. Sipos [et al.] // *Vaccine*. — 2022. — Vol. 40, № 13. — P. 2076–2086. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.02.027.

121. Nalagatla, N. Effect of Accelerated Infliximab Induction on Short- and Long-term Outcomes of Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Study and Meta-analysis / N. Nalagatla, K. Falloon, G. Tran [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2019. — Vol. 17, № 3. — P. 502–509.e1. — DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.031.

122. Nguyen, D.L. Effect of Immunosuppressive Therapies for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease on Response to Routine Vaccinations: A Meta-Analysis / D.L. Nguyen, E.T. Nguyen, M.L. Bechtold // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2015. — Vol. 60, № 8. — P. 2446–2453. — DOI: 10.1007/s10620-015-3631-y.

123. Nguyen, N.H. Proactive Therapeutic Drug Monitoring Versus Conventional Management for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis / N.H. Nguyen, V. Solitano, S.K. Vuyyuru [et al.] // *Gastroenterology*. — 2022. — Vol. 163, № 4. — P. 937–949.e2. — DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.052.

124. Oh, E.H. Early anti-TNF/immunomodulator therapy is associated with better long-term clinical outcomes in Asian patients with Crohn's disease with poor prognostic factors / E.H. Oh, K. Oh, M. Han [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12, № 5. — P. e0177479. — DOI: 10.1371/journal.pone.0177479.

125. Osterman, M.T. 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. — DOI: 10.1038/ajg.2016.433.

126. Papp, K.A. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies / K.A. Papp, B. Haraoui, D. Kumar [et al.] // Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. — 2019. — Vol. 23, № 1. — P. 50–74. — DOI: 10.1177/1203475418811335.

127. Parigi, T.L. Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: results from an international consensus meeting / T.L. Parigi, F. D'Amico, M.T. Abreu [et al.] // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. — 2023. — Vol. 8, № 9. — P. 853–859. — DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00154-1.

128. Park, S.H. Efficacy of hepatitis A vaccination and factors impacting on seroconversion in patients with inflammatory bowel disease / S.H. Park, S.K. Yang, S.K. Park [et al.] // Inflammatory Bowel Diseases. — 2014. — Vol. 20, № 1. — P. 69–74. — DOI: 10.1097/01.MIB.0000437736.91712.a1.

129. Patel, V. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease / V. Patel, Y. Wang, J.K. MacDonald, J.W. McDonald, N. Chande // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2014. — № 8. — Art. CD006884. — DOI: 10.1002/14651858.CD006884.pub3.

130. Perry, K.P. Antibody Response to Hepatitis B Virus Vaccine is Impaired in Patients With Inflammatory Bowel Disease on Infliximab Therapy / K.P. Perry, D. Nunes, H.C. Weber [et al.] // Inflammatory Bowel Diseases. — 2018. — Vol. 24, № 2. — P. 380–386. — DOI: 10.1093/ibd/izx001.

131. Pham, H.V. 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.] // Digestive Diseases and Sciences. — 2018. — Vol. 63, № 1. — P. 209–217. — DOI: 10.1007/s10620-017-4716-6.

132. Pinto, M.V. Immunisation of the immunocompromised child / M.V. Pinto, S. Bihari, M.D. Snape // Journal of Infection. — 2016. — Vol. 72 (Suppl.). — P. S13–S22. — DOI: 10.1016/j.jinf.2016.04.017.

133. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-468. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.013

134. Rasmussen, S.N. 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa / S.N. Rasmussen, K. Lauritsen, U. Tage-Jensen [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. — 1987. — Vol. 22, № 7. — P. 877–883. — DOI: 10.3109/00365528708991929.

135. Rhodes, J. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease / J. Rhodes, D. Bainton, P. Beck, H. Campbell // *The Lancet*. — 1971. — Vol. 2, № 7737. — P. 1273–1276. — DOI: 10.1016/S0140-6736(71)90598-8.

136. Roblin, X. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial / X. Roblin, N. Williet, G. Boschetti [et al.] // *Gut*. — 2020. — Vol. 69, № 7. — P. 1206–1212. — DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319758.

137. Rubin, L.G. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host / L.G. Rubin, M.J. Levin, P. Ljungman, E.G. Davies, R. Avery, M. Tomblyn [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2014. — Vol. 58, № 3. — P. 309–318. — DOI: 10.1093/cid/cit816.

138. Rutgeerts, P. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial / P. Rutgeerts, G. Van Assche, W.J. Sandborn [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 142, № 5. — P. 1102–1111.e2. — DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.035.

139. Rutgeerts, P. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease / P. Rutgeerts, R.H. Diamond, M. Bala [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2006. — Vol. 63, № 3. — P. 433–464. — DOI: 10.1016/j.gie.2005.08.011.

140. Sebastian, S. Infliximab induction regimens in steroid-refractory acute severe colitis: a multicentre retrospective cohort study with propensity score analysis /

S. Sebastian, S. Myers, K. Argyriou [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. — 2019. — Vol. 50, № 6. — P. 675–683. — DOI: 10.1111/apt.15456.

141. Selby, L. Are primary care providers uncomfortable providing routine preventive care for inflammatory bowel disease patients? / L. Selby, A. Hoellein, J.F. Wilson // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2011. — Vol. 56, № 3. — P. 819–824. — DOI: 10.1007/s10620-010-1329-8.

142. Sethi, S. Meta-analysis: The efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF-therapy in inflammatory bowel disease / S. Sethi, S. Dias, A. Kumar, J. Blackwell, M.J. Brookes, J.P. Segal // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. — 2023. — Vol. 57, № 12. — P. 1362–1374. — DOI: 10.1111/apt.17313.

143. Shiga, H. Reduced antiviral seropositivity among patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive agents / H. Shiga, T. Takahashi, M. Shiraki [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. — 2023. — Vol. 58, № 4. — P. 360–367. — DOI: 10.1080/00365521.2022.2132831.

144. Shigayeva, A. Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs / A. Shigayeva, W. Rudnick, K. Green [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2016. — Vol. 62, № 2. — P. 139–147. — DOI: 10.1093/cid/civ803.

145. Shin, D.H. Increasing incidence of inflammatory bowel disease among young men in Korea between 2003 and 2008 / D.H. Shin, D.H. Sinn, Y.H. Kim [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2011. — Vol. 56. — P. 1154–1159.

146. Sigall Boneh, R. The Crohn's Disease Exclusion Diet: A Comprehensive Review of Evidence, Implementation Strategies, Practical Guidance, and Future Directions / R. Sigall Boneh, C. Westoby, I. Oseran [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2024. — Vol. 30, № 10. — P. 1888–1902. — DOI: 10.1093/ibd/izad255.

147. Singh, S. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis / S. Singh, M.H. Murad, M. Fumery [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. — 2021. — Vol. 6, № 12. — P. 1002–1014. — DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00312-5.

148. Singleton, J.W. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group / J.W. Singleton, S.B. Hanauer, G.L. Gitnick [et al.] // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104, № 5. — P. 1293–1301. — DOI: 10.1016/0016-5085(93)90337-c.

149. Sjöberg, M. Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients / M. Sjöberg, A. Magnuson, J. Björk [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. — 2013. — Vol. 38, № 4. — P. 377–387. — DOI: 10.1111/apt.12387.

150. Stallmach, A. Treatment Strategies in Inflammatory Bowel Diseases / A. Stallmach, R. Atreya, P.C. Grunert [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. — 2023. — Vol. 120, № 45. — P. 768–778. — DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0142.

151. Stournaras, E. Thiopurine monotherapy is effective in ulcerative colitis but significantly less so in Crohn's disease: long-term outcomes for 11 928 patients in the UK inflammatory bowel disease bioresource / E. Stournaras, W. Qian, A. Pappas [et al.] // *Gut*. — 2021. — Vol. 70, № 4. — P. 677–686. — DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320185.

152. Strik, A.S. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients: a randomized controlled trial / A.S. Strik, M. Löwenberg, D.R. Mould [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. — 2021. — Vol. 56, № 2. — P. 145–154. — DOI: 10.1080/00365521.2020.1856405.

153. Sykora, J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease / J. Sykora, R. Pomahacova, M. Kreslová [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2018. — Vol. 24. — P. 2741–2763.

154. Syversen, S.W. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial / S.W. Syversen, K.K. Jørgensen, G.L. Goll [et al.] // *JAMA*. — 2021. — Vol. 326, № 23. — P. 2375–2384. — DOI: 10.1001/jama.2021.21316.

155. Torres, J. Crohn's disease / J. Torres, S. Mehandru, J.F. Colombel, L. Peyrin-Biroulet // *The Lancet*. — 2017. — Vol. 389, № 10080. — P. 1741–1755. — DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.

156. Tosca, J. Clinical assessment of risk factors for infection in inflammatory bowel disease patients / J. Tosca [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. — 2020. — Vol. 35, № 3. — P. 491–500.

157. Tremaine, W.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis / W.J. Tremaine, K.W. Schroeder, J.M. Harrison, A.R. Zinsmeister // *Journal of Clinical Gastroenterology*. — 1994. — Vol. 19, № 4. — P. 278–282. — DOI: 10.1097/00004836-199412000-00003.

158. Turner, D. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the IOIBD / D. Turner, A. Ricciuto, A. Lewis [et al.] // *Gastroenterology*. — 2021. — Vol. 160, № 5. — P. 1570–1583. — DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.

159. Ulrich, J.A. Effectiveness of Hepatitis B Vaccination for Patients With Inflammatory Bowel and Celiac Disease / J.A. Ulrich, N.W. Habash, Y.A. Ismail [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2023. — Vol. 21, № 11. — P. 2901–2907.e2. — DOI: 10.1016/j.cgh.2023.03.025.

160. Uyeki, T.M. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza / T.M. Uyeki, B.H. Bradley, J.S. Bradley [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2019. — Vol. 68, № 6. — P. e1–e47.

161. van Rheeën, P.F. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update / P.F. van Rheeën, M. Aloï, A. Assa [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2021. — Vol. 15, № 2. — P. jjaa161. — DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161.

162. Vavricka, S. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease / S. Vavricka, A. Schoepfer, M. Scharl [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2015. — Vol. 21, № 18. — P. 1982–1990.

163. Verolet, C.M. Long-Term Seroprotection of Varicella-Zoster Immunization in Pediatric Liver Transplant Recipients / C.M. Verolet, L.F. Pittet, B.E. Wildhaber, V.A.

McLin, M. Rodriguez, S. Grillet [et al.] // *Transplantation*. — 2019. — Vol. 103, № 11. — P. e355–e364. — DOI: 10.1097/TP.0000000000002866.

164. Vuijk, S.A. Considerations in Paediatric and Adolescent Inflammatory Bowel Disease / S.A. Vuijk, A.E. Camman, L. de Ridder // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2024. — Vol. 18 (Suppl. 2). — P. ii31–ii45. — DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjae087.

165. Wasan, S.K. Immunization rates and vaccine beliefs among patients with inflammatory bowel disease: an opportunity for improvement / S.K. Wasan, A.H. Calderwood, M.D. Long [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2014. — Vol. 20, № 2. — P. 246–250. — DOI: 10.1097/01.MIB.0000437737.68841.87.

166. Wheat, C.L. Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis / C.L. Wheat [et al.] // *BMC Gastroenterology*. — 2017. — Vol. 17, № 1. — P. 52.

167. Williamson, G. Vaccine-preventable diseases requiring hospitalization / G. Williamson, B. Ahmed, P.S. Kumar, B.E. Ostrov, J.E. Ericson // *Pediatrics*. — 2017. — Vol. 140, № 3. — P. e20170298. — DOI: 10.1542/peds.2017-0298.

168. Wine, E. 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 [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2018. — Vol. 67, № 2. — P. 257–291. — DOI: 10.1097/MPG.0000000000002035.

169. Winthrop, K.L. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy / K.L. Winthrop [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. — 2019. — Vol. 21, № 1. — P. 102.

170. Xu, F. Primary Care Professionals' Attitudes Towards Vaccination Recommendation for Patients With Inflammatory Bowel Disease / F. Xu, N. de Jong, M.D. Kappelman, K.J. Greenlund, S.A. Carlson // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2023. — Vol. 29, № 5. — P. 726–734. — DOI: 10.1093/ibd/izac129.

171. Yerushalmy-Feler, A. Dual Biologic or Small Molecule Therapy in Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease (DOUBLE-PIBD): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN / A. Yerushalmy-Feler, C. Olbjorn, K.L. Kolho [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2024. — Vol. 30, № 2. — P. 159–166. — DOI: 10.1093/ibd/izad064.

172. Yun, H. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination / H. Yun, S. Yang, L. Chen [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. — 2016. — Vol. 68, № 9. — P. 2328–2337. — DOI: 10.1002/art.39670.

173. Zullo, S. Updates on vaccinating the inflammatory bowel disease patient / S. Zullo, F.A. Farrae // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. — 2019. — Vol. 13, № 3. — P. 229–239. — DOI: 10.1080/17474124.2019.1565993.