

УДК 616.72-007.77-053.2:616.9:325.01

О.А. Ошлянська^{1,2}, О.М. Охотнікова¹, Л.В. Квашніна²

Ревматичні хвороби в дітей під час пандемії COVID-19: що має знати педіатр та сімейний лікар

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 51-58; doi 10.15574/PP.2022.90.51

For citation: Oshlianska OA, Okhotnikova OM, Kvashnina LV. (2022). Rheumatic diseases in children during the COVID-19 pandemic: what the pediatrician and family physician should know. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 51-58. doi 10.15574/PP.2022.90.51

Мета — ознайомити лікарів загальної практики та педіатрів щодо реальних ризиків і сучасних актуальних принципів спостереження дітей з ревматичними хворобами під час пандемії COVID-19.

Описано, які саме ризики першочергово слід розглянути у хворих на ревматичні захворювання під час пандемії COVID-19. Наведено дані літератури щодо безпечності лікування дітей з ревматичними хворобами, особливості їх ведення на тлі пандемії інфекції, викликані вірусом SARS-CoV-2. Узагальнено дані щодо мети та частоти призначень лабораторних досліджень залежно від отримуваної терапії.

Наголошено на провідних питаннях моніторингу дітей з ревматичними хворобами, адаптації цих пацієнтів в умовах пандемії COVID-19. Детально описано деякі відмінності спостереження пацієнтів, які отримують біологічну та базисну терапію. Зроблено акцент на питаннях щодо моніторингу лікування метотрексатом, який найчастіше призначають у дитячій ревматології. Висвітлено основні особливості інфекційного синдрому в дітей з ревматичними хворобами залежно від призначених медикаментозних засобів (біологічні препарати, засоби базисного лікування). Запропоновано тактику дії лікарів першої ланки надання медичної допомоги дітям із ревматичними хворобами в разі розвитку інфекційної інфекції. Відмічено, які саме зміни в лікуванні ревматичного захворювання слід застосувати в ревматичного пацієнта за умови розвитку інфекційного процесу. Наголошено на питаннях щодо ведення пацієнтів дитячого віку ревматичного профілю в разі контакту з хворим на COVID-19, безсимптомного носійства або захворювання на COVID-19. Викладено питання щодо вакцинації дітей з ревматичними хворобами, внесено нові дані узгоджених сучасних рекомендацій з календарної та додаткової вакцинопрофілактики дітей з ревматичними захворюваннями, у тому числі вакцинації проти COVID-19.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, ревматичні хвороби, ведення, вакцинація, COVID-19.

Rheumatic diseases in children during the COVID-19 pandemic: what the pediatrician and family physician should know

О.А. Ошлянська^{1,2}, О.М. Охотнікова¹, Л.В. Квашніна²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to familiarize general practitioners and pediatricians with the real risks and modern, relevant principles of the observation of children with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic.

It was described which risks should be primarily considered in patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic. It was described the data from the literature on the safety of treatment of children with rheumatic diseases and the peculiarities of their management against the background of the pandemic of infection, caused by the SARS-CoV-2 virus. It was generalized the data on the purpose and frequency of the laboratory tests depending on the received therapy is given.

It was focused on the leading issues of monitoring children with rheumatic diseases, adaptation of these patients in the conditions of the COVID-19 pandemic. It was described in detail some differences in the follow-up of patients receiving biological and basic therapy. Emphasis is placed on issues of the monitoring treatment with methotrexate, which is the most often prescribed in pediatric rheumatology. There were discussed the main features of the infectious syndrome in children with rheumatic diseases depending on the prescribed medications (biological drugs and basic treatment). There were proposed the tactics of the first-line doctors in providing medical care to children with rheumatic diseases in the event of the development of an intercurrent infection. It is noted which changes in the treatment of rheumatic disease should be applied to the rheumatic patient in case of the development of an infectious process. Emphasis is placed on the management of pediatric patients with a rheumatic profile in a case of the contact with a patient with COVID-19, asymptomatic carrier or disease of COVID-19. There were described the issues of the vaccination of children with rheumatic diseases. There were added a new data of agreed modern recommendations on calendar and additional vaccine prophylaxis of children with rheumatic diseases, including vaccination against COVID-19.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, rheumatic diseases, management, vaccination, COVID-19.

Ревматичні захворювання є важкими рідкісними системними мультиорганными хворобами з провідним автоімунним механізмом розвитку. До них належать загалом понад 200 відомих сьогодні нозологічних одиниць, у тому числі такі найбільш поширені, як ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак, ювенільна склеродермія, ювенільний дерматомиозит, васкуліти, перехресні синдроми

тощо. Принципи сучасного лікування ревматичних захворювань полягають у пригніченні надмірно активованої імунної відповіді та процесів автоімунного запалення, тому їх лікування передбачає тривале одночасне застосування кількох засобів медикаментозної терапії.

Серед медикаментів, які застосовуються під час лікування ревматичних хвороб у дітей, є нестероїдні протизапальні засоби — НПЗП

(ібупрофен, диклофенак натрію, індометацин, мелоксикам, піроксикам, німесулід тощо), кортикостероїди для системного використання (преднізолон, метилпреднізолон) та інтраартикулярного введення (триамцинолон), цитостатичні засоби (метотрексат, циклоспорин А, циклофосфамід, лефлюномід, азатиоприн, мікофенолату мофетил тощо), колхіцин, сульфосалазин, хінолінові препарати (хлорохін та гідроксихлорохін), препарати біологічної (інгібітори фактора некрозу пухлин — адалімумаб, голімумаб, інфліксимаб, етанерцепт; інгібітори інтерлейкіну (IL)-6 — тоцилізумаб; інгібітори IL-1 — анакінра, канакінумаб; інгібітори IL-17 — секукінумаб; інгібітори активації Т-лімфоцитів — абатацепт; інгібітори В-лімфоцитів — ритуксимаб, бєлімумаб тощо) і таргетної терапії (інгібітори янус-кіназ — тофацитиніб тощо). Усі вони внаслідок власних механізмів дії за тривалого використання потенційно можуть негативно впливати на імунну відповідь дитячого організму. Імуномодуючі ефекти багатьох із вищеперелічених ліків певною мірою порушують життєво важливі ланки вродженої або адаптивної імунної відповіді, що іноді наближує ці штучно створені лікуванням вторинні імунні порушення в організмі дитини з генетично обумовленими первинними імунодефіцитами. Саме тому поширеним серед лікарів і загалом виправданим є уявлення, що призначення протиревматичної терапії потребує особливої уваги до дитини в разі розвитку інтеркурентного захворювання та необхідності активнішої їх профілактики. Проте це часто призводить до необґрунтованої ізоляції дітей з ревматичними хворобами, самостійної відміни лікування або до поліпрагмазії.

Мета дослідження — ознайомити лікарів загальної практики та педіатрів щодо реальних ризиків і сучасних актуальних принципів спостереження дітей з ревматичними хворобами під час пандемії COVID-19.

Безумовно, ця проблема привернула увагу широкого загалу клініцистів та набула нового висвітлення за останні два роки під час пандемії інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2. З урахуванням потенціальної імунної недостатності пацієнтів, які отримують лікування з приводу ревматичного захворювання, від початку пандемії спостерігалися панічні настрої серед батьків хворих та подекуди серед лікарів щодо надмірної небезпеки COVID-19 для дітей з ревматичними хворобами, а це призводило до хаотичного порушення призначених ревматоло-

гами схем лікування. Проте, незважаючи на всі очікування тяжчого перебігу COVID-19 у хворих на ревматичну патологію, проведені протягом наступних двох років дослідження показали, що захворюваність на інфекцію, викликану SARS-CoV-2, у дітей з ревматичними хворобами (1,2%) суттєво не відрізнялася від популяційної, більшість пацієнтів не потребували госпіталізації, а протиревматичне лікування батьки припиняли переважно у зв'язку з побоюванням імуносупресії [14]. За даними подальших досліджень, COVID-19 перебігав легко серед більшості пацієнтів дитячого віку з ревматичними хворобами і безсимптомно в 23%. Загалом були госпіталізовані 7% хворих, з яких 0,5% хворих померли [27]. Доведено, що коморбідні стани вірогідно обтяжували прогноз COVID-19 у хворих на ревматичну патологію більшою мірою за отримуване лікування. Однак виявлено, що монотерапія цитостатичними препаратами та застосування високих доз кортикостероїдів були несприятливими щодо тяжкого перебігу, тоді як біологічні й таргетні лікарські засоби або їх комбінація з цитостатичними препаратами не призводили до суттєвого погіршення перебігу COVID-19 [17]. Вірогідно частіше тяжкий перебіг інфекції спостерігався в дітей із системним червоним вовчаком, васкулітом (OR (відношення шансів, ВШ) 4,3; 95% ДІ (довірчий інтервал): 1,7–11,0) та автозапальними хворобами (ВШ 3,0; 95% ДІ: 1,1–8,6), ніж при ювенільних артритих [21]. Проте, як відомо, серед ревматичних хворих дитячого віку переважну більшість становлять саме пацієнти з ювенільним ідіопатичним артритом. Так, в Україні серед 3 000 дітей, хворих на ревматичні хвороби, близько 2 700 дітей є пацієнтами з ювенільним артритом, тому педіатри та сімейні лікарі найчастіше стурбовані питаннями їх спостереження.

Відповідно до сучасних стандартів лікування [30], препаратом першого вибору, який призначається одразу після встановлення діагнозу ювенільного артрити і є ефективним у $\frac{3}{4}$ випадків, є *метотрексат*. Також, згідно з міжнародними рекомендаціями, він значно застосовується в пацієнтів із системним червоним вовчаком, ювенільним дерматоміозитом, автоімунними увейтами, системним і локальним склерозом та для підтримувальної терапії васкулітів у дітей [4,7,9,12,13,23]. Тому моніторинг безпечності використання саме метотрексату є основним питанням щодо ведення хворих лікарями першої ланки надання медичної допомоги населенню.

Головною пересторогою в застосуванні метотрексату в лікарів часто є побоювання розвитку його токсичного впливу. Хоча найвідомішим небажаним явищем використання метотрексату є гепатотоксичність, дослідження останніх років показали переоцінку токсичного впливу метотрексату на печінку. Якщо на початку його застосування в ревматології у зв'язку з частим виявленням патоморфологічних змін у печінці хворих, які його отримували (у вигляді жирової інфільтрації, некрозу гепатоцитів, перипортальних інфільтратів та фіброзування), рекомендувалася біопсія печінки вже після досягнення кумулятивної дози метотрексату 1500 мг, а потім кожні 2 роки всім хворим, які отримують метотрексат [22], то подальші роботи показали, що тривалість курсу і кумулятивна доза насправді не впливають на ризик ушкодження печінки [24]. У подальшому, за даними 39 досліджень та 20 метааналізів, у розвитку токсичних ефектів метотрексату була визнана провідна роль генетичних особливостей його метаболізму, серед яких поліморфізм 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази (ген MTHFR) 677C>T (rs1801133) і 5-аміноімідазол, 4-карбоксамід рибонуклеотидформілтрансферази / IMP циклогідролази (генATIC) 347C>G (rs2372536) мали найвагоміше значення [5,10]. Значною мірою поліморфізм генів фолатного обміну корелював з ураженням легенів за використання метотрексату [29]. Також метааналіз досліджень, проведений у 2017 р., виявив зростання ризику уражень печінки за наявності пов'язаних із ревматичним захворюванням порушень функції нирок [10], хоча показав, що безпосередня нефротоксичність метотрексату незначна [3].

Однак особливу зацікавленість викликало питання, чи збільшується реальна частота розвитку гематотоксичності й цитопенічного синдрому за умови використання низьких доз метотрексату у хворих на ревматичні захворювання. Аналіз даних MEDLINE, PubMed і EMBASE, проведений до серпня 2016 року, показав, що серед усіх 1601 рандомізованих клінічних досліджень 30 включали групу монотерапії метотрексатом (3858 пацієнтів). Повідомлялося, що приблизно в половині досліджень відмічалося виявлення анемії різного генезу в 2,55% (95% ДІ: 0,60–5,47%), лейкопенії — в 1,17% (95% ДІ: 0,16–2,80%), тромбоцитопенії — в 1,1% (95% ДІ: 0,00–0,86%) [34]. Результати оцінки французької бази даних ревматичних пацієнтів, які отримували метотрексат протягом 2006–2016 рр., свідчили про 433 випадки роз-

витку нетяжкого цитопенічного синдрому, серед яких у 19,4% були помилки в застосуванні метотрексату, у 41,6% розвиток цитопенічного синдрому був обумовлений поліпрагмазією [25].

Саме з розвитком лейкопенії пов'язані очікування частішої захворюваності в дітей з ревматичними хворобами. Однак проведений протягом 2000–2013 рр. аналіз інфекційної захворюваності серед 76 966 пацієнтів із ревматичними хворобами, з яких метотрексат отримували 3,9–55,6% пацієнтів, за даними різних досліджень, показав, що ризик опортуністичних інфекцій залежав переважно від нозологічної одиниці. Найуразливішими були хворі на дерматоміозит (61,3/1000 людино-років; 95% ДІ: 56,6–66,2), системний червоний вовчак (43,1/1000 людино-років; 95% ДІ: 41,7–44,5), системний склероз (31,6/1000 людино-років; 95% ДІ: 28,3–35,1), тоді як хворі на артрити вірогідно рідше мали тяжкий інфекційний синдром [16]. Аналіз баз даних MEDLINE, EMBASE та CENTRAL 1980–2017 рр. за 12 рандомізованими клінічними дослідженнями (загальна кількість пацієнтів у яких становила 1146) загалом показав відсутність підвищеного ризику інфекцій (RR (BP, відносний ризик): 1,14; 95% ДІ: 0,98–1,34; $p=0,10$; $I^2=0\%$), а також серйозних інфекцій (BP: 0,76; 95% ДІ: 0,11–5,15; $p=0,78$; $I^2=0\%$) при ревматичних хворобах [18].

З урахуванням вищезазначеного слід відмітити, що в цілому застосування метотрексату є достатньо безпечним, не сприяє суттєвій імуносупресії, і діти, які його отримують, під час розвитку будь-якої тяжкої інфекційної інфекції, у тому числі COVID-19, потребують пропуску всього 1–2 його доз. Це правило не застосовується в пацієнтів, яким метотрексат щойно призначений, оскільки його ефект розвивається повільно.

На відміну від монотерапії метотрексатом, захворюваність дітей з ревматичними хворобами на тлі біологічної й таргетної терапії є загалом вищою порівняно з рівнем у популяції в цілому. Так, дані аналізу захворюваності на інфекційні інфекції 3654 хворих із німецького реєстру VIKER пацієнтів дитячого віку, які отримують біологічну терапію, показали, що 22,2% з них переносили хоча б одну інфекцію, 2,8% з яких були серйозні [34]. Тяжкі інфекції частіше спостерігалися в пацієнтів, які отримували інгібітори IL-1 (RR (відносний ризик, BP) 17,3; 95% ДІ: 12,5–24 та BP 4,3; 95% ДІ: 2,3–8,3) та IL-6 (BP 16,7; 95% ДІ: 13,9–20 та BP 2,8; 95% ДІ: 1,8–4,4), порівняно з когортою хворих дітей,

які отримували інгібітори фактора некрозу пухлин (ВР 8,7; 95% ДІ: 8,1–9,4 та ВР 1; 95% ДІ: 0,8–1,3). Найчастішими серед спостережених інфекцій були запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту та сечовивідної системи, серед тяжких інфекцій лідерами були абсцеси, оперізуючий герпес і пневмонія. Наголошено, що збільшують ризик розвитку захворюваності дітей з ревматичною патологією на інтеркурентні інфекції застосування системних кортикостероїдів, молодший вік, супутні серцеві захворювання та висока активність ревматичного захворювання [1].

Повідомлено [33], що серйозні бактеріальні інфекції, які потребували госпіталізації, були частішими й дорівнювали 1,28 на 100 людино-років (95% ДІ: 0,76–2,02) у хворих, які отримували біологічні препарати та в 2,72 на 100 людино-років, коли пацієнти отримували цитостатичну терапію (95% ДІ: 1,36–4,86), інфекційний синдром у середньому починав розвиватися не раніше ніж за 3 місяці від початку лікування.

Інше подібне дослідження, що вивчало дані системи US Medicaid за 2000–2010 рр., показало, що лікування *кортикостероїдами* було одним із найбільш значущих факторів ризику тяжкої інфекції при ювенільних артритах [33]. На відміну від попередніх десятиліть [32], сьогодні в лікуванні ревматичних захворювань у дітей суттєво змінилася тактика системного використання кортикостероїдів. Найактуальнішим є загальний принцип призначення мінімально ефективної дози та мінімально можливої тривалості курсу, тому значно зменшилася частка пацієнтів, які роками отримують підтримувальні дози кортикостероїдів, і частота реєстрації тяжких небажаних явищ глюкокортикоїдної терапії у хворих на ювенільні артрити та системні захворювання сполучної тканини.

З огляду на вищезазначене слід звернути увагу на те, що *розвиток інтеркурентної інфекції в дитини, яка отримує лікування з приводу ревматичного захворювання, потребує відтермінування продовження біологічної терапії на період, узгоджений з ревматологом. Потребує також обговорення дозу кортикостероїдних препаратів у разі, якщо дитина їх отримує.* Якщо інтеркурентна інфекція розвинулася тоді, коли планувалося зниження дози системних кортикостероїдів, його не слід проводити в цей час. Необхідно збільшити дозу системних кортикостероїдів при тяжкому інфекційному захворюванні в дитини з ревматичною патоло-

гією, що потрібно узгодити з лікуючим ревматологом [30].

Імуносупресивний ефект медикаментозної терапії у хворих на ревматичні хвороби підвищує ризик активації цих хвороб, а також хронічних інфекцій у дітей, найбільш значущим з яких залишається туберкульоз. У статтях, опублікованих у MEDLINE та SCOPUS за 2010–2019 рр., дані про інфікування туберкульозом у дітей з ревматичними захворюваннями на біологічних препаратах є мізерними навіть у регіонах із найвищим рівнем туберкульозу [20], що потребує подальших поглиблених досліджень. Саме тому в країнах із високим рівнем захворюваності на туберкульоз *моніторинг і своєчасне виявлення латентного туберкульозу в дітей з ревматичними хворобами не можна припиняти.* Щорічне проведення реакції Манту з 2 ТО (або проведення квантиферонового тесту) є обов'язковим компонентом амбулаторного спостереження дітей з ревматичною патологією незалежно від отримуваної терапії [30].

Враховуючи дані всіх вищеписаних досліджень щодо безпечності застосування протиревматичної терапії, були дещо послаблені останні *рекомендації Американського коледжу ревматологів (ACR) стосовно моніторингу дітей з ревматичними захворюваннями* [30].

Так, у пацієнтів, які отримують протиревматичну терапію метотрексатом, сульфосалазином, лефлюномідом, інгібіторами ІЛ-6 чи ІЛ-1 (тоцилізумаб, канакінумаб тощо) та тофацитинібом і перебувають у стабільному стані, можна проводити дослідження загального аналізу крові та біохімічне дослідження крові з визначенням печінкових показників 1 раз на 3 місяці, а за використання хінолінових препаратів, інгібіторів фактора некрозу пухлин (адалімумаб, голімумаб, етанерцепт тощо) — навіть 1 раз на 6–12 місяців; причому за використання тоцилізумабу та тофацитинібу до нього слід додавати дослідження ліпідного профілю, у разі застосування хінолінових препаратів обов'язковим є також огляд окуліста (якщо цього не вимагають робити частіше особливості перебігу самого ревматичного захворювання, наприклад, у пацієнтів із певними варіантами ювенільного ідіопатичного артриту, васкулітами або з інших причин). У разі виявлення цитопенічного синдрому (нейтропенія <500/мм³ або лімфопенія <500/мм³, а за призначення тофацитинібу — ще анемія з вмістом гемоглобіну <80 г/л) і/або зростання активності печінкових

ферментів у сироватці крові більше ніж у 3 рази за референтні значення лабораторії *слід тимчасово припинити лікування* метотрексатом, лефлюномідом, препаратами біологічної та таргетної терапії [30].

Останніми роками в умовах пандемії інфекції, викликані вірусом SARS-CoV-2, особливу увагу науковців та клініцистів привернула тактика ведення дітей з ревматичними хворобами в умовах швидкого зростання рівня захворюваності на COVID-19. Проаналізовані дані спеціально створених реєстрів показали, що захворюваність на COVID-19 була більшою тільки у разі ревматичної патології з підтвердженим імунодефіцитним станом (зниженням синтезу імуноглобулінів, комплементу, функції фагоцитів) [28]. Діти з ревматичними хворобами, які не мали імунної недостатності, були в ремісії на тлі отримуваного лікування базисними та біологічними препаратами, не показали більшу захворюваність, у них не наростала активність основного захворювання, вони не потребували частішої госпіталізації порівняно з іншими дітьми [20]. До 60% госпіталізованих пацієнтів мали коморбідність. Незалежним фактором ризику розвитку тяжкого COVID-19 у дітей з ревматичними хворобами, як і при інших інτερкурентних інфекціях, була висока активність запального процесу [6,8].

Саме тому вже перші опубліковані Європейським педіатричним ревматологічним товариством (PReS) рекомендації [26] наголосили на необхідності продовжувати терапію ревматичного захворювання під час спалаху інфекції, викликані вірусом SARS-CoV-2, у повному обсязі, не припиняти застосовувати ліки, у тому числі метотрексат та біологічну терапію.

Остання версія американських рекомендацій (ACR, 2021) [36] також підкреслила необхідність здійснення загальних профілактичних заходів у дітей з ревматичними хворобами, у тому числі соціальне дистанціювання, продовження планових календарних щеплень, якщо вони не протипоказані у зв'язку з терапією, продовження очного навчання. Зазначені рекомендації підкреслили можливість проведення більш рідкісної лабораторної оцінки в стабільних ревматичних пацієнтів та доцільність продовження планового звуження протиревматичної терапії.

За цими рекомендаціями, у пацієнтів із ревматичними захворюваннями, які *мали контакт із хворим на COVID-19*, доцільно продовжувати або розпочинати за необхідності лікуван-

ня НПЗП, гідроксихлорохіном, колхіцином, цитостатичними, біологічними, таргетними препаратами, глюкокортикоїдами. Доцільно тільки відкласти проведення високодозової кортикостероїдної терапії (якщо стан дитини дозволяє) [36].

У дітей з ревматичними хворобами, які мають *безсимптомний COVID-19* (виявлення позитивних результатів тесту полімеразної ланцюгової реакції / експрес-тестів за відсутності клінічних проявів COVID-19), необхідно продовжувати лікування всіма вищевказаними ліками, у тому числі циклофосамідом та ритуксимабом. Для запобігання недостатності надниркових залоз умовно не слід знижувати дозу отримуваної кортикостероїдної терапії до повної санації [36].

Дітям із ревматичними захворюваннями, які мають клінічні симптоми COVID-19, рекомендують продовжувати для контролю основного захворювання НПЗП, гідроксихлорохін та колхіцин, системні кортикостероїди та проводити їх інтраартикулярні введення. Цитостатичні, біологічні й таргетні ліки (крім інгібіторів IL-1) слід тимчасово відкласти або призупинити, відновивши через 7–14 днів після зникнення лихоманки та респіраторних симптомів. Наголошують на необхідності застосування інших препаратів, які можуть сприяти подовженню інтервалу QT на електрокардіограмі, та забезпечити відповідний моніторинг серця у всіх пацієнтів, які потребують госпіталізації з приводу COVID-19 [36].

Лікування COVID-19 у дітей з ревматичними захворюваннями відповідає загальним принципам [2]. Немає доказів доцільності додаткового призначення гідроксихлорохіну та колхіцину, однак підтверджена ефективність використання ремдесивіру в пацієнтів віком від 12 років із масою тіла >40 кг, тоцилізумабу, анакінри. Розглядають можливість застосування інгібіторів янус-кінази для лікування COVID-19, а також використання моноклональних антитіл у хворих на ревматичні захворювання, які контактували з COVID-19-пацієнтами та не мають захисних антитіл. Введення плазми та довенних імуноглобулінів не призначають усім хворим, а застосовують тільки за наявності підтвердженої гіпогаммаглобулінемії [2].

Сучасні медичні уявлення стверджують, що найкращим захистом проти інфекцій є вакцинопрофілактика. Останні десятиліття в Україні спостерігалася масштабна антивакцинальна кампанія, яка призвела до суттєвого знижен-

ня частки щеплених за календарем дітей [35]. Особливі побоювання є й у лікарів, що пов'язано з можливістю загострення основного захворювання після щеплення. Проте, за нашими попередніми дослідженнями, вакцинація була тригером ревматичного захворювання та причиною його загострення суттєво рідше (4%), ніж інфекції (37%) [31].

Наприкінці 2021 р. були оновлені загальні Європейські рекомендації EULAR/PRES щодо вакцинопрофілактики в дітей з ревматичними хворобами [19]. У цих рекомендаціях наголосили на необхідності продовження вакцинації дітей з ревматичною патологією неживими вакцинами в ремісії хвороби згідно з Національними програмами імунізації. У цілому рекомендували дотримуватися правил введення живих атенуйованих вакцин відповідно до рекомендацій щеплення дітей з пригніченням імунітету. Зберегли актуальність попередні EULAR-рекомендації [15] щодо необхідності *утримуватися від застосування живих атенуйованих вакцин* у пацієнтів із високими дозами цитостатичної та кортикостероїдної терапії: якщо добова доза кортикостероїдів становить >2 мг/кг або >20 мг/добу тривалістю понад 2 тижнів; якщо дитині з ревматичною хворобою призначений циклоспорин у дозі 2,5 мг/кг/добу, сульфасалазин у дозі >40 мг/кг/добу або >2 г/добу, азатиоприн у дозі >3 мг/кг, циклофосфамід у дозі $>2,0$ мг/кг/добу, лефлуномід у дозі $>0,5$ мг/кг/добу, 6-меркаптопурин у дозі $>1,5$ мг/кг/добу або пацієнт отримує будь-який препарат біологічної терапії.

За можливості відтермінувати початок лікування ревматичного захворювання доцільно запропонувати вакцинацію хворої дитини перед початком терапії.

Конкретизовані в оновлених рекомендаціях принципи вакцинації дітей з ревматичними хворобами [19] додали, що:

1. Вакцинацію проти сезонного грипу наполегливо рекомендують усім пацієнтам, які отримують кортикостероїди та/або базисні цитостатичні засоби (сила 4 2b 4 C 8,5; 93% узгодження).

2. Пневмококову вакцинацію (PCV10 або PCV13) рекомендують усім нещепленим пацієнтам дитячого віку з ревматичними хворобами (сила 4 2b 4 C 8,8; 73% узгодження).

3. Вакцинацію проти правця проводять відповідно до Національних рекомендацій. Пацієнтам, які отримували анти-В-клітинну терапію (ритуксимаб, бєлімуаб тощо) протягом

останніх 6 місяців за необхідності планової або екстреної вакцинації рекомендують пасивну імунізацію (сила 4 2b 4 C 9,0; 80% узгодження).

4. Вакцинацію проти вірусу папіломи людини наполегливо рекомендують нещепленим пацієнткам з ювенільним системним червоним вовчаком (сила не визначена, 2b 4 C 9,5; 93% узгодження).

5. Бустерну вакцинацію проти кору, паротиту та краснухи можна проводити всім пацієнтам, які отримують метотрексат (сила не визначена 1 1 A 9,6; 100% узгодження), та можна розглянути в пацієнтів, які отримують низькодозові кортикостероїди, інгібітори фактора некрозу пухлин, інгібітори IL-6 та IL-1 (сила не визначена 4 4 C 9,1; 93% узгодження).

6. Вакцинацію проти вітряної віспи (VZV) наполегливо рекомендують пацієнтам із ревматичними хворобами, які отримують метотрексат, після контакту з хворим на вітряну віспу, якщо раніше ці діти не отримували щеплення та не хворіли на вітряну віспу (сила не визначена, 2b 4 C 9,1; 93% узгодження).

У пацієнтів із ревматичними хворобами, які раніше не хворіли на вітряну віспу та отримують терапію низькими дозами кортикостероїдів, інгібіторів фактора некрозу пухлин, інгібіторів IL-6 чи IL-1, можна розглянути вакцинацію проти вітряної віспи (сила не визначена, 4 4 D 9,14; 100% узгодження).

7. Слід уникати вакцинації проти жовтої лихоманки в пацієнтів з імунодепресією (сила та рівень доказовості не визначені, D 9; 93% узгодження).

Отже, діти з ревматичними хворобами мають продовжувати вакцинопрофілактику, при складанні її плану доцільно узгодити тактику і термін її проведення з ревматологом.

Українським складним питанням є питання вакцинації дітей з ревматичними хворобами проти інфекції, викликані SARS-CoV-2.

Узгоджені рекомендації Європейської протиревматичної ліги та Американського коледжу ревматологів EULAR/ACR (v.3, 15.12.2021) щодо вакцинації пацієнтів із ревматичними хворобами проти COVID-19, які стосувалися і дітей віком від 5 років [11], наголосили про необхідність прийняття узгоджених із пацієнтами та їхніми батьками рішень щодо вакцинації хворої на ревматичну патологію дитини проти COVID-19. Зазначили необхідність надавати перевагу вакцинації у хворих на ревматичні хвороби порівняно із загальною популяцією, вважати протипоказаннями до щеплення про-

ти COVID-19 тільки відомі попередні алергічні реакції на компоненти вакцини. При цьому передбачається, що очікувана відповідь на вакцинацію проти COVID-19 у дітей з ревматичними хворобами може бути меншою за інтенсивністю та тривалістю порівняно із загальною популяцією та існує теоретичний ризик загострення основного захворювання після вакцинації. Крім того, пацієнти повинні отримувати щеплення відповідно до вікових обмежень і/або схвалення FDA, EMA та Національними рекомендаціями. Для ще не вакцинованих пацієнтів із ревматичними хворобами можна вводити будь-яку з мРНК-вакцин. У разі застосування багатодозової вакцини пацієнти повинні отримати другу дозу тієї ж вакцини, навіть якщо відмічалися несерйозні небажані явища на попереднє введення. Для пацієнтів, які раніше завершили серію мРНК-вакцинації з двох доз, третю дозу рекомендують принаймні за 28 днів після завершення серії. Перевагу надають дозі мРНК-вакцини будь-якого типу («Pfizer» або «Moderna») [15].

У зазначених рекомендаціях підкреслили *необхідність переривання цитостатичних засобів базисної терапії на 1–2 тижні*, якщо дозволяє активність захворювання, після введення кожної дози вакцини [11].

Пацієнтам із високою активністю ревматичного захворювання та високим ризиком несприятливого перебігу COVID-19 пропонують замість щеплення отримувати терапію моно-

клональними антитілами (REGEN-COV) для профілактики COVID-19. Також рекомендують обов'язково вакцинувати членів сім'ї хворої дитини.

Отже, пацієнти з ревматичними хворобами можуть бути щеплені проти COVID-19 за умови згоди батьків, пацієнтів, наявності стійкої ремісії захворювання; терміни проведення вакцинації мають бути узгоджені з ревматологом.

Узагальнюючи вищезазначене, слід зробити висновок, що моніторинг безпечності та звітування про побічні ефекти препаратів, у тому числі тяжкі інфекції та летальні випадки, є одним з основних пріоритетів національних і міжнародних реєстрів пацієнтів із ревматичними хворобами та обов'язковим компонентом аналізу в багатоцентричних міжнародних спільних дослідницьких педіатричних консорціумах.

Залишається актуальним ретельний моніторинг дітей з ревматичними хворобами під час пандемії інфекції, викликані вірусом SARS-CoV-2. Проте лікування пацієнтів не слід припиняти на тривалий період навіть під час захворювання, оскільки ризик загострень або ускладнень ревматичної хвороби є значно вищим. Вакцинопрофілактика є одним із важливих шляхів зниження ризиків небажаних подій для дітей з ревматичними хворобами під час пандемій, особливо в умовах активної міграції населення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abinun M. (2018, Feb). Risks of serious infections in children treated with biologic response-modifying drugs. *Rheumatology*. 57 (2): 211–212. doi: 10.1093/rheumatology/kex228.
2. Alunno A, Najm A, Machado PM et al. (2022). 2021 update of the EULAR points to consider on the use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2022. 81: 34–40. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221366. URL: <https://www.nice.org.uk/terms-andconditions#notice-of-rights>.
3. Anders H-J, Vielhauer V. (2011, Jun 29). Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 13 (3): 222. doi: 10.1186/ar3256. PMID: PMC3218868. PMID: 21722341.
4. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T et al. (2019, June). American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care & Research*. 71 (6): 703–716. doi: 10.1002/acr.23871.
5. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA et al. (2014, Aug). A Review of Methotrexate-associated Hepatotoxicity. *Journal of Digestive Diseases*. 15: 10. doi: 10.1111/1751-2980.12184.
6. Calvo C, Udaondo C. (2021, Feb). Covid-19 in Children with Rheumatic Diseases in the Spanish National Cohort EPI-CO-AEP and Rheumatic Diseases EPI-CO-AEP Working Group. *The Journal of Rheumatology*. 48 (7): 1190–1192. doi: 10.3899/jrheum.201548.
7. Chung ShA, Langford CA, Maz M et al. (2021, Aug). American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care & Research*. 73 (8): 1088–1105. doi: 10.1002/acr.24634.
8. Clemente D, Udaondo C, de Inocencio J et al. (2021). Clinical characteristics and COVID-19 outcomes in a regional cohort of pediatric patients with rheumatic diseases. *Pediatric Rheumatology* 19: 162. doi: 10.1186/s12969-021-00648-5.
9. Constantin T, Foeldvari I, Anton J et al. (2018, Aug). Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 77 (8): 1107–1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213131.
10. Conway R et al. (2017, Sep). Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol*. 9 (26): 1092–1100. doi: 10.4254/wjh.v9.i26.1092.
11. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR et al. (2021, Aug). American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*: 3. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41928>.
12. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E et al. (2017). Consensus-based recommendations for the management of

- juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 76: 329–340. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209247.
13. Foeldvari I, Culpo R, Sperotto F et al. (2019, Aug). Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 78 (8): 1019–1024. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697. PMID: PMC6691928. PMID: 30826775.
 14. Hausmann J, Kennedy K, Surangiwal S et al. (2022, Feb 14). Early impacts of the COVID-19 pandemic on children with pediatric rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol.* doi: 10.5152/eujrheum.2022.21133.
 15. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M et al. (2011, Oct). EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 70 (10): 1704–1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193.
 16. Hsu Ch-Y, Ko Ch-H, Wang J-L et al. (2019). Comparing the burdens of opportunistic infections among patients with systemic rheumatic diseases: a nationally representative cohort study. *Arthritis Research & Therapy.* 21: 211. doi: 10.1186/s13075-019-1997-5.
 17. Hyrich KL, Machado PM. (2021, Feb). Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol.* 17 (2): 71–72. doi: 10.1038/s41584-020-00562-2.
 18. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. (2018, Dec 21). Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 8 (1): 15. doi: 10.3390/jcm8010015.
 19. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE et al. (2022). EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis.* 1–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222574.
 20. Kavadichanda Ch, Adarsh MB, Ajmani S. (2021, Dec). Tuberculosis in Children with Rheumatic Diseases Treated with Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs. *Mediterr J Rheumatol.* 32 (4): 290–315. doi: 10.31138/mjr.32.4.290. PMID: PMC8802205. PMID: 35128322.
 21. Kearsley-Fleet L, Chang ML, Lawson-Tovey S et al. (2022, Mar 25). Outcomes of SARS-CoV-2 infection among children and young people with pre-existing rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222241.
 22. Kevat S et al. (1988, May-Jun). Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 3 (3): 197–208. doi: 10.1007/BF03259882.
 23. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J et al. (2016). Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 76: 8.
 24. Laharie D, Seneschal J, Schaefferbeke Th. (2010, Aug). Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. 53 (6): 1035–1040. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.043. Epub 2010, Aug 12.
 25. Lalevee S, Lebrun-Vignes B, Simon C et al. (2019, Sep). Cytopenia induced by low-dose methotrexate: An analysis of 433 cases from the French pharmacovigilance database the French Network of Regional Centres of Pharmacovigilance database. *Eur J Intern Med.* 67: 97–101.
 26. Landewé RBM, Machado PM, Landewé FK. (2020). EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 79: 851–858. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217877.
 27. News release. (2022). Researchers find lower risk of severe COVID-19 infection in most children with juvenile idiopathic arthritis. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA). Updated March 31, 2022. Accessed April 12, 2022. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/researchers-find-lower-risk-of-severe-covid-19-infection-in-most-children-with-juvenile-idiopathic-arthritis-301514192.html>.
 28. Nicastro E, Verdoni L, Bettini LR et al. (2021). COVID-19 in Immunosuppressed Children. *RMD.* 7: e001687. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001687.
 29. Nokhatha ShAA, Harrington R, Conway R. (2020, Jul 21). Editor's pick: methotrexate and the lung in rheumatoid arthritis. URL: <https://www.emjreviews.com/rheumatology/article/editors-pick-methotrexate-and-the-lung-in-rheumatoid-arthritis/>.
 30. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ et al. (2022). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Non-pharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis & Rheumatology.* 74 (4): 570–585. doi: 10.1002/art.42036.
 31. Oshlianska OA. (2012). Peredumovy ta imunopatolohichni mekhanizmy rozvytku revmatychnykh khvorob u ditei z dysplaziami spoluchnoi tkanyny. Avtoref. dys. ... d.med.n. Kyiv: 31. [Ошлянська ОА. (2012). Передумови та імунопатологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей з дисплазіями сполучної тканини. Автореф. дис. ... д.мед.н. Київ: 31].
 32. Ross P. (2015). Corticosteroids in the Treatment of Childhood Rheumatic Diseases: A Historical Review. *Systemic Corticosteroids for Inflammatory Disorders in Pediatrics:* 11–18. doi: 10.1007/978-3-319-16056-6_2. URL: <https://www.researchgate.net/publication/300570634>.
 33. Thiele F, Klein A, Windschall D et al. (2021, Feb 16). Comparative risk of infections among real-world users of biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatol Int.* 41 (4): 751–762. doi: 10.1007/s00296-020-04774-3. PMID: PMC7952348. PMID: 33590331.
 34. Vanni KMM, Lyu H, Solomon DH et al. (2020, Apr). Cytopenias among patients with rheumatic diseases using methotrexate: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 59 (4): 709–717. doi: 10.1093/rheumatology/kez343.
 35. VOOZ. (2022). Бюлетень охоплення імунізацією. [BOO3. (2022). Бюлетень охоплення імунізацією]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
 36. Wahezi DM, Lo MS, Rubinstein TB et al. (2021, June). American College of Rheumatology COVID-19 Clinical Guidance for Pediatric Patients with Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic. 2. doi: 10.1002/art.41772.

Відомості про авторів:

Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., проф., професор каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика, керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», гол.н.с. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>.

Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. <https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>.

Квашніна Людмила Вікторівна — д.мед.н., проф., зав. відділенням медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0001-7826-4880>.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.