

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Дворяковская<sup>1, 2</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, М.А. Солошенко<sup>1</sup>,  
 А.В. Мамутова<sup>1</sup>, Н.А. Маянский<sup>1</sup>, Н.Е. Ткаченко<sup>1</sup>, И.В. Зубкова<sup>1</sup>, Т.А. Калюжная<sup>1</sup>,  
 Ф.Ч. Шахтактинская<sup>1</sup>, А.Г. Гайворонская<sup>1</sup>, М.И. Броева<sup>1</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования

## Контактная информация:

Солошенко Маргарита Александровна, врач отделения ревматологии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва Ломоносовский пр-т, д. 2, тел.: +7 (499) 134-14-94, e-mail: margosoloshenko@mail.ru

Статья поступила: 20.11.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

Пациенты с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) имеют повышенный риск развития инфекций. Приблизительно половина всех серьезных инфекций у детей с ЮИА связана с поражением дыхательных путей. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ) у детей с ЮИА. **Методы.** В ходе проспективного когортного исследования было сформировано 5 групп: дети с ЮИА в фазе ремиссии на терапии метотрексатом (группа 1) или этанерцептом (группа 2), с ЮИА в активной фазе до назначения метотрексата (группа 3) или этанерцепта (группа 4), контрольная группа (условно здоровые дети). 13-валентную ПКВ вводили однократно по 0,5 мл подкожно на фоне терапии у больных в фазе ремиссии либо за 3 нед до назначения метотрексата или этанерцепта у пациентов в фазе активного заболевания. Основной исход исследования — доля пациентов с защитным ( $\geq 40$  мг/л) уровнем специфических антипневмококковых антител (анти-SPP) IgG к *Streptococcus pneumoniae* через 4 нед после вакцинации. Дополнительно оценивали частоту инфекционных событий до и после вакцинации, а также изменение содержания высокочувствительного С-реактивного белка, белка S100, течение поствакцинального периода. **Результаты.** В исследование были включены 125 детей. Через 4 нед после вакцинации защитный уровень анти-SPP IgG был установлен у 21 (84%) пациента в 1-й, 23 (92%) — во 2-й, 22 (88%) — в 3-й, 24 (96%) — в 4-й и 5-й группах ( $p = 1,0$ ). Увеличения концентрации белка S100 и высокочувствительного С-реактивного белка после вакцинации не отмечено. Эпизодов обострения ЮИА не зафиксировано ни у одного больного. После иммунизации общее число инфекционных событий сократилось во всех наблюдаемых группах ( $p \leq 0,001$ ). Серьезные нежелательные явления в ходе исследования не зарегистрированы. **Заключение.** Вакцинация 13-валентной ПКВ детей с ЮИА высокоэффективна и не сопровождается развитием серьезных нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, вакцинация, 13-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина, метотрексат, этанерцепт.

**(Для цитирования:** Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Солошенко М. А., Мамутова А. В., Маянский Н. А., Ткаченко Н. Е., Зубкова И. В., Калюжная Т. А., Шахтактинская Ф. Ч., Гайворонская А. Г., Броева М. И., Федосеенко М. В. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (6): 493–501. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1822)

## ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое иммуноагрессивное воспалительное заболевание, которое при отсутствии лечения приводит к необратимому повреждению суставов [1]. Пациенты с ЮИА имеют повышенный риск развития инфекций [2–5], обусловленный иммунологической дисфункцией, воздействием мощных иммунодепрессантов и активностью болезни [6–8]. Результаты исследований демонстрируют, что противоревматические препараты, применяемые для лечения ЮИА, увеличивают

риск развития инфекционных заболеваний [8, 9]. При использовании метотрексата и других иммунодепрессантов повышается риск развития не только гепатотоксичности, нейтро- и/или лимфопении, но и пневмоний, особенно часто — в течение первого года лечения [10]. Ингибиторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$  повышают риск развития бактериальных, грибковых и оппортунистических инфекций [10]. Приблизительно половина всех инфекционных нежелательных явлений у пациентов с ЮИА связана с поражением дыхательных путей [11, 12].

*Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) является наиболее частым этиологическим фактором пневмоний в детском возрасте, именно с ним связывают до 50% случаев этого заболевания [13, 14]. Кроме того, имеются данные о том, что более высокая смертность среди пациентов, получающих ингибиторы TNF  $\alpha$ , является следствием пневмококковых инфекций [2].

Пневмококковая инфекция — это заболевание, предотвращаемое вакцинацией. Полисахаридные капсульные серотипы *S. pneumoniae* являются факторами вирулентности, ответственными за инвазивные инфекции [15]. Эта бактерия имеет более 90 серотипов. У людей около 25–30 серотипов отвечают за 90% инвазивных инфекционных случаев [15]. Эффективность пневмококковых вакцин зависит от охвата наиболее распространенных серотипов, а также от их иммуногенности [15, 16]. Распространенность серотипов варьирует в зависимости от возраста, хронических заболеваний, географического региона, введения пневмококковых вакцин и использования антибиотиков [16]. Учитывая проблемы, связанные с инфекцией, развивающейся на фоне терапии иммунодепрессантами, руководства по лечению ревматических болезней рекомендуют рутинное использование пневмококковых вакцин у пациентов с ослабленным иммунитетом [17]. Однако вакцинация детей (например, против пневмококка), страдающих ЮИА, проводится относительно редко по сравнению с общей популяцией [18–20]. Частично это объясняется неопределенностью профиля безопасности и эффективности вакцин у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты [21, 22].

Предварительные результаты нашего исследования были опубликованы ранее [23].

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) у детей с ЮИА без системных проявлений.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте до 18 лет с ЮИА без системных проявлений;
- фаза ремиссии или обострения ЮИА;
- терапия ЮИА с применением метотрексата или этанерцепта;
- наличие в анамнезе не менее 2 случаев острых инфекций за 6 мес до вакцинации.

Диагноз ЮИА без системных проявлений устанавливали в соответствии с критериями EULAR (2011) [24], ремиссию ЮИА — в соответствии с критериями С. Wallace [20].

Критерии невключения:

- непереносимость компонентов вакцины в анамнезе;
- симптоматика выраженной печеночной и/или почечной недостаточности;
- пневмококковая вакцинация в предыдущие 3 года;
- наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей.

Ekaterina I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, Tatiana M. Dvoryakovskaya<sup>1, 2</sup>, Rina V. Denisova<sup>1</sup>, Ksenia B. Isaeva<sup>1</sup>, Margarita A. Soloshenko<sup>1</sup>, Anna V. Mamutova<sup>1</sup>, Nikolay A. Mayansky<sup>1</sup>, Natalia E. Tkachenko<sup>1</sup>, Irina V. Zubkova<sup>1</sup>, Tatiana A. Kaluzhnaya<sup>1</sup>, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya<sup>1</sup>, Anna G. Gayvoronskaya<sup>1</sup>, Marika I. Broeva<sup>1</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Immunization With a Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: a Prospective Study

**Background.** Patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) have an increased risk of being infected. Approximately half of all serious infections in children with JIA are associated with airway involvement. **Objective.** Our aim was to study the efficacy and safety of the pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (PCV) in children with JIA. **Methods.** In a prospective cohort study, 5 groups were formed: children with JIA in the remission phase on methotrexate therapy (group 1) or etanercept (group 2), with JIA in the active phase prior to the appointment of methotrexate (group 3) or etanercept (group 4), control group (conditionally healthy children). 0.5 ml of the 13-valent PCV was administered once subcutaneously during therapy in patients in the remission phase or 3 weeks before the appointment of methotrexate or etanercept in patients in the active phase. The main study outcome was the proportion of patients with a protective ( $\geq 40$  mg/L) level of specific anti-pneumococcal antibodies (anti-SPP) IgG to *Streptococcus pneumoniae* 4 weeks after vaccination. In addition, we assessed the incidence of infectious events before and after vaccination as well as changes in the content of a high-sensitivity C-reactive protein, S100 protein, and post-vaccination period. **Results.** The study included 125 children. Four weeks after vaccination, the protective level of anti-SPP IgG was established in 21 (84%) patients in the 1st, 23 (92%) in the 2nd, 22 (88%) in the 3rd, 24 (96%) in the 4th and 5th groups ( $p=1.0$ ). Increase in the concentration of S100 protein and high-sensitivity C-reactive protein after vaccination was not noted. JIA exacerbation episodes were not recorded in any patient. After immunization, the total number of infectious events decreased in all observed groups ( $p \leq 0.001$ ). Serious adverse events were not registered during the study. **Conclusion.** Vaccination with the 13-valent PCV in children with JIA is highly effective and is not accompanied by the development of serious adverse events.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, vaccination, pneumococcal 13-valent polysaccharide vaccine, methotrexate, etanercept.

(For citation: Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatiana M., Denisova Rina V., Isaeva Ksenia B., Soloshenko Margarita A., Mamutova Anna V., Mayansky Nikolay A., Tkachenko Natalia E., Zubkova Irina V., Kaluzhnaya Tatiana A., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Gayvoronskaya Anna G., Broeva Marika I., Fedoseenko Marina V. Immunization With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: a Prospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (6): 493–501. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1822)

В контрольную группу включили условно здоровых детей, которым проводилась профилактическая вакцинация.

Таким образом, были сформированы 5 групп: дети с ЮИА в стадии ремиссии, получающие метотрексат или этанерцепт (группа 1 и группа 2); пациенты с ЮИА в активной стадии до назначения метотрексата (группа 3) или этанерцепта (группа 4), группа условно здоровых детей (контрольная группа).

#### **Условия проведения**

Исследование проводилось в период с апреля 2015 по май 2017 г. на базе специализированного ревматологического отделения Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (далее — НМИЦ здоровья детей, Москва).

#### **Вакцинация**

Вакцинация 13-валентной ПКВ (Pfizer, США) проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне терапии основного заболевания метотрексатом или этанерцептом (у больных в стадии ремиссии), либо за 3 нед до назначения метотрексата/этанерцепта (у пациентов в стадии активного заболевания) [20].

#### **Исходы исследования**

##### **Основной исход исследования**

Эффективность вакцинации оценивали по динамике содержания сывороточных анти-SPP IgG к капсульному полисахариду пневмококка и доле больных с уровнем анти-SPP IgG  $\geq 40$  мг/л (условно защитный уровень для здоровых [24]) через 4 нед после вакцинации.

##### **Дополнительные исходы исследования**

Влияние вакцинации на активность ЮИА оценивали по динамике лабораторных и клинических показателей через 4 нед после вакцинации в сравнении с исходными значениями; принимали во внимание любые изменения от исходного уровня. Анализировали:

- концентрацию белка S100 в сыворотке крови;
- концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови;
- число суставов с активным артритом. Также оценивали:
- динамику суммарной частоты случаев инфекций ЛОР-органов (отиты, риниты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и нижних дыхательных путей;
- число нежелательных явлений.

#### **Методы регистрации исходов**

##### **Лабораторные исследования**

Лабораторные исследования выполнены в клинико-диагностической лаборатории НМИЦ здоровья детей. Образцы крови собирали до и через 4 нед после вакцинации в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Сыворотку крови хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Концентрацию анти-SPP IgG к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора VaccZyme TM Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (Binding Site Group Ltd, Великобритания). Нижний порог чувствительности теста равен 0,62 мг/л.

Уровень белка S100 определяли методом иммуноферментного анализа с применением набора Buhlmann MRP8/14 ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария). Диапазон анализа концентрации составляет 0,2–24 мкг/мл. Концентрацию белка в образцах ниже порога чувствительности теста при анализе данных обозначали

как 0,1 мкг/мл, концентрацию выше порога чувствительности вычисляли по формуле, составляя пропорцию с оптической плотностью. За нормальные принимали значения от 1,7 до 6,6 мг/мл [25].

Концентрацию высокочувствительного СРБ определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора High Sensitivity C-Reactive Protein Enzyme Immunoassay Test Kit (Biomerica Inc., США). Нормальными считали значения показателя от 0 до 5 мг/л. Для образцов с концентрацией СРБ ниже порога чувствительности теста (0,2 мг/л) указывали значение 0,1 мг/л.

#### **Клинические показатели**

Активный артрит устанавливали при наличии припухших суставов и/или суставов с болью при пальпации и движении, суставов с нарушением функции, при длительной утренней скованности. Подсчитывали число суставов с активным артритом.

Анализировали частоту случаев инфекций ЛОР-органов (отиты, риниты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и нижних дыхательных путей (пневмонии, бронхиты) в течение 6 мес до (ретроспективная фаза) и 6 мес после (проспективная фаза) вакцинации. Информацию получали путем опроса родителей, изучения медицинской документации.

Оценка нежелательных явлений проводилась врачом в течение 3 нед после вакцинации.

#### **Этическая экспертиза**

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 1 от 23.01.2015 г.). Перед началом исследования родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше подтверждали участие письменным информированным согласием.

#### **Статистический анализ**

Расчет размера выборки предварительно не проводился. Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета программы STATISTICA v. 7.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Для 3 и более независимых выборок применяли непараметрический критерий Friedman ANOVA (анализ количественных показателей). Для попарного сравнения независимых выборок использовали тест Манна–Уитни. Для сравнения двух связанных выборок (значения до-после) применяли тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

##### **Участники исследования**

В исследование были включены 125 пациентов, из них 100 (58% — девочки) с ЮИА без системных проявлений: 50 детей с активной стадией заболевания, 50 — в стадии ремиссии. Пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа — дети с ЮИА, находящиеся в ремиссии заболевания, получавшие метотрексат; 2-я группа — больные с ЮИА, находящиеся в ремиссии заболевания, получавшие этанерцепт; 3-ю и 4-ю группы составили пациенты с ЮИА, находившиеся в обострении заболевания, которым после вакцинации была инициирована терапия метотрексатом (3-я группа) или этанерцептом (4-я группа); 25 условно здоровых детей вошли в контрольную группу.

Возраст пациентов на момент включения в исследование варьировал от 1,5 до 15 лет, длительность

болезни — от 6 до 36 мес. По демографическим характеристикам (пол, возраст) группы были сопоставимы (табл. 1). У всех пациентов, включенных в исследование, был диагностирован ЮИА без системных проявлений: олигоартрит — у 52 и 36%, полиартрит — у 48 и 64% пациентов 1-й и 2-й группы соответственно; активный олигоартрит — у 28 и 24%, активный полиартрит — у 72 и 76% пациентов 3-й и 4-й группы соответственно. 1/3 детей — 31/100 (31%) — заболели в раннем (от 1 до 5 лет) возрасте, 1/2 — 48/100 (48%) — в возрасте от 5 до 10, 21/100 (21%) — в возрасте от 10 до 16 лет. Длительность болезни у пациентов групп 1 и 2 была значимо больше, чем у детей 3-й и 4-й групп (см. табл. 1).

В группе больных ЮИА в стадии ремиссии 25 детей получали метотрексат, 25 — этанерцепт. Медиана длительности терапии метотрексатом составила 11 (8; 14), этанерцептом — 12 (8; 15) мес. Медиана длительности ремиссии в 1-й группе была равна 12 (10; 17), во 2-й — 15 (12; 18) мес.

У пациентов, находившихся в ремиссии заболевания (1-я и 2-я группы), активности суставного синдрома не зарегистрировано, функция суставов и лабораторные показатели соответствовали нормальным значениям (табл. 2). В 3-ю и 4-ю группы были включены пациенты, ранее не получавшие иммунодепрессанты и/или генно-инженерные биологические препараты и находившиеся в стадии обострения заболевания. У пациентов

**Таблица 1.** Демографическая характеристика детей с ЮИА, включенных в исследование

**Table 1.** Demographic profile of children with JIA included in the study

Показатель Me (25; 75) (min; max)	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение до МТ n = 25	4-я группа Обострение до ЭТА n = 25	Контрольная группа (условно здоровые дети) n = 25	p
Мальчики, абс. (%)	14 (56)	13 (52)	10 (40)	9 (36)	11 (44)	0,513
Возраст, лет	6 (4; 7) (3; 12)	6 (5; 10) (2; 15)	6 (4; 9) (1; 14)	6 (4; 8) (2; 11)	8 (4; 10)	0,628
Возраст дебюта болезни, лет	4 (3; 6) (1; 10)	5 (3; 8) (1; 14)	6 (4; 9) (1; 14)	6 (4; 8) (2; 11)	-	0,457
Длительность болезни, мес	14 (10; 17) (6; 36)	15 (12; 18) (8; 25)	3 (2; 4) (2; 7)	4 (3; 5) (2; 6)	-	0,001
Длительность терапии, мес	11 (8; 14) (6; 30)	12 (8; 15) (6; 23)	-	-	-	0,734

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept.

**Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование, до проведения иммунизации 13-валентной пневмококковой вакциной

**Table 2.** Clinical profile of patients with JIA without systemic manifestations included in the study before immunization with a pneumococcal 13-valent vaccine

Показатель Me (25; 75) (min; max)	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение до МТ n = 25	4-я группа Обострение до ЭТА n = 25	p
Олигоарткулярный ЮИА, абс. (%)	12 (48)	16 (64)	18 (72)	19 (76)	0,043
Полиарткулярный ЮИА, абс. (%)	13 (52)	9 (36)	7 (28)	6 (24)	
Число болезненных суставов	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	3 (1; 4) (1; 7)	0,751
Число припухших суставов	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	3 (1; 4) (1; 7)	0,751
Число суставов с активным артритом	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	3 (1; 4) (1; 7)	0,751
Число суставов с нарушением функции	0 (0; 3) (0; 3)	0 (0; 2) (0; 2)	3 (2; 5) (1; 7)	3 (2; 4) (1; 7)	0,418
Длительность утренней скованности, мин	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	15 (10; 30) (10; 60)	20 (15; 30) (10; 90)	0,500
СОЭ, мм/ч (норма до 15)	4 (3; 6) (2; 15)	7 (4; 10) (2; 14)	16 (14; 21) (10; 32)	21 (17; 27) (10; 36)	0,001
СРБ высокочувствительный, мг/л (норма до 5)	1 (1; 2) (0,1; 3)	0,13 (0,1; 1,0)	3 (1; 6)	3 (1,0; 6,0)	0,001

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein.

этих групп отмечались утренняя скованность, активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности; повышение показателей СОЭ и высокочувствительного СРБ (см. табл. 2).

### Основные результаты исследования

До проведения вакцинации ПКВ13 сывороточный уровень анти-SPP IgG у детей всех групп значимо не отличался (табл. 3). Через 4 нед после иммунизации концентрация анти-SPP IgG в сыворотке крови значимо повысилась у всех детей, включенных в исследование. Защитный уровень анти-SPP IgG ( $\geq 40$  мг/л) через 4 нед после вакцинации был зафиксирован у 21 (84%) и 23 (92%) пациентов в стадии ремиссии, получавших метотрексат или этанерцепт соответственно (1-я и 2-я группы), и у 22 (88%) и 24 (96%) больных в стадии обострения (3-я и 4-я группы), а также у 24 (96%) детей контрольной группы.

Уровень вакцинального ответа у пациентов с ЮИА, получавших и не получавших противоревматические препараты, и у детей контрольной группы значимо не раз-

личался (см. табл. 3). Наименьший титр анти-SPP IgG был зафиксирован у пациентов 1-й группы, которые длительно получали метотрексат, однако значимой эта разница была только при сравнении с показателями больных 4-й группы (см. табл. 3).

### Дополнительные результаты исследования Лабораторные показатели активности заболевания (табл. 4)

Анализ влияния иммунизации ПКВ13 на предикторы обострения/повышения активности ЮИА показал, что сывороточный уровень высокочувствительного СРБ до иммунизации у пациентов 1-й и 2-й групп соответствовал нормальным значениям, а у 32 и 28% пациентов 3-й и 4-й групп был повышен. Через 4 нед после вакцинации у пациентов 1-й и 2-й групп анализируемый показатель значимо не изменился, в 3-й и 4-й группах наблюдалось его снижение до нормальных значений (см. табл. 4).

Содержание белка S100 до вакцинации было нормальным во всех группах, однако у пациентов 3-й и

**Таблица 3.** Уровень сывороточных анти-SPP IgG в сыворотке крови у детей с ЮИА без системных проявлений до и через 4 нед после иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной

**Table 3.** The level of serum anti-SPP IgG in the blood serum of children with JIA before and 4 weeks after immunization with the pneumococcal 13-valent conjugate vaccine

Показатель Me (25; 75)	Уровень сывороточных анти-SPP IgG, мг/л				
	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение, МТ n = 25	4-я группа Обострение, ЭТА n = 25	Контрольная группа (условно здоровые дети) n = 25
Исходно	22,0 (14,1; 35,3)	20,1 (16,5; 33,6)	15,9 (12,8; 45,5)	14,3 (7,0; 19,7)	19,9 (13,5; 27,6)
Через 4 нед	59,1 <sup>#</sup> (45,5; 84,4)	86,2 (48,6; 152,0)	70,4 (53,3; 148,0)	84,1 (65,0; 170,0)	71,5 (53,2; 185,0)
Результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы), p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание. <sup>#</sup> — различие между 1-й и 4-й группами,  $p = 0,022$ . ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт.

Note. <sup>#</sup> — difference between the 1st and 4th group,  $p = 0.022$ . ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept.

**Таблица 4.** Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови у детей с ЮИА без системных проявлений до и через 4 нед после иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной

**Table 4.** High-sensitivity C-reactive protein concentration in the blood serum of children with JIA before and 4 weeks after immunization with the pneumococcal 13-valent conjugate vaccine

Показатель Me (25; 75), мг/л	Содержание высокочувствительного СРБ				
	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение, МТ n = 25	4-я группа Обострение, ЭТА n = 25	Контрольная группа (условно здоровые дети) n = 25
Исходно	1 (1; 2)	0,13 (0,1; 1,0)	3 (1; 6) <sup>#Δ</sup>	3 (1,0; 6,0) <sup>&amp;∞</sup>	2 (1,0; 2,0)
Через 4 нед	1 (0,11; 2,0)	0,1 (0,1; 1,0)	1 (0,1; 2,0)*	1 (0,1; 2,0)*	0,1 (0,1; 1,0)
Результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы), p*	0,451	0,543	0,001	0,001	0,352

Примечание. \* — результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы),  $p = 0,001$ . <sup>#</sup> — результаты сравнения 1-й и 3-й групп,  $p = 0,008$ . <sup>Δ</sup> — результаты сравнения 2-й и 3-й групп,  $p = 0,001$ . <sup>&</sup> — результаты сравнения 1-й и 4-й групп,  $p = 0,002$ .

<sup>∞</sup> — результаты сравнения 2-й и 4-й групп,  $p = 0,001$ . ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт.

Note. \* — the intra-group comparison results (before-after values for each group),  $p = 0.001$ . <sup>#</sup> — comparison results of the 1st and 3rd groups,  $p = 0.008$ . <sup>Δ</sup> — comparison results of the 2nd and 3rd groups,  $p = 0.001$ . <sup>&</sup> — comparison results of the 1st and 4th groups,  $p = 0.002$ .

<sup>∞</sup> — comparison results of the 2nd and 4th groups,  $p = 0.001$ . ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept.

4-й групп оно было значимо выше в пределах референсных значений (табл. 5).

**Клинические показатели активности заболевания**

Обострения/повышения активности ЮИА не зарегистрировано ни в одном случае. О чем свидетельствует отсутствие отрицательной динамики со стороны клинических показателей активности (суставы с активным артритом,

длительность утренней скованности) во всех группах пациентов с ЮИА (табл. 6).

**Клиническое течение поствакцинального периода**

В нашем исследовании поствакцинальный период протекал бессимптомно у 80 и 72% детей 1-й и 2-й групп и у 76 и 80% детей 3-й и 4-й групп, соответственно (рис.). Наиболее часто в поствакцинальном периоде

**Таблица 5.** Концентрация белка S100 у детей с ЮИА без системных проявлений до и после иммунизации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной

**Table 5.** S100 protein concentration in children with JIA before and after immunization with the pneumococcal 13-valent conjugate vaccine

Показатель Ме (25; 75), мг/л	Содержание белка S100				
	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение, МТ n = 25	4-я группа Обострение, ЭТА n = 25	Контрольная группа (условно здоровые дети) n = 25
Исходно	0,85 (0,41; 2,78)	1,19 (0,39; 3,51)	5,73 <sup>#Δ</sup> (3,21; 8,96)	5,69 <sup>&amp;∞</sup> (4,72; 8,90)	0,63 (0,52; 0,96)
Через 4 нед	0,59 (0,42; 1,13)	0,78 (0,44; 1,86)	1,30* (0,40; 3,49)	0,62* (0,40; 2,81)	0,42 (0,31; 0,60)
Результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы), p	0,146	0,067	0,001	0,001	0,054

Примечание. # — результаты сравнения 1-й и 3-й групп, p = 0,001. Δ — результаты сравнения 2-й и 3-й групп, p = 0,023. & — результаты сравнения 1-й и 4-й групп, p = 0,001. ∞ — результаты сравнения 2-й и 4-й групп, p = 0,031. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт.

Note. # — comparison results of the 1st and 3rd groups, p = 0.001. Δ — comparison results of the 2nd and 3rd groups, p = 0.023.

& — comparison results of the 1st and 4th groups, p = 0.001. ∞ — comparison results of the 2nd and 4th groups, p = 0.031. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept.

**Таблица 6.** Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование, до и после проведения иммунизации 13-валентной пневмококковой вакциной

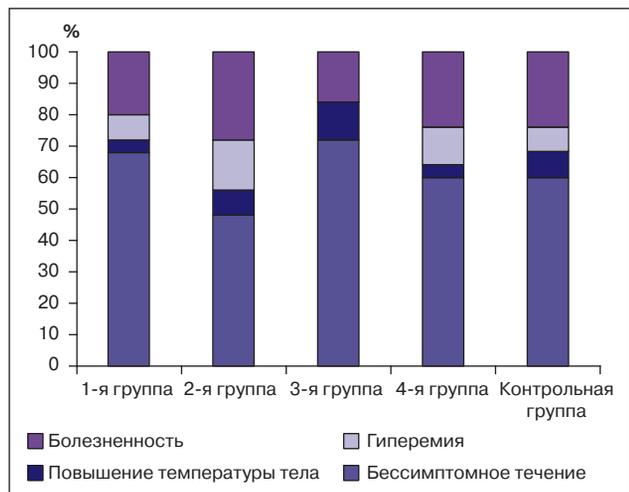
**Table 6.** Clinical profile of patients with JIA without systemic manifestations included in the study before and after immunization with a pneumococcal 13-valent vaccine

Показатель Ме (25; 75) (min; max)	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25		2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25		3-я группа Обострение до МТ n = 25		4-я группа Обострение до ЭТА n = 25	
	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации
Число болезненных суставов	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	1 (1; 2) (1; 3)	3 (1; 4) (1; 7)	1 (0; 2) (1; 4)
Число припухших суставов	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	1 (1; 2) (1; 3)	3 (1; 4) (1; 7)	1 (0; 2) (1; 4)
Число суставов с активным артритом	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	1 (1; 2) (1; 3)	3 (1; 4) (1; 7)	1 (0; 2) (1; 4)
Число суставов с нарушением функции	0 (0; 3) (0; 3)	0 (0; 3) (0; 3)	0 (0; 2) (0; 2)	0 (0; 2) (0; 2)	3 (2; 5) (1; 7)	1 (1; 2) (1; 3)	3 (2; 4) (1; 7)	1 (0; 2) (1; 4)
Длительность утренней скованности, мин	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	15 (10,30) (10,60)	15 (10,20)* (10,40)	20 (15; 30) (10; 90)	15 (15,30) <sup>∞</sup> (10,45)
СОЭ, мм/ч (норма до 15)	4 (3; 6) (2; 15)	4 (2; 6) (2; 10)	7 (4; 10) (2; 14)	4 (3; 6) (2; 8)	16 (14; 21) (10; 32)	8 (4; 12) <sup>#</sup> (4; 20)	21 (17; 27) (10; 36)	12 (8; 16) <sup>&amp;</sup> (2; 26)

Примечание. \* — сравнение до и после вакцинации, p = 0,002. ∞ — сравнение до и после вакцинации, p = 0,011. # — сравнение до и после вакцинации, p = 0,001. & — сравнение до и после вакцинации, p = 0,001. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Note. \* — comparison before and after vaccination, p = 0.002. ∞ — comparison before and after vaccination, p = 0.011. # — comparison before and after vaccination, p = 0.001. & — comparison before and after vaccination, p = 0.001. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate.

**Рис.** Течение вакцинального периода у пациентов с ЮИА без системных проявлений после иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной  
**Fig.** The vaccine period course in patients with JIA after immunization with the pneumococcal 13-valent conjugate vaccine



наблюдались болезненность и гиперемия в месте инъекции, реже — повышение температуры тела (см. рис.). Поствакцинальные реакции не требовали терапевтического вмешательства и купировались самостоятельно.

### Инфекции дыхательных путей до и после вакцинации детей с ЮИА

До вакцинации у пациентов, получавших метотрексат или этанерцепт, медиана числа инфекционных событий составила 3 (2; 4). Через 6 мес после иммунизации частота инфекционных нежелательных явлений значительно снизилась; аналогичная динамика наблюдалась у пациентов 3-й и 4-й групп (табл. 7).

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

После однократной дозы ПКВ13 практически у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалось достижение защитного уровня анти-SPP IgG вне зависимости от клинической фазы ЮИА (ремиссия или обострение). У пациентов, длительно получавших метотрексат, отмечено некоторое снижение антителопродукции по сравнению с остальными группами, однако эта разница была недостоверна.

### Обсуждение основного результата исследования

Опыт введения пневмококковой вакцины у различных групп иммунокомпрометированных детей (с асплинией, ВИЧ-инфекцией, трансплантацией органов/гемопоэтических стволовых клеток, хронической почечной болезнью) показал, что вакцинация вызывает значительное увеличение титра антипневмококковых антител против большинства серотипов, и вакцинальный ответ варьирует от 30 до 68% [14–16]. Результаты вакцинации пациентов с ЮИА 13-валентной ПКВ в нашем исследовании согласуются с данными других авторов [14–16], а двукратное увеличение начального титра антител может трактоваться как достижение адекватного иммунного ответа у пациентов с ювенильным артритом [17–19].

Число исследований, посвященных изучению иммуногенности и безопасности пневмококковых вакцин у пациентов с ЮИА, получающих ингибиторы TNF  $\alpha$ , ограничено. O. Elkaat и соавт. [9] были первыми, кто оценил влияние ингибиторов TNF  $\alpha$  на иммуногенность ПКВ23 у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Они установили, что у больных ревматоидным артритом, получавших ингибиторы TNF  $\alpha$  в сочетании с метотрексатом или в качестве монотерапии, иммунный ответ на вакцинацию был ниже, чем у пациентов, которые лечились только метотрексатом. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод, что вакцинировать больных ревматоидным артритом необходимо до инициации терапии ингибиторами TNF  $\alpha$  [9].

В нашем исследовании были получены обратные результаты. Наименьший уровень антипневмококковых антител после вакцинации ПКВ13 был зафиксирован у пациентов с ЮИА, получавших метотрексат до иммунизации, как в сравнении с больными, лечившимися этанерцептом, и пациентами в активной стадии болезни до назначения иммунодепрессантов или генно-инженерных биологических препаратов, так и с детьми контрольной группы. Наши данные совпадают с результатами, полученными в исследовании M. Kapetanovic и соавт., результаты которого показали, что у пациентов, лечившихся ингибиторами TNF  $\alpha$ , среднегеометрическое отношение антител до и после вакцинации не отличалось от значения в контрольной группе [21]. У пациентов, получавших метотрексат или его комбинацию с ингибитором TNF  $\alpha$ , отмечалось снижение уровня вакцинального ответа по сравнению с контрольной группой.

Адекватный иммунный ответ коррелировал со статистически значимым уменьшением частоты инфекционных событий после вакцинации ПКВ13 [17–19].

**Таблица 7.** Динамика числа инфекционных событий у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и после иммунизации 13-валентной конъюгированной вакциной

**Table 7.** Dynamics of the number of infectious events in patients with JIA before and after immunization with a 13-valent conjugate vaccine

Частота		1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение, МТ n = 25	4-я группа Обострение, ЭТА n = 25
ОРИ Me (25; 75), (min; max)	за 6 мес до вакцинации	3 (2; 4) (2; 5)	3 (2; 4) (2,4)	2 (1; 3) (1; 4)	2 (1; 3) (1; 4)
	6 мес после вакцинации	1 (0; 1)* 1 (0; 2)	1 (0; 1) * 1 (0; 2)	0 (0; 1)* 1 (0; 2)	0 (0; 1)* 1 (0; 1)

*Примечание.* \* — результаты внутригруппового сравнения до вакцинации и через 6 мес после,  $p = 0,001$ . ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт, ОРИ — острая респираторная инфекция.

*Note.* \* — the intra-group comparison results before vaccination and 6 months after,  $p = 0,001$ . ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept, ОРИ — acute respiratory infection.

Большое внимание в нашем исследовании уделялось безопасности вакцинации ПКВ13, ее влиянию на клинические и лабораторные показатели активности, а также предикторы обострения/повышения активности заболевания (высокочувствительный СРБ и белок S100) у детей с ЮИА как в ремиссии заболевания, так и в его активной фазе. Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о безопасности вакцины, отсутствии серьезных нежелательных явлений, а также обострений заболевания или повышения активности болезни у всей когорты пациентов с ЮИА. Наши данные согласуются с результатами других исследований, которые также не подтверждают наличия ассоциации между вакцинацией и рецидивом/обострением заболевания [26, 27]. Ни у одного из наших пациентов не отмечено ни развития пневмонии, ни симптомов инвазивной пневмококковой болезни в течение всего периода наблюдения.

#### Ограничения исследования

Необходима оценка напряженности иммунитета в направлении отдельно взятых серотипов пневмококка. Предполагается изучение данных на большом объеме выборки для получения более точных результатов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПКВ13 можно считать безопасной и иммуногенной вакциной для детей с ЮИА, как находящихся в стадии ремиссии на фоне лечения метотрексатом и ингибитором TNF  $\alpha$  этанерцептом, так и тех, кто находится в обострении заболевания до назначения иммунодепрессанта и генно-инженерного биологического препарата. Более низкий профиль ответа обнаружен у пациентов, длительно получавших метотрексат, что, вероятно, является основанием для введения второй дозы вакцины с целью завершения иммунизации этой категории пациентов. Дальнейшие исследования относительно продолжительности защиты и полезности бустерных доз с ПКВ13 необходимы для того, чтобы определить оптимальные графики вакцинации для детей с ЮИА, длительно получающих иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094–1108. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60826-4.
2. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):350–357. doi: 10.1093/rheumatology/kel253.
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–2293. doi: 10.1002/art.10524.
4. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387–393. doi: 10.1002/art.23112.
5. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):308–312. doi: 10.1136/ard.2006.057265.
6. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol*. 2002;39(2):121–127. doi: 10.1053/shem.2002.31918.
7. Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(24):14447–14452. doi: 10.1073/pnas.95.24.14447.
8. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, et al. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(16):9203–9208. doi: 10.1073/pnas.97.16.9203.
9. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(4):283–288. doi: 10.1053/j.semarthrit.2003.10.003.
10. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 6:vi37–43. doi: 10.1093/rheumatology/kes283.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке организации «Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка».

#### FINANCING SOURCE

The study was carried out with the financial support of the organization «League for Clinical Research Assistance and Protection of the Rights of Participants in the Pharmaceutical Market».

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. И. Алексеева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

**Т. М. Дворяковская** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

**Р. В. Денисова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

**М. А. Солошенко, О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, А. В. Мамутова, Н. А. Маянский, Н. Е. Ткаченко, И. В. Зубкова, Т. А. Калюжная, Ф. Ч. Шахтахинская, А. Г. Гайворонская, М. И. Броева, М. В. Федосеенко** подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Ekaterina I. Alexeeva** — receiving research grants from pharmaceutical companies Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

**Tatiana M. Dvoryakovskaya** — receiving research grants from pharmaceutical companies Roche, Pfizer.

**Rina V. Denisova** — receiving research grants from pharmaceutical companies Roche, Centocor, Novartis.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ORCID

**Е. И. Алексеева** <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

**М. А. Солошенко** <http://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

11. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2368–2376. doi: 10.1002/art.21978.

12. Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, et al. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year followup study. *J Rheumatol.* 2003;30(5):958–965.

13. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax.* 2001;56(4):296–301. doi: 10.1136/thorax.56.4.296.

14. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2012;67(6):540–545. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201092.

15. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009;374(9693):893–902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.

16. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):100–121. doi: 10.1086/313608.

17. Desai SP, Turchin A, Szent-Gyorgyi LE, et al. Routinely measuring and reporting pneumococcal vaccination among immunosuppressed rheumatology outpatients: the first step in improving quality. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):366–372. doi: 10.1093/rheumatology/keq297.

18. Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2008;46(9):1459–1465. doi: 10.1086/587063.

19. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(10):1815–1827. doi: 10.1093/rheumatology/keq183.

20. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.

21. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(1):106–111. doi: 10.1093/rheumatology/kei193.

22. Nagel J, Geborek P, Saxne T, et al. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(4):271–279. doi: 10.3109/03009742.2014.984754.

23. Алексеева Е.И., Солошенко М.А., Дворяковская Т.М., и др. Эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом: предварительные результаты проспективного открытого исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 2 — С. 142–147. [Alexeeva EI, Soloshenko MA, Dvoryakovskaya TM, et al. Efficacy and safety of immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis: preliminary results of a prospective open-label study. *Current pediatrics.* 2017;16(2):142–147. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i2.1715.

24. Коровкина Т.И. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности течения поствакцинального периода у детей с ревматическими заболеваниями, привитых против пневмококковой и гриппозной инфекций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород; 2005. — 26 с. [Korovkina TI. *Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika i osobennosti techeniya postvaksinal'nogo perioda u detei s revmaticheskimi zabolevaniyami, privitykh protiv pnevmokokkovoi i grippoznoi infektsii.* [dissertation abstract] N. Novgorod; 2005. 26 p. (In Russ).]

25. Приложение к набору Buhlmann MRP8/14 ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария). [Annex to the Buhlmann MRP8 / 14 kit ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Switzerland). (In Russ).]

26. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;134(2):325–337. doi: 10.1542/peds.2014-1079.

27. Heijstek MW, de Bruin LMO, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1704–1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193.

## Из истории медицины



### ЗНАМЕНИТЫЕ ПАЦИЕНТЫ: ТАН

Французский врач-терапевт Ж. Буйо был совершенно уверен, что в мозге есть центр речи, и находится он в лобных долях. Уверенность подкрепляли результаты исследований: у людей, которые при жизни не могли связно говорить, после вскрытия находили повреждения в этой области мозга. Врач даже пообещал 500 франков тому, кто найдет человека с поражением лобных долей и без проблем с речью. Однако тема никого не взволновала.

Ситуацию спас зять Буйо — Э. Обюртен. В 1861 г. он присутствовал на встрече Парижского антропологического общества, где выступали хирург Поль Брока и зоолог Луи Грасьоле. Брока утверждал, что интеллект связан с размером мозга, Грасьоле — что с его структурой, а Эрнест отстаивал точку зрения Буйо: изучать нужно не орган в целом, а функции отдельных частей.

Вскоре в хирургическое отделение больницы Бисетр, где работал Брока, поступил больной с гангреной и нарушениями речи: Луи Виктор Леборн уже 20 лет не мог выговорить ничего, кроме слова «тан», поэтому его так и прозвали — месье Тан. Интеллектуальные способности мужчины не пострадали: Тан понимал окружающих, объяснялся жестами, мог посчитать секунды или показать, сколько лет провел в больнице. Брока пригласил Обюртена осмотреть пациента. Он бросил коллеге вызов: если при вскрытии у пациента не найдут поражения лобных долей, Эрнест должен будет отказаться от своих убеждений. Вскоре Тан умер. Вскрытие показало, что Буйо был прав — лобные доли действительно пострадали.

Брока не стал делать поспешных выводов. Он наблюдал еще одного пациента с нарушениями речи, а затем несколько

лет собирал данные об аналогичных случаях, и только в 1865 г. сообщил об открытии «центра речи». И хотя Брока не был первым, именно его работы убедили ученых, что в мозге действительно есть «специализированные» участки. Правда, со временем стало ясно, что хирург ошибся: повреждения не ограничивались зоной Брока, а простирались глубже. Врач не мог об этом знать, поскольку не разрешил мозг больного, а целиком консервировал его в этаноле. Медики начали сомневаться еще в конце XIX в., и окончательно их сомнения подтвердились в 2007 г., когда мозг Тана и второго пациента Брока — Лелонга — отсканировали с помощью МРТ высокого разрешения.

И все-таки для своего времени исследования французского хирурга были крайне важны — не зря ученые говорят об «эпохах до и после» Брока. Но кто знает, когда появились бы знаменитые работы о речи, и появились бы они вообще, если бы не месье Тан.

(по материалам научно-популярного портала «Наука, техника, технологии, медицина, футурология, социальные тенденции. Новости и публикации»).  
Доступно по <https://22century.ru/popular-science-publications/monsieur-leborgne>