

На правах рукописи

БУХАНОВА Дарья Валерьевна

**КОМОРБИДНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ СИСТЕМНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ЧАСТОТА, СТРУКТУРА, ПРОФИЛАКТИКА**

14.01.22 – ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

Научный руководитель:

Белов Борис Сергеевич, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Дворецкий Леонид Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Сидоренко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» мая 2020 г. на заседании диссертационного Совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.su

Автореферат разослан « _____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Дыдыкина Ирина Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), на долю инфекционных болезней приходится около 25% всех смертей в мире, а в развивающихся странах этот показатель возрастает до 45%. Среди пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) инфекции также являются одной из ведущих причин госпитализации и летального исхода. Так, у больных ревматоидным артритом (РА) риск серьезных инфекций (СИ) в 1,5–2 раза выше, чем в популяции, при этом риск смерти от инфекции выше, чем у лиц без РА соответствующего возраста (Franklin J., 2007). При системной красной волчанке (СКВ) риск летальных исходов в связи с инфекциями был в 4,8 раза выше, чем в популяции без РЗ (Yurkovich M., 2014). Наиболее частая локализация инфекционного процесса при РЗ – респираторный тракт, реже вовлекаются кожа и мягкие ткани, суставы, мочеполовая система (Listing J., 2012; Widdifield J., 2013).

Среди инфекций респираторного тракта лидирующее место занимают пневмонии, как первично-бактериальные, так и осложняющие течение острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа. Так, по данным крупного ретроспективного когортного исследования, частота случаев инфекции, вызванной вирусом гриппа, при РА значительно превышала таковую в контроле. Осложнения, обусловленные указанной инфекцией, в том числе пневмонией, среди больных РА развивались в 2,75 раз чаще, чем в контроле, и встречались преимущественно у мужчин в возрасте старше 70 лет (Blumentals W. A., 2012).

К основным факторам риска развития инфекций респираторного тракта при РЗ относят показатели, связанные как с самим заболеванием (высокая активность, наличие интерстициального поражения легких и т. д.), так и с необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием (Fooshaogen S., 2012; Yamanaka H., 2017; Accortt N. A., 2018). Однако решить все проблемы, связанные с инфекциями, в том числе в ревматологии, только с помощью различных антимикробных препаратов невозможно. Поэтому всё больше внимания

уделяется созданию, совершенствованию и внедрению в клиническую практику различных вакцин.

Степень разработанности темы исследования. В последние годы проблемам инфекций и вакцинации при РЗ уделяется немало внимания. Об актуальности рассматриваемой проблемы свидетельствуют обновленные рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по применению различных вакцин при РЗ (Furer V., 2019). На сегодняшний день существует множество работ, посвященных инфекциям и вакцинации пациентов с РЗ (Brenol C., 2018; Bühler, S., 2015; Singh, J. A., 2016; Wong, P. K. K. 2017), однако до сих пор многие вопросы требуют внимания.

Экспертами EULAR предложен план дальнейших исследований по рассматриваемой проблеме, включающий создание регистров вакцинированных больных с фокусом на безопасность и эффективность вакцинации, проведение проспективных исследований по изучению распространенности и этиологии инфекций у этих пациентов, исследование влияния новых методов лечения на распространенность инфекций, профилактируемых вакцинами. Учитывая различия между странами и регионами, представляется необходимым оценить распространенность и особенности спектра инфекций в ассоциации как с самим РЗ, так и с получаемой иммуносупрессивной терапией на российской популяции больных. Вышеизложенное также обосновывает актуальность изучения эффективности и безопасности вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции у больных РЗ.

Цель исследования: оценить частоту и спектр коморбидных инфекций и возможности их профилактики у пациентов с РЗ на современном этапе.

Задачи исследования:

1. Определить спектр и частоту коморбидных инфекций при РА, СКВ и системной склеродермии (ССД) в когорте пациентов, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

2. Оценить клиническую эффективность инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РА и анкилозирующим спондилитом (АС) на протяжении трех эпидемических сезонов.

3. Изучить иммуногенность инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РА и АС, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

4. Исследовать безопасность инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РА и АС.

5. Оценить длительную иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных РА.

Научная новизна исследования. Впервые в РФ определены спектр и частота коморбидных инфекций (КИ) у пациентов с СКВ, ССД и РА, а также оценено взаимное влияние инфекций и указанных РЗ. Показана высокая клиническая эффективность инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у больных РА и АС, получающих ГИБП и БПВП. Продемонстрирована достаточная иммуногенность и безопасность указанной вакцины у больных РА и АС. Показано отсутствие негативного влияния указанной вакцины на активность РА и АС. На когорте больных РА в возрасте от 23 до 69 лет показана высокая клиническая эффективность и достаточная иммуногенность ППВ-23 на протяжении пятилетнего периода.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенной работы получены данные о частоте КИ у больных РЗ в РФ. Превалирующими являлись инфекции дыхательных путей, профилактика которых должна быть неотъемлемой частью курации больных РЗ. По итогам проведенного исследования рекомендовано внедрение в широкую клиническую практику вакцинации пациентов с РА и АС против гриппа, и больных РА – против пневмококковой инфекции. Это позволит снизить заболеваемость значимыми инфекциями и оптимизировать тактику лечения основного заболевания в указанной группе пациентов.

Методология и методы исследования. Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные принципы, способы и приемы организации и построения теоретической и практической составляющих диссертационного исследования. Работа основана на изучении исследований, посвященных теме коморбидных инфекций у пациентов с системными ревматическими заболеваниями. В диссертационное исследование включены 458 человек. На выборке из 245 пациентов в ходе ретроспективного исследования изучены частота и структура инфекций при РА, СКВ, ССД. Эффективность, безопасность и иммуногенность вакцины против гриппа изучены у 141 больного РА и АС, включенных в открытое проспективное сравнительное исследование. 72 больных РА включены в проспективное наблюдательное исследование долгосрочной эффективности ППВ-23. Проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Методы статистической обработки данных включали описательные статистики, сравнительный и корреляционный анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие РА, СКВ и ССД приводит как к учащению, так и к появлению новых инфекций у пациентов, а сами инфекции приводят к обострению РЗ, даже если базисная терапия не отменяется.

2. В структуре СИ у больных РА, СКВ и ССД первое место занимают инфекции дыхательных путей.

3. Инактивированная трехвалентная сплит-вакцина против гриппа обладает высокой клинической эффективностью и иммуногенностью у больных РА и АС.

4. Применение трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у больных РА и АС безопасно. На протяжении периода наблюдения не отмечено ни обострения основного заболевания, ни появления новых аутоиммунных расстройств.

5. В ходе пятилетнего проспективного исследования получены данные о высокой эффективности и безопасности ППВ-23 у больных РА.

6. ППВ-23 обладает длительной и высокой иммуногенностью у больных РА в течение пятилетнего срока наблюдения.

Степень достоверности и апробация работы. Основные положения диссертации доложены на следующих международных и российских конференциях: Школе «Применение ГИБП в ревматологии» (Москва, 2017), XVI Всероссийской школе ревматологов (Москва, 2017), Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии» (Челябинск, 2017), VII съезде ревматологов России (Москва, 2017), Окружной школе ревматологов (Сургут, 2017), Симпозиуме ревматологов Узбекистана «Ревматические заболевания и инфекция» (Ташкент, 2017), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Мадрид, 2017), II окружной конференции ревматологов ДВФО «Современная ревматология: от науки к практике» (Якутск, 2017), V Межрегиональной научно-практической конференции «Всемирный день борьбы с артритом» (Ставрополь, 2017), Областной научно-практической конференции ревматологов (Владимир, 2017), Республиканской научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней–2017» (Петрозаводск, 2017), II Междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2017), Областной научно-практической конференции ревматологов (Томск, 2018), VI Научно-практической конференции «Нестеровские чтения» – памяти Учителя (Москва, 2018), Региональной образовательной научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и терапии ревматических заболеваний» (Брянск, 2018), XVII Средиземноморском конгрессе ревматологов (Mediterranean Congress of Rheumatology) (Генуя, 2018), XV научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2018), III Научно-практической конференции МГНОТ «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней» (Москва, 2018), Рабочем совещании ревматологов в рамках 53-й межрегиональной научно-практической конференции «Роль современного здравоохранения в решении приоритетных задач развития общества» (Ульяновск, 2018), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуаль-

ные вопросы ревматологии» (Кемерово, 2018), Болгарском национальном конгрессе по ревматологии (София, 2018), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Амстердам, 2018), IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018), VI межрегиональной научно-практической конференции ревматологов «Всемирный день борьбы с артритами» (Ставрополь, 2018), Международной конференции общества ревматологов Азербайджана (Баку, 2018), III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2018), XX Российской конференции «Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии» (Москва, 2018), XVIII Всероссийской школе ревматологов им. академика В. А. Насоновой «Секреты ревматологии в практике терапевта» (Москва, 2019), Научно-практической конференции ревматологов и терапевтов «Школа по ревматологии» (Иркутск, 2019), Региональной научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы ревматологии-2019» (Петрозаводск, 2019), XVI научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2019), Всероссийском форуме молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям» (Московская область, 2019), Общероссийском конгрессе с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и аутовоспаления в ревматологии» (Москва, 2019), Научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарные проблемы в ревматологии» (Алматы, 2019), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Мадрид, 2019).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого Совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 8 октября 2019 г. (протокол № 2 от 8 октября 2019 г.).

Внедрение в практику. Полученные результаты работы внедрены в лечебную работу клинических отделений ФГБНУ «Научно-исследовательский института ревматологии имени В. А. Насоновой», используются для чтения лекций и практических занятий для врачей.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликованы 20 печатных работ, включая 4 оригинальных статьи по собственным данным в рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ, 8 литературных обзоров и 12 тезисов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 125 страницах компьютерного текста, и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 10 отечественных и 131 зарубежных источников, и 7 приложений. Диссертация проиллюстрирована 6 рисунками, 29 таблицами.

Конкретное участие автора в получении научных результатов. На основе анализа имеющихся литературных данных, посвященных изучаемым проблемам, диссертантом определены цель и задачи исследования, выбрана методология проведения исследования. Разработаны индивидуальная карта, протоколы исследования, созданы электронные базы для хранения, накопления и использования материала, требующегося для проведения исследования, выполнена статистическая обработка данных. На клинической базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой автором лично проведено физикальное обследование исследуемых лиц, проанализированы клиничко-лабораторные данные, определены критерии включения/невключения в исследование. Автором выполнялся сбор анамнестических данных пациента, анализировалась медицинская документация, выполнялась вакцинация против гриппа. Полученные данные были обобщены, проанализированы, обсуждены, представлены в публикациях и сопоставлены с результатами других научных исследований. На основании результатов сформулированы выводы и практические рекомендации, которые внедрены в практику.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 23 от 6 октября 2016) и проводилось в

период с 2016 по 2019 гг. Настоящее исследование состоит из трех частей, включающих разные группы пациентов:

1. «Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с РА, СКВ и ССД». Включены 245 пациентов (224 женщины, 21 мужчина, средний возраст $49,33 \pm 13,72$ лет), в т. ч. 122 больных РА, 62 – СКВ и 61 – ССД.

Группа пациентов с РА: средний возраст на момент включения в исследование составлял $45,25 \pm 15,89$ лет, длительность заболевания – $172,5 \pm 158,7$ месяцев. Большую часть когорты составляли женщины (87,7%) с третьей (55,6%) и четвертой (30,9%) стадиями заболевания, высокой (53,6%) активностью, эрозивным артритом (77,9%), второй (52,1%) рентгенологической стадией, позитивные по ревматоидному фактору (81,6%) и АЦЦП (78,7%).

Группа пациентов с СКВ: средний возраст на момент включения в исследование составлял $36,25 \pm 14,16$ лет, длительность заболевания – $158,75 \pm 132,52$ месяцев. Большую часть когорты составляли женщины (95,1%) со средней (40,4%) активностью заболевания, острым (59,5%) по дебюту течением заболевания. Наиболее частыми органными патологиями в рамках СКВ были поражение почек (29,0%) и лёгких (20,9%).

Группа пациентов с ССД: средний возраст на момент включения в исследование составлял $51,25 \pm 12,41$ лет, длительность заболевания – $157,25 \pm 140,60$ месяцев. Большую часть когорты составляли женщины (91,6%) с диффузной (66,6%) формой заболевания. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) отмечалось у 41,4% пациентов.

Каждый пациент однократно отвечал на вопросы, касавшиеся наличия и частоты того или иного инфекционного заболевания в анамнезе, а также взаимного влияния РЗ и инфекций. Данная информация фиксировалась на бумажном носителе. Сбор общего анамнеза и анамнеза заболевания выполняли с использованием истории болезни пациента и имеющейся медицинской документации.

2. «Безопасность, эффективность и иммуногенность трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с РА и АС».

На протяжении трех эпидемических сезонов в исследование был включен 141 испытуемый: 62 пациента с РА, 34 – с АС (из них женщин – 68, мужчин – 28), и 45 лиц контрольной группы (КГ) без аутоиммунных заболеваний.

Среди больных РА преобладали лица женского пола (90,4%), среднего возраста ($54,4 \pm 13,7$), с длительностью заболевания $117,2 \pm 116,1$ месяцев, средняя активность DAS28 на момент включения в исследование составляла $3,86 \pm 1,48$. Наиболее часто эти больные в качестве БПВП получали метотрексат (МТ) (30), реже – лефлуномид (ЛЕФ) (10), сульфасалазин (1), комбинированную терапию МТ и плаквенилом (1), монотерапию низкими дозами глюкокортикоидов (ГК), один больной находился в безмедикаментозной ремиссии. Среди ГИБП наиболее часто применялись препараты из группы ингибиторов ФНО- α (иФНО- α) в комбинации с МТ (10). Абатацепт получали 4 пациента, двое из них – в комбинации с МТ. Одна пациентка получала ритуксимаб за 8 месяцев до вакцинации.

В группе пациентов с АС равное количество (17) составляли мужчины и женщины, среднего возраста ($36,0 \pm 9,5$), с длительностью заболевания $159,6 \pm 99,8$ месяцев. При включении в исследование активность заболевания по индексу BASDAI составляла $4,24 \pm 2,07$. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали 17 больных, монотерапию иФНО- α – 9, иФНО- α + НПВП – 5. Двое пациентов получали комбинированную терапию НПВП + сульфасалазин или НПВП + сульфасалазин + иФНО- α , один – НПВП + МТ+ иФНО- α .

Дальнейшее наблюдение включало визиты через 1 (визит II), 3 (визит III) и 6 (визит IV) месяцев после вакцинации. Во время каждого из визитов проводили сбор анамнеза, клинический осмотр больного, лабораторные исследования (клинический анализ крови, определение С-реактивного белка, антинуклеарного фактора (АНФ) крови), а также определяли уровни поствакцинальных антител (АТ) в сыворотке крови. Для количественной оценки активности РА использовали индекс DAS 28, АС – индекс BASDAI. На каждом визите оценивались поствакцинальные реакции. Вакцинация инактивированной трехвалентной сплит-вакциной против гриппа «Ваксигрип» (Sanofi Pasteur) выполнялась однократно в дозе 0,5 мл подкожно, на фоне терапии основного заболевания. Вакцинацию

проводили в течение трех эпидемических сезонов с октября по ноябрь 2016, 2017 и 2018 гг.

С целью оценки иммуногенности вакцины использованы иммуноферментные тест-системы для выявления АТ класса G к вирусу гриппа А(Н1N1)рdm09, А(Н3N2), В производства ООО «ППДП» г. Санкт-Петербург. Согласно инструкции, достоверным считали прирост оптической плотности (ОП) в парных сыворотках на 0,3 ед. В нашей работе пациенты с приростом ОП в парных сыворотках на $\geq 0,3$ ед. считались «ответчиками» на вакцину, при приросте $< 0,3$ ед. – «неответчиками».

Клиническую эффективность вакцинации оценивали путем наблюдения за пациентами на протяжении всего эпидемического сезона (6 мес.). Основным показателем эффективности было отсутствие гриппа или гриппоподобного заболевания (ГПЗ) на протяжении указанного периода.

3. «Длительная иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной ППВ-23 у пациентов с РА». В исследование долгосрочной эффективности и иммуногенности вакцинации были включены 72 пациента с РА, вакцинированные ППВ-23 в период с 2012 по 2014 гг. Дальнейший срок наблюдения этих пациентов составлял от 3 до 5 лет. Во время визитов проводили общепринятые клинические и лабораторные исследования. Иммуногенность вакцины оценивали при помощи наборов ИФА VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, UK). «Ответчиком» считался пациент, у которого к трем месяцам наблюдения был достигнут коэффициент поствакцинального ответа (КПО) 2 и более. КПО определялся как отношение содержания АТ к пневмококковому антигену на визитах через 1, 3 месяца и 1, 2, 3, 4 и 5 лет наблюдения к содержанию АТ до вакцинации.

Методы статистического анализа. Полученная по всем трём фрагментам работы информация, внесённая в соответствующие базы данных, обрабатывалась при помощи программы STATISTICA 8.0 компании StatSoft. Из методов описательной статистики использовались определение средних величин и стандартного отклонения, медианы и перцентилей. Сравнение групп выполнялось с

использованием t критерия Стьюдента и, в случае выборки, не подчиняющейся закону нормального распределения, использовались непараметрические методы – критерий Уилкоксона в случае зависимых выборок и Манна –Уитни – в случае независимых.

С целью сравнения групп, в которых значились качественные номинальные признаки, использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Различия расценивали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

1. «Частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с РА, СКВ и ССД». Анализ изучаемой когорты больных РА, СКВ и ССД позволил выявить, что ухудшение течения РЗ на фоне инфекции отметили более трети пациентов (31,5–40,2%). Отмена терапии РЗ в связи с инфекцией с последующей корректировкой лечебной схемы (уменьшение дозы антиревматического средства или замена на другой препарат) колебалась от 4,8 до 9,5% в зависимости от РЗ. Существенная часть пациентов отметила учащение или появление новых инфекций на фоне РЗ (24,2–32,8%).

Преобладающими были инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП). Второй по распространенности среди всех пациентов с РЗ была инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. Третье место занимали грипп и ГПЗ. Распределение инфекций в зависимости от ревматической нозологии представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Частота инфекций у больных РЗ, абс. (%)

Инфекции	РА, n = 117	СКВ, n = 55	ССД, n = 60	Всего, n = 232
ИВДП	101 (86,3)	51 (92,7)	55 (91,7)	207 (89,2)
Грипп/ГПЗ	32 (27,4)	14 (25,5)	14 (23,3)	60 (25,9)
Острый синусит	15 (12,8)	11 (20,0)	4 (6,7)	30 (12,9)
Пневмония	22 (18,8)	17 (30,9)	11 (18,3)	50 (21,6)
Острый бронхит	25 (21,4)	11 (20,0)	15 (25,0)	51 (22,0)
Флегмоны/абсцессы кожи	3 (2,6)	7 (12,7)	18 (30,0)	28 (12,1)
Др. инфекции кожи	6 (5,1)	8 (14,5)	2 (3,3)	16 (6,9)

Пиелонефрит	10 (8,5)	14 (25,5)	7 (11,7)	31 (13,4)
Herpes simplex	54 (46,2)	21 (38,2)	16 (26,7)	91 (39,2)
Herpes zoster	8 (6,8)	11 (20,0)	3 (5,0)	22 (9,5)
Кишечная инфекция	12 (10,3)	4 (7,3)	2 (3,3)	18 (7,8)
Грибковая инфекция	31 (26,5)	10 (18,2)	7 (11,7)	48 (20,7)
Туберкулез	7 (6,0)	1 (1,8)	0,0	18 (3,4)

Частота инфекций у пациентов в зависимости от РЗ несколько различалась. Флегмоны и абсцессы значимо чаще встречались при ССД ($p < 0,05$). Herpes zoster инфекция значимо чаще наблюдался у пациентов с СКВ, чем с ССД ($p = 0,014$), или РА ($p = 0,009$).

Частота СИ, т. е. случаев, требовавших госпитализации пациента, на фоне РЗ в изучаемой когорте составила 38,1% при СКВ, 26,2% – при ССД, 23,7% – при РА. Среди всех СИ наиболее частой была пневмония, на долю которой приходилось 62,9% случаев при РА, 62,5% – при ССД, 61,9% – при СКВ.

При РА обострение заболевания на фоне инфекции чаще наблюдалось у женщин, чем у мужчин (50,5% и 15,38% соответственно, $p = 0,017$). Риск обострения РА на фоне инфекции нарастал в течение первых 6 лет заболевания (ОР 5,6, 95%-й ДИ 1,4–21,8, $p = 0,001$). Развитие РА вело к нарастанию частоты грибковых инфекций (ОР 1,82, 95%-й ДИ 1,07–3,1, $p = 0,023$). Отмечено нарастание риска пневмоний у больных РА с сопутствующим сахарным диабетом (ОР 4,9, 95%-й ДИ 2,3–10,43, $p = 0,002$) и хронической сердечной недостаточностью (ОР 5,8, 95%-й ДИ 2,7–12,2, $p < 0,0001$). Применение ГК у больных РА повышало риск развития СИ (ОР 2,68, 95%-й ДИ 1,3–5,6, $p = 0,005$). Среди больных, получавших ГИБП, эпизоды острого или обострения хронического бронхита встречались значимо чаще, чем без ГИБП – 43,5% и 16%, соответственно ($p = 0,004$). Впрочем, ассоциации нарастания частоты СИ на фоне применения ГИБП не получено ($p = 0,56$).

Риск пневмоний у пациентов с СКВ нарастал после развития основного РЗ (ОР = 17, 95%-й ДИ 2,34–123,4, $p < 0,001$). При остром по дебюту течении СКВ пневмонии встречались чаще, чем среди пациентов с подострым и хроническим течением (ОР = 4,41, 95%-й ДИ 1,12–17,35, $p = 0,009$). Аналогичная взаимосвязь

для гриппа и ГПЗ получена при проведении корреляционного анализа по Спирмену ($r = 0,31$, $p = 0,031$). Наличие СКВ ассоциировалось с повышенным риском заболеваемости герпес-вирусной инфекцией (ОР = 11,0, 95%-й ДИ 1,46–82,3, $p = 0,004$), а также инфекциями кожи и мягких тканей в виде флегмон и абсцессов ($p = 0,012$). Отмечено повышение вероятности инфицирования кожных покровов при наличии антифосфолипидного синдрома (ОР = 11,25, 95%-й ДИ 3,5–49,9, $p = 0,001$). Суммарная доза циклофосфамида (ЦФ) ассоциировалась с повышенной частотой развития острого бронхита ($r = 0,415$, $p = 0,043$) и инфекций, вызванных вирусом Herpes simplex ($r = 0,57$, $p = 0,003$).

Нарастание частоты инфицирования кожных покровов отмечалось после дебюта ССД (ОР = 19, 95%-й ДИ 2,6–137,5, $p < 0,001$). Частота ИВДП значимо увеличивалась при наличии фонового ИПЛ (33,3 и 15,6% соответственно, $p = 0,039$). Выявлены ассоциация Herpes zoster-инфекции с диффузной формой заболевания ($p = 0,039$) и взаимосвязь суммарной дозы ЦФ, составляющей ≥ 20 г, с развитием инфицированных язв ($p = 0,006$) и цистита ($p = 0,025$).

3.«Безопасность, эффективность и иммуногенность трёхвалентной инактивированной вакцины против гриппа у пациентов с РА и АС».

Клиническая эффективность вакцинации. За всё время наблюдения не зарегистрировано ни одного случая гриппа или ГПЗ, не отмечено нарастания эпизодов острых ИВДП.

Иммуногенность. В группе РА «ответчиками» на вакцину по штамму вируса гриппа H1N1 были 34 больных (68%), по штамму H3N2 – 28 (57%), по штамму В – 22 (46%). В группе АС «ответчиками» на вакцину по штамму H1N1 были 22 (78,5%) пациента, H3N2 – 14 (58,3%), гриппа В – 16 (59,2%). В КГ эти значения составляли 33 (75%), 21 (46,6%) и 30 (66,7%) человек, соответственно.

Иммуногенность вакцины по штаммам вируса гриппа H3N2 и H1N1 в КГ и группе пациентов с РЗ значимо не различалась. Ответ на штамм В был ниже у пациентов с РА в сравнении с КГ к визиту II ($p = 0,041$).

В трех исследуемых группах выполнена оценка гуморального иммунного ответа к штамму вируса гриппа H1N1. Данный штамм выбран из-за наибольшей

распространенности вируса гриппа типа А в популяции и более тяжелого течения (Kusznierz G., 2017; Minchole E., 2016).

Исходно в группе пациентов с РЗ наблюдались большие высокие значения АТ к вирусу гриппа Н1N1, чем в КГ ($p < 0,05$), эти различия сохранялись и на визите II ($p = 0,002$). Пиковые концентрации АТ к гемагглютинуину (ГА) вируса гриппа определялись спустя месяц после вакцинации. На протяжении 6 месяцев сохранялись высокие концентрации уровня поствакцинальных АТ.

У больных РА активность заболевания на момент вакцинации и проводимая терапия значимо не влияли на уровень поствакцинального ответа. Длительность РА более 3 лет имела значимую отрицательную корреляцию с поствакцинальным ответом на штаммы вируса гриппа Н1N1 ($r = -0,28$, $p < 0,05$). Корреляции показателей иммуногенности с возрастом, активностью заболевания и проводимой терапией на момент вакцинации не получены. Динамика АТ к штамму Н1N1 у пациентов с РА и в КГ достоверно не различалась.

Среди больных АС с активностью по $BASDAI \geq 4$ «ответчиками» на вакцинный штамм вируса гриппа Н1N1 были 10 пациентов (62,5%). В группе с более низкой активностью заболевания ($BASDAI < 4$) «ответчиками» были все 11 пациентов (100%). Таким образом, больший процент «ответчиков» на вакцинацию штаммом вируса гриппа Н1N1 на визите II наблюдался в группе с более низкой активностью АС ($p = 0,0213$).

Был проведен сравнительный анализ больных АС – «ответчиков» и «неответчиков» на вакцину по штамму Н1N1. Полученные результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика групп пациентов с АС в зависимости от поствакцинального ответа к ГА вируса гриппа Н1N1 на II визите

<i>Параметры</i>	<i>Пациенты с АС «ответчики» на визите II (n = 22)</i>	<i>Пациенты с АС «неответчики» на визите II (n = 6)</i>	<i>p =</i>
Пол:			
Женщины, n (%)	13 (59%)	2 (33,3%)	$p > 0,05$
Мужчины, n (%)	9 (41%)	4 (66,6%)	
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	$34,7 \pm 7,74$	$40 \pm 14,9$	$p > 0,05$

Возрастные категории, n (%):			
– до 30 лет	4 (18%)	2 (33,3%)	p < 0,05
– 30–50 лет	17 (77%)	2 (33,3%)	
– старше 50 лет	1	2	
Длительность АС, мес., M±σ	143,66±88,0	179,1±119,4	p > 0,05
Категории длительности АС, n:			
– до 5 лет	3	1	
– 5–10 лет	6	2	
– более 10 лет	11	3	
BASDAI на визите I, M±σ	3,75±1,91	6±1,68	p < 0,05
Категории активности АС по BASDAI, n (%):			p = 0,01
– низкая	12 (54,5%)	0 (0%)	
– высокая	10 (45,5%)	6 (100%)	
Терапия на визите I, n (%):			p > 0,05
– НПВП	12 (54,5%)	2 (33,3%)	
– иФНО-α	10 (45,5%)	4 (66,6%)	
– СС	4	0	
– МТ	2	0	

Среди «ответчиков» на вакцину чаще встречались пациенты средней возрастной группы (30–50 лет). Более высокие значения индекса BASDAI на момент вакцинации ассоциировались с меньшим числом «ответчиков». У больных АС какого-либо влияния терапии, получаемой к моменту вакцинации, на поствакцинальный ответ не выявлено.

Уровень АТ к штамму H1N1 у пациентов с АС был значимо выше на визитах I, II и IV, чем в КГ (p < 0,05, на визите 4 p < 0,001), однако значения КПО при этом не отличались, что свидетельствует о сопоставимой иммуногенности вакцины в КГ и у пациентов с АС при большем исходном титре АТ к штамму вируса гриппа H1N1 у последних.

На визите IV у пациентов с АС уровень АТ к штамму H1N1 превышал таковой у больных РА, однако значения КПО были схожими.

Безопасность вакцинации. Из местных поствакцинальных реакций (ПВР) чаще всего регистрировались боль и покраснение в месте инъекции, из системных – субфебрилитет, головная боль, першение в горле. В группе пациентов с РА зарегистрировано обострение атопического дерматита, в контроле - крапивница по 1 случаю каждое. Частота ПВР представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Частота ПВР в группах пациентов с РЗ и в контроле

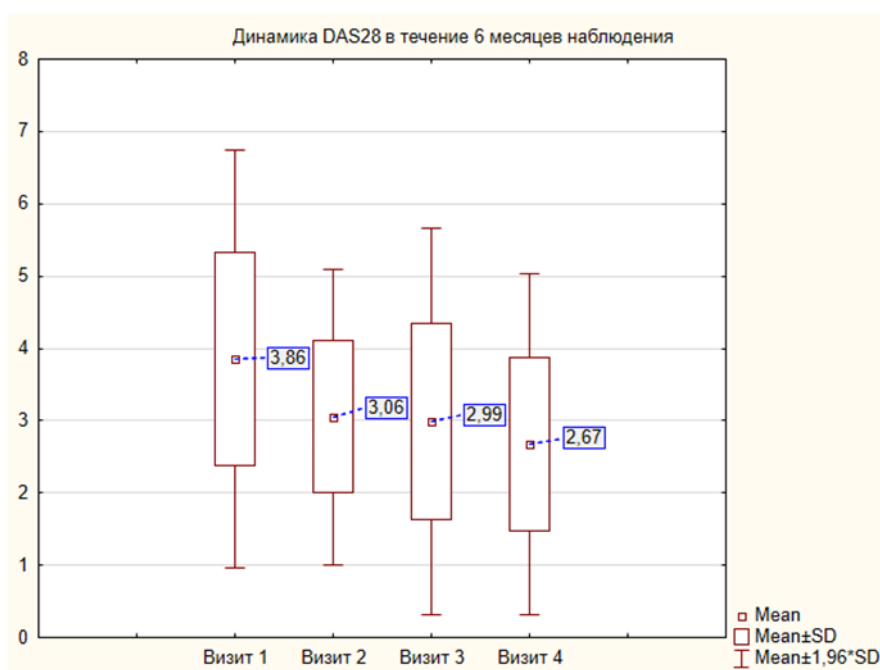
ПВР	РА (59)	АС (34)	КГ (44)
Отсутствие ПВР	42 (71,2%)	25 (73,5%)	29 (65,9%)
Местные реакции	13 (22,0%)	8 (23,5%)	12 (27,2%)
Системные реакции	4 (6,8%)	1 (2,9%)	3 (6,8%)

Отмечена тенденция к меньшей частоте ПВР у пациентов с РА и АС.

На протяжении всего периода наблюдения не отмечено значимых изменений показателей анализов крови ни в одном случае.

Колебания титров АНФ до и после вакцинации у пациентов с РА и АС не претерпели статистически значимых изменений. Клинических признаков новых аутоиммунных феноменов за время наблюдения не зарегистрировано.

Динамика индексов DAS28 и BASDAI представлена на Рисунке 1. Отмечено значимое снижение активности РА между первым и вторым визитами ($p < 0,05$). Ни в одном случае не зарегистрирована взаимосвязь обострения заболевания с вакцинацией.



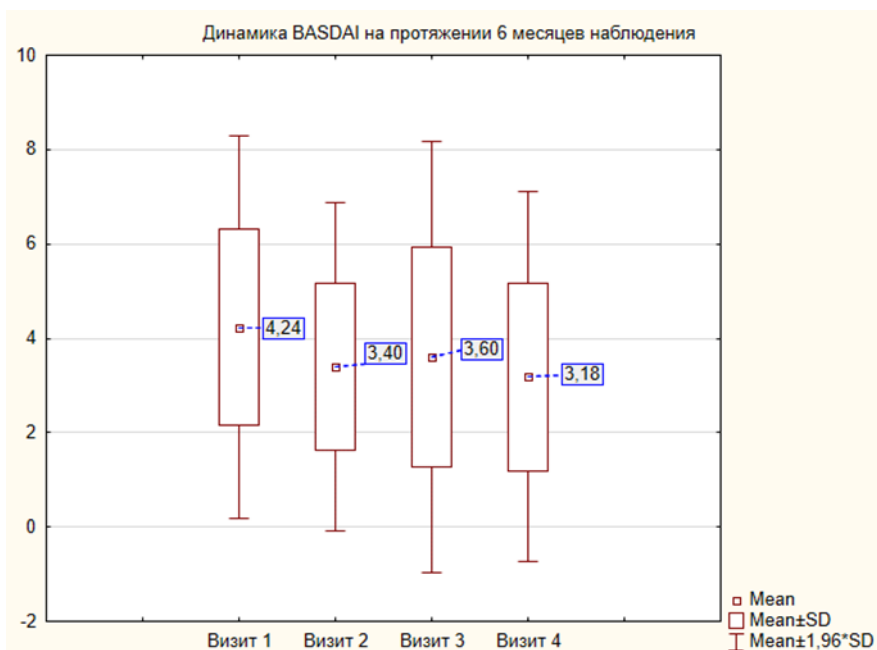


Рисунок 1 – Динамика индексов активности РЗ на протяжении 6 месяцев наблюдения после вакцинации против гриппа

3.«Длительная иммуногенность, эффективность и безопасность ППВ-23 у пациентов с РА».

Иммуногенность ППВ-23. При оценке краткосрочной иммуногенности ППВ-23 у 72 больных РА доля «ответчиков» на вакцину составила 61%. В Таблице 4 представлены значения АТ на всех этапах контроля. Максимальные титры АТ были зафиксированы через 3 месяца после вакцинации, однако на всех контрольных точках, кроме визита VI, сохранялось значимое повышение уровня поствакцинальных АТ, в течение 5 лет наблюдения.

Таблица 4 – Динамика концентрации поствакцинальных АТ у больных РА в течение всего срока наблюдения, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентиль]

Визит I (до вакц.) n = 72	Визит II (1 мес) n = 72	Визит III (3 мес) n = 72	Визит IV (1 год) n = 72	Визит V (2 года) n = 25	Визит VI (3 года) n = 12	Визит VII (4 года) n = 21	Визит VIII (5 лет) n = 20
82,20 [46,00; 133,50]	245,71* [145,20; 317,71]	325,50* [265,00; 450,40]	250,62* [187,70; 316,90]	298,70* [175,99; 420,81]	107,67 [91,35; 178,56]	139,6* [110,9; 197,32]	194,78* [124,55; 341,84]
<i>Примечание:</i> * – p < 0,05 по сравнению с исходным визитом							

Снижение содержания уровня поствакцинальных АТ на VI визите объясняется тем, что эту точку наблюдения прошли преимущественно пациенты-«неответчики» через 3 месяца после вакцинации (58,3% пациентов).

Через 5 лет наблюдения значимое повышение КПО сохранялось у 13 пациентов (68,3%), 3 пациентов были «неответчиками» на II и III визитах (15,7%). Только в 3 случаях (15,7%) уровень АТ снизился до субоптимального. Медиана КПО составляла 2,4.

В Таблице 5 представлена характеристика пациентов-«ответчиков» на визитах II-III, ставших «неответчиками» на визитах 3, 4 и 5 лет, в сравнении с пациентами, сохранившими положительный иммунный ответ на вакцину.

Таблица 5 – Сопоставление ответа на ППВ-23 в зависимости от исходных данных

<i>Параметр</i>	<i>Всего ответчики (n = 15)</i>	<i>Всего неответчики (n = 12)</i>	<i>P =</i>
Пол			
М, n	4	4	p > 0,05
Ж, n	12 (80%)	9 (75%)	
Возраст на момент вакцинации, М±σ, лет	52,9±10,5	56,9±12,8	p > 0,05
Длительность наблюдения, n	3 года – 1 чел 4 года – 2 чел 5 лет – 13 чел	3 года – 6 чел 4 года – 4 чел 5 лет – 3 чел	
Терапия на момент вакцинации, n (%)			p < 0,05
МТ	8 (53,3%)	11 (91,7%)	
ЛЕФ иФНО-α +МТ	3 4	1 0	
DAS28) на момент вакцинации, М±σ	4,4±0,6	3,91±1,0	p > 0,05
Длительность РА на момент вакцинации, М±σ, мес.	96,6±81,6	40,5±48,2	p < 0,05
АТ на визите I, М±σ	68,43±46,1	135,1±65,5	p < 0,05
АТ на визите II, М±σ	233,56±118,1	266,9±156,4	p > 0,05
Позитивность по РФ, %	88,2	84,6	p > 0,05

Отмечено значимо более частое применение терапии МТ в группе «неответчиков» в сравнении с «ответчиками» (p < 0,05): у пациентов, получающих МТ, частота сохранения поствакцинального ответа к 3–5 годам наблюдения была мень-

шей, чем у больных, получающих ЛЕФ или комбинацию МТ с иФНО- α . У пациентов с сохранным ответом на вакцину длительность РА была больше, чем у пациентов, перешедших в «неответчики» ($p < 0,05$).

Клиническая эффективность и безопасность. За время наблюдения зарегистрировано четыре случая инфекций нижних дыхательных путей с хорошим эффектом от лечения. У 53 (67%) пациентов каких-либо реакций на вакцину не наблюдалось, 26 (33%) пациентов отмечали типичные ПВР (боль, припухлость и гиперемия кожи в месте инъекции вакцины, субфебрилитет), полностью регрессировавшие в течение суток без дополнительного лечения. На протяжении всего периода наблюдения обострения РА, ассоциированного с вакцинацией, а также иных аутоиммунных феноменов не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного ретроспективного когортного исследования, включавшего 245 пациентов с различными РЗ, показано, что частота СИ, т. е. инфекций, требовавших госпитализации или внутривенного введения антибактериальных препаратов, составила 38,1% среди больных СКВ, 26,2% – ССД, 23,7% – РА. Среди всех СИ наиболее частой была пневмония, наблюдавшаяся при РА в 62,9% случаев, ССД – 62,5%, СКВ – 61,9%.

2. Отмечено значимое нарастание риска пневмонии у пациентов с РА и сопутствующим сахарным диабетом (ОР 4,9, 95%-й ДИ 2,3–10,4, $p = 0,002$) и хронической сердечной недостаточностью (ОР 5,8, 95%-й ДИ 2,7–12,2, $p < 0,001$).

3. Риск пневмоний у больных СКВ значимо нарастал в связи с развитием основного заболевания (ОР 23,77, 95%-й ДИ 3,1–187,7, $p < 0,001$). При остром течении СКВ пневмонии встречаются значимо чаще, чем у пациентов с подострым и хроническим течением (ОР 4,41, 95%-й ДИ 1,12–17,35, $p < 0,009$).

4. Получена значимая взаимосвязь наличия СКВ с повышенной заболеваемостью гриппом и гриппоподобными заболеваниями при проведении корреляционного анализа по Спирмену ($r = 0,31$, $p = 0,031$). У больных СКВ суммарная

доза циклофосфида имела значимую ассоциацию с частотой развития острого бронхита ($r = 0,415$, $p = 0,043$) и герпес-вирусными инфекциями ($r = 0,57$, $p = 0,003$).

5. У больных ССД частота ИВДП значимо увеличивалась при наличии фонового интерстициального заболевания лёгких ($p = 0,039$).

6. На когорте из 96 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов (62 пациента с РА и 34 – с АС) продемонстрирована полная клиническая эффективность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа и положительная иммунная реакция на нее в течение трех эпидемических сезонов 2016–2019 гг. Среди больных РА доля «ответчиков» на вакцину по штамму H1N1 составила 68%, АС – 78,5%, в контроле – 75%. Проводимая терапия иФНО- α и МТ не оказывала значимого влияния на поствакцинальный ответ.

7. У большинства пациентов с РА (71,2%) и АС (73,5%) во всех анализируемых эпидемических сезонах гриппа отмечено бессимптомное течение поствакцинального периода. Локальные реакции и общие реакции слабой степени выраженности наблюдались в 28,8% и 26,4% случаев, соответственно. Это были типичные поствакцинальные реакции, претерпевающие разрешение без дополнительного вмешательства в течение суток. За весь период наблюдения обострение РА или АС, либо развитие новых клинически значимых феноменов не наблюдалось ни в одном случае.

8. В ходе пятилетнего проспективного наблюдения отмечена достаточная и длительная иммуногенность ППВ-23 у больных РА. Значимое повышение коэффициента поствакцинального ответа сохранялось по истечении указанного периода у 68,3% пациентов. Констатирована высокая степень безопасности и клинической эффективности вакцинации ППВ-23 у больных РА. На протяжении пятилетнего наблюдения обострений РА, ассоциированных с вакцинацией, а также новых аутоиммунных феноменов не выявлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Вакцинация трехвалентной инактивированной сплит-вакциной против гриппа, содержащей актуальные вирусные штаммы согласно рекомендациям ВОЗ, показана всем пациентам с РА и АС в отсутствие противопоказаний перед каждым эпидемическим сезоном.

2. Вакцинацию трехвалентной инактивированной сплит-вакциной против гриппа возможно проводить на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии как БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), так и ГИБП из группы иФНО- α .

3. Высокая активность РЗ не является противопоказанием для вакцинации против гриппа трехвалентной инактивированной сплит-вакциной пациентов с РА и АС.

4. Пациентов с РА нецелесообразно ревакцинировать ППВ-23 ранее, чем через пять лет после первой иммунизации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России:

1. *Буханова Д. В., Белов Б. С., Тарасова Г. М. [и др.]* Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями // Медицинский совет. 2018. № 12. С. 210–214.
2. *Буханова Д. В., Белов Б. С., Тарасова Г. М. [и др.]*. Безопасность и эффективность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями // Клиницист. 2018. Т. 12, № 1. С. 25–28.
3. *Буханова Д. В., Сергеева М. С., Белов Б. С. [и др.]* Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения // Современная ревматология. 2018. № 12 (4). С. 85–88.

4. Буханова Д. В., Белов Б. С., Тарасова Г. М., Соловьев С. К., Ананьева Л. П., Попкова Т. В., Гордеев А. В., Муравьев Ю. В., Глухова С. И. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой) // Медицинский совет. 2019. № 9. С. 86–91.

Другие публикации

5. Буханова Д. В., Белов Б. С. Инфекция, вызываемая вирусом Herpes zoster, и ревматические заболевания: современное состояние проблемы // Современная ревматология. 2016. № 10 (3). С. 69–76.

6. Белов Б. С., Тарасова Г. М., Буханова Д. В. Микотические инфекции в ревматологии // Современная ревматология. 2017. № 11 (2). С. 18–24.

7. Белов Б. С., Наумцева М. С., Тарасова Г. М., Буханова Д. В. Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях // Современная ревматология. 2016. № 10 (4). С. 4–15.

8. Белов Б. С., Наумцева М. С., Тарасова Г. М., Буханова Д. В. Вакцинация в ревматологии: эволюция взглядов на проблему // Терапевтический архив. 2017. № 89 (5). С. 83–89.

9. Белов Б. С., Буханова Д. В., Тарасова Г. М. Инфекции нижних дыхательных путей при ревматических заболеваниях // Современная ревматология. 2018. № 12 (1). С. 47–54.

10. Буханова Д. В., Белов Б. С., Тарасова Г. М. Вакцинация в ревматологии: настоящее и будущее // Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63, № 1-2. С. 56–64.

11. Белов Б. С., Тарасова Г. М., Буханова Д. В. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях // Антибиотики и химиотерапия. 2019. № 1-2. С. 50–57.

12. Белов Б. С., Тарасова Г. М., Буханова Д. В. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens // Современная ревматология. 2019. № 13 (3). С. 102–108.

13. Буханова Д. В., Сергеева М. С., Белов Б. С., Тарасова Г. М., Черкасова М. В., Муравьев Ю. В., Лукина Г. В., Демидова Н. В. Иммуногенность и безопасность

23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты пятилетнего наблюдения // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, прил. 3. Общероссийский Конгресс с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и аутовоспаления в ревматологии» (30 мая – 1 июня 2019 г.) – С. 370.

14. Буханова Д. В., Белов Б. С., Тарасова Г. М., Эрдес Ш. Ф., Дубинина Т. В., Гордеев А. В., Лукина Г. В., Демидова Н. В., Юдкина Н. Н., Черкасова М. В., Диатроптов М. Е. Оценка эффективности, безопасности и иммуногенности трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями / Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57, прил. 3. Общероссийский Конгресс с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и аутовоспаления в ревматологии» (30 мая–1 июня 2019 г.) – С. 369–370.

15. Буханова Д. В., Белов Б. С., Тарасова Г. М., Эрдес Ш. Ф., Дубинина Т. В., Гордеев А. В., Лукина Г. В., Демидова Н. В., Юдкина Н. Н., Черкасова М. В., Диатроптов М. Е. Оценка безопасности и эффективности трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у больных ревматическими заболеваниями // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (3), прил. 3. III Всероссийский конгресс «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (16–17 ноября 2018 г.). – С. 10.

16. Буханова Д. В., Сергеева М. С., Белов Б. С., Тарасова Г. М., Черкасова М. В., Муравьев Ю. В., Лукина Г. В., Демидова Н. В. Иммуногенность и безопасность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты четырехлетнего наблюдения // Научно-практическая ревматология. 2018. № 56 (3), прил. 2. Евразийский конгресс ревматологов, посвященный 60-летию Института ревматологии (Москва, 25–28 сентября 2018 г.). – С. 23.

13. Буханова Д. В., Сергеева М. С., Белов Б. С., Тарасова Г. М., Черкасова М. В., Муравьев Ю. В., Лукина Г. В., Демидова Н. В. Эффективность и иммуногенность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты пятилетнего наблюдения // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018: сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием (1–3 ноября 2018 г.) – С. 31–32.

14. Буханова Д. В., Белов Б. С., Тарасова Г. М., Александрова Е. Н., Эрдес Ш. Ф., Лучихина Е. Л., Лукина Г. В. Оценка безопасности и эффективности противогриппозной вакцинации у больных ревматическими заболеваниями (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология. 2017. № S2. II междисциплинарная конференция «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (11–13 октября 2017 г.). – С. 8–9.
15. Bukhanova D., Belov B., Tarasova G., Sergeeva M., Muravyev Y., Lukina G., Demidova N., Cherkasova M. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results from 5-year follow up // Ann. Rheum. Dis. – Madrid 2019. – N 78 (suppl. 2). – P. 336.
16. Bukhanova D., Belov B., Tarasova G., Gordeev A., Demidova N., Erdes Sh., Dubinina T., Cherkasova M., Diatroptov M. Assessment of efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent split-virus influenza vaccine in patients with rheumatic diseases // Ann. Rheum. Dis. – Madrid 2019. – N 78 (suppl. 2). – P. 676.
17. Belov B.S., Sergeeva M.S., Tarasova G.M., Alexandrova E.I., Novikov A.A., Cherkasova M.V., Karateev D.E., Luchikina E.L., Muravyev Yu.A., Bukhanova D.V. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine for patients with rheumatoid arthritis: results from 2-year follow up // Ann Rheum Dis. – Madrid 2017. – № 76(Suppl 2). – P. 76-251.
18. Bukhanova D.V., B. Belov, G. Trasova, et al., Safety and efficacy of a trivalent, inactivated influenza vaccine in patients with rheumatic diseases (preliminary results). // Clin Exp Rheumatol. – Genoa 2018. – Vol.36, N°109 Suppl.109. – PI 0053, PF 0105, S85
19. Bukhanova D.V., Belov B.S., Tarasova G.M., et al., Assessment of efficacy and safety of a trivalent split-virus influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. // Ann Rheum Dis. – Amsterdam 2018. – 77 (Suppl 2). – P. 1060-1061.
20. Bukhanova D.V., Sergeeva MS, Belov BS, et al., Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine for patients with rheumatoid arthritis: results from 4-year follow up. // Ann Rheum Dis. – Amsterdam 2018. – 77 (Suppl 2). – P. 1060.2-1060.

БУХАНОВА

Дарья Валерьевна

КОМОРБИДНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ СИСТЕМНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ЧАСТОТА, СТРУКТУРА, ПРОФИЛАКТИКА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать _____ . _____ .2020.

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.