

«Утверждаю»

Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,  
д.м.н. профессор \_\_\_\_\_ А.М. Лила

«16» 10 2019 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»  
по первичной экспертизе диссертации.

Диссертация «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика» выполнена в лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А). В период подготовки диссертации соискатель Буханова Дарья Валерьевна обучалась в очной академической аспирантуре.

Буханова Дарья Валерьевна в 2014 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2016 году окончила очную ординатуру по специальности «ревматология», а в 2019 году – очную академическую аспирантуру на базе Федерального государственного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 02.02.2018 Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Научный руководитель: Белов Борис Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

### По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Бухановой Дарьи Валерьевны «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика» выполнена по специальности «ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (тема № 375 «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика», номер гос. рег. ААА А16-116122600075-1, УДК 616-002.77).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

Работа посвящена изучению частоты, спектра и профилактике инфекций (вакцинации) у пациентов с системными ревматическими заболеваниями. В исследование включены 458 человек. На выборке из 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) изучены частота и структура инфекций при РА, СКВ, ССД. 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.

На протяжении трех эпидемических сезонов в исследование эффективности, безопасности и иммуногенности вакцины против гриппа был включен 141 испытуемый: 62 пациента с РА, 34 – с АС (из них женщин – 68, мужчин – 28), и 45 лиц КГ без аутоиммунных заболеваний. Больные РА получали как БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), так и ГИБП (ингибиторы ФНО $\alpha$ , абатацепт, ритуксимаб), либо их комбинацию. Больные АС получали НПВП или ингибиторы ФНО $\alpha$ . 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. Дальнейшее наблюдение включало визиты через 1, 3 и 6 месяцев после вакцинации. Во время каждого из визитов проводили сбор анамнеза, клинический осмотр больного, лабораторные исследования (клинический анализ крови, определение СРБ, антинуклеарного фактора (АНФ) крови), а также определяли уровни поствакцинальных АТ в сыворотке крови. Для количественной оценки активности РА использовали индекс DAS 28, АС – индекс BASDAI. На каждом визите оценивались поствакцинальные реакции. С целью оценки иммуногенности вакцины использованы иммуноферментные тест-системы для выявления АТ класса G к вирусу гриппа.

В исследование долгосрочной эффективности и иммуногенности вакцинации были включены 72 пациента с РА, вакцинированные ППВ-23 в период 2012–2014 гг. Дальнейший срок наблюдения этих пациентов составлял 3–5 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 статистической обработки данных включали описательные статистики, сравнительный и корреляционный анализ.

В результате проведенного ретроспективного когортного исследования, включавшего 245 пациентов с различными РЗ, показано, что частота серьезных инфекций (СИ), т. е. 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%. 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,  $p < 0,001$ ). 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,  $p < 0,009$ ). 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 ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,003$ ). У больных ССД частота ИВДП значимо увеличивалась при наличии фонового интерстициального заболевания лёгких ( $p = 0,039$ ). 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 наиболее вирулентному штамму H1N1 составила 68%, АС – 78%, в контроле – 75%. Проводимая терапия иФНО- $\alpha$  и МТ не оказывала значимого влияния на поствакцинальный ответ. 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. 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.

**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.

**Научная новизна исследования.** Впервые в РФ определены спектр и частота 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 высокой частоте коморбидных инфекций 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.

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

**Степень достоверности и апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на международных и российских конференциях, в том числе: XVI Всероссийской школе ревматологов (Москва, 2017), VII съезде ревматологов России (Москва, 2017), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Мадрид, 2017), II Междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2017), XVII Средиземноморском конгрессе ревматологов (Mediterranean Congress of Rheumatology) (Генуя, 2018), XV научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2018), Болгарском национальном конгрессе по ревматологии (София, 2018), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Амстердам, 2018), IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018), III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2018), XVIII Всероссийской школе ревматологов им. академика В. А. Насоновой «Секреты ревматологии в практике терапевта» (Москва, 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» (Алма-ты, 2019), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Мадрид, 2019), Научно-практической конференции с международным участием «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra» (Москва, 2019).

**Степень достоверности результатов проведенного исследования.** Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Обоснованности и достоверности результатов диссертационной работы обусловлена достаточным клиническим материалом, использованием современных инструментальных и лабораторных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

**Полнота изложения материалов диссертации в публикациях.** По теме диссертации опубликовано 8 литературных обзоров, 4 оригинальные статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 12 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

**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, без-опасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями // Ме-дицинский 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.
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. [и др.] 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. [и др.] 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., Белов Б. С., Тарасова Г. М. [и др.] IV 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 междуна-родным 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 иммунодефи-цитные 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 pneu-mococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results from 5-year follow up // Ann. Rheum. Dis. 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 rheu-matic diseases // Ann. Rheum. Dis. 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. – Ma-drid 2017. – P. 76-251.

18. D. Bukhanova, B. Belov, G. Trasova, et al., Safety and efficacy of a trivalent, inactivated influenza vaccine in patients with rheumatic diseases (preliminary re-sults). // 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 DV, 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.

### **Заключение.**

По актуальности темы, объёму проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016о 335, от 02.08.2016 No748, от 29.05.2017 No 650, от 28.08.2017 No 1024, от 01.10.2018 No1168 предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наука, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Диссертация Бухановой Дарьи Валерьевны «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика» является законченной научно-квалификационной работой и представляет большую ценность для ревматологии. Диссертационное исследование основано на собственных данных и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Бухановой Дарьи Валерьевны «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология.

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». На заседании из членов Ученого совета присутствовало 29 человек. Результаты голосования: «за» - 29, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол No 21 от 08.10.2019 г.

Председатель Ученого Совета:

д.м.н., проф. А.М. Лила

Секретарь:

д.м.н. Амирджанова В.Н.

