

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Дворецкого Леонида Ивановича на диссертационную работу Бухановой Дарьи Валерьевны «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по специальности 14.01.22 – «Ревматология»**

### **Актуальность темы диссертации**

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при ревматических заболеваниях (РЗ). Одним из путей решения указанной проблемы является изучение и активное применение различных вакцин. В последние годы проблемам инфекций и вакцинации при ревматических заболеваниях (РЗ) уделяется немало внимания. Об актуальности рассматриваемой проблемы свидетельствуют обновленные в 2019 году рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по применению различных вакцин при РЗ. На протяжении последних 50 лет известно о высокой частоте КИ, которые осложняют течение ревматоидного артрита (РА). При этом КИ в 1,5 раза чаще развиваются у пациентов с РА по сравнению с популяцией и занимают второе место (после активности самого заболевания) в ряду причин летальных исходов у этих больных. При системной красной волчанке (СКВ) частота КИ составляет 27–50%. Накопление мирового клинического опыта позволило констатировать, что применение препаратов для лечения РЗ зачастую сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации. На сегодняшний день повышенный риск развития КИ относится к неблагоприятным реакциям, специфичным как для базисных, так

и для новых генно-инженерных биологических препаратов. По данным зарубежных исследований, наиболее частыми КИ при РЗ являются инфекции дыхательных путей, в том числе такие потенциально серьезные инфекции, как пневмония и грипп.

Иммунизация является одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX в. Несмотря на большой спектр антимикробных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные с КИ у пациентов с РЗ, невозможно, поэтому несомненно важной становится вакцинация таких больных. Однако на сегодняшний день многие аспекты вакцинации пациентов с РЗ, в частности, иммуногенность на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, безопасность, в первую очередь отсутствие обострения РЗ после вакцинации, являются не до конца изученными.

Таким образом, избранная автором тема исследования, посвященная изучению возможности применения вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции у больных РЗ, а также изучению частоты и спектра инфекций у больных РЗ, является актуальной.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 10 отечественных и 131 зарубежных источников. Работа изложена на 125 страницах, иллюстрирована 29 таблицами и 6 рисунками.

Во введении автором показана актуальность исследуемой проблемы, что позволило определить цель и задачи исследования. Задачи соответствуют поставленной цели. Обоснована научная новизна и практическая значимость исследования, представлены положения, выносимые на защиту.

Глава 1 посвящена обзору литературных данных по выбранной теме. Обзор литературы написан хорошим литературным языком, читается с интересом. Подробно анализируются общие вопросы, посвященные инфекциям в ревматологии в целом, их спектру и факторам риска. Завершают обзор данные по вакцинации пациентов ревматологического профиля. В завершение данной главы автор вполне обоснованно делает вывод о необходимости дальнейшей разработки проблемы КИ в ревматологии, а также подходов профилактики инфекций респираторного тракта, в частности, гриппа и пневмококковой пневмонии. Именно такой скрупулёзный анализ литературных источников позволил автору обосновать необходимость данного исследования, целью которого явилось изучение коморбидных инфекций и возможности их профилактики посредством вакцинации у пациентов с РЗ.

В главе 2 подробно изложены материалы и методы исследования, состоящего из трех связанных друг с другом по смыслу фрагментов. В целом в работу были включены 458 человек, в том числе в исследование частоты и спектра КИ - 245 человек, вакцинации против гриппа - 141, и против пневмококковой инфекции – 72 человека. Для каждого фрагмента работы представлены критерии включения, исключения, клинико-демографическая характеристика пациентов. Большое внимание уделено характеристике вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции.

Несомненным достоинством работы следует считать определение количества антител к антигенам пневмококка и гриппа методом иммунофлуоресценции у пациентов на каждом визите в течение всего срока наблюдения. При статистической обработке результатов использовались современные методы математической статистики.

Глава 3 посвящен изложению полученных результатов. Были выявлены факторы риска КИ, в основном инфекций респираторного тракта, у пациентов с РА, СКВ и ССД, определена частота СИ, выявлено, что доминирующими в

спектре КИ являются инфекции дыхательных путей, в том числе пневмония и грипп, что обосновывает необходимость их иммунопрофилактики.

В результате исследования показаны достаточная иммуногенность и эффективность трехвалентной инактивированной вакцины против гриппа у больных РА и АС. За три эпидемических сезона не отмечено ни одного случая гриппа или гриппоподобного заболевания. Среди вакцинированных против гриппа больных РА доля «ответчиков» на вакцину по штамму H1N1 составила 68%, АС – 78,5%, в группе контроля – 75%. Иммуногенность вакцины против гриппа не зависела от получаемой пациентом терапии РЗ, в то время как иммуногенность 23-валентной пневмококковой вакцины снижалась со временем у пациентов, получавших терапию метотрексатом ( $p < 0,05$ ). Однако значимое повышение коэффициента поствакцинального ответа сохранялось по истечении пятилетнего периода наблюдения у 68,3% пациентов.

Автором убедительно показана безопасность обеих исследуемых вакцин. Частота поствакцинальных реакций в группе пациентов с РА и АС, вакцинированных против гриппа, значимо не превышала таковую в контроле. За весь период наблюдения не наблюдалось ни обострения РЗ, связанного с вакцинацией против гриппа или пневмококковой инфекции, ни развития новых аутоиммунных феноменов.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий анализ собственных данных в сопоставлении с материалами отечественной и зарубежной литературы. В целом, в главе проведено обобщение и осмысление полученных результатов, проанализированы основные положения диссертации. Раздел написан последовательно и логично.

Материалы диссертации представлены в 16 публикациях, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов диссертационного исследования и 12 тезисах. Основные результаты диссертации неоднократно докладывались на всероссийских и международных ревматологических научных форумах, в силу чего они прошли широкую апробацию.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достаточный объем исследуемых групп, длительный срок наблюдения вакцинированных больных, применение современных методов лабораторных исследований и статистической обработки данных, глубокий анализ полученных данных позволяют признать обоснованными каждое положение диссертации, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором. Методы исследования, применяемые в диссертации, современны и адекватны, полностью соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам. Результаты исследования полноценно представлены в графиках и таблицах.

Все результаты диссертационной работы, положения и выводы полностью соответствуют области исследования, в которой она проводилась.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Научная новизна полученных результатов заключается в том, что впервые в России определены спектр и частота КИ у пациентов с СКВ, ССД и РА, а выделены факторы риска развития инфекций, в том числе инфекций дыхательных путей, у больных с указанными нозологиями. Показаны как высокая клиническая эффективность инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у больных РА и АС, так и достаточная иммуногенность и безопасность указанной вакцины у больных РА и АС на фоне различной терапии. На когорте больных РА, вакцинированных 23-валентной пневмококковой вакциной, показаны безопасность, эффективность и достаточная иммуногенность на протяжении пятилетнего периода.

Полученные результаты имеют большое практическое значение, так как они будут способствовать активному внедрению вакцинопрофилактики инфекций дыхательных путей у больных РА и АС в широкую клиническую

практику. Это позволит оптимизировать тактику лечения основного заболевания у данной категории пациентов. Результаты данной диссертационной работы внедрены в практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Также изложенные научные данные найдут свое применение в учебном процессе при подготовке и повышении квалификации специалистов.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертационная работа Бухановой Дарьи Валерьевны является завершенным научным трудом, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Содержание автореферата и печатных работ полностью отражает все основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации не имеется.

### **Заключение**

Диссертация Бухановой Дарьи Валерьевны на тему «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика», выполненная под руководством доктора медицинских наук Белова Бориса Сергеевича, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи – возможность применения вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции у больных ревматологического профиля, что имеет существенное значение для медицины. По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (постановление правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук. Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Заведующий кафедрой госпитальной терапии №2  
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук,  
профессор

Дворецкий Леонид Иванович

«30» апреля 2020

Подпись д.м.н., профессора Дворецкого Л.И. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук,  
профессор



Воскресенская О. Н.

Адрес: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Тел.: +7 (495) 628-44-53, +7 (495) 627-29-44  
Email: rektorat@sechenov.ru, dvoretski@mail.ru